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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 1 月 8 日　　第 25 卷　　第 1 期　　(Volume 25 Number 1)



1/2017

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一七年一月八日　第二十五卷　第一期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年1月8日 第25卷 第1期 (总第549期)

述评

1　重视难治性胃食管反流病精神心理因素的诊治

周晓艳, 褚传莲

7　恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎进展

张莉, 张福奎

17　干细胞在肝脏疾病中应用的现状与希望

姚鹏

23　肠道菌群移植与溃疡性结肠炎

金博

31　肠道菌群与心血管疾病相关: 现状与未来

黄源春, 谭学瑞

基础研究

43　宁夏密点麻蜥含药大鼠血清对人胃癌BCG-823细胞凋亡的影响

侯卓成, 白鲁根, 李卫强

49　苗族腌汤对急性肝衰竭大鼠肠黏膜Occludin及肝组织IL-22的影响

蒋玉杰, 吴亚云

56　3T3-L1细胞中*FoxO1*基因沉默对高分子量脂联素表达的影响

沈震, 刘旭东, 赵晓芳

临床研究

64　广西人群TGF-β1 rs1800469基因多态性与肝癌易感性的Meta分析

马晓聪, 郑景辉, 唐友明, 荣震, 黎军宏, 张国彪, 郑韦平

71 早期百普力肠内营养支持对重症急性胰腺炎的影响

朱宏波, 章华萍, 潘田君

文献综述

77 内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制研究进展

刘玥宏, 徐敬东

84 功能性消化不良的相关研究进展

汪龙德, 毛兰芳, 杜晓娟, 张晶, 吴溪玮

研究快报

91 老年胆总管结石患者腹腔镜胆总管探查术后一期缝合与T管引流疗效比较

郑伟, 张云

临床经验

96 FTS对术后EPISBO的影响和EPISBO再认识

黄涛, 姚红艳, 邓锋, 尔启东

102 纳洛酮联合泮托拉唑在预防呼吸衰竭并发上消化道出血的作用

贺国文, 赵咏梅, 周洁

附　　录　　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知
I　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

42　《世界华人消化杂志》修回稿须知
63　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
70　《世界华人消化杂志》正文要求
76　《世界华人消化杂志》栏目设置
90　《世界华人消化杂志》参考文献要求
95　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
101　《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 褚传莲, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 250013, 山东省济南市历下区解放路105号, 济南市中心医院保健消化科. 主要从事消化系统常见病、多发病及老年性消化系统疾病的诊治, 精于胃食管反流病、老年性便秘、幽门螺杆菌相关性疾病的诊治. 现任中国微循环学会周围血管疾病专业委员会门脉高压学组委员, 山东省医学会老年分会营养学组委员, 山东省免疫学会消化免疫分会委员, 山东省老年医学研究会重症医学分会委员, 山东省老年学学会保健康复分会理事. 现承担山东省自然科学基金计划、山东省科技发展计划3项. 发表论文30余篇, 主编专著1部, 参编著作3部. 获山东省保健科技二等奖, 济南市科技进步二等奖.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-01-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 1 January 8, 2017

EDITORIAL

1 Importance of diagnosis and management of psychological disorders in patients with refractory gastroesophageal reflux disease

Zhou XY, Chu CL

7 Recent advances in treatment of chronic hepatitis B with entecavir

Zhang L, Zhang FK

17 Stem cell based therapies for liver diseases: Current status and perspectives

Yao P

23 Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis

Jin B

31 Association of gut microbiota with cardiovascular diseases: Present and future

Huang YC, Tan XR

BASIC RESEARCH

43 Influence of rat drug containing serum of Ningxia *Eremias multiocellata* on human gastric cancer BCG-823 cell proliferation and apoptosis

Hou ZC, Bai LG, Li WQ

49 Impact of An Soup of Miao nationality on expression of Occludin in intestinal mucosa and content of IL-22 in hepatic tissue in mice with acute liver failure

Jiang YJ, Wu YY

56 Silencing *FoxO1* expression promotes expression of high molecular weight adiponectin in 3T3-L1 cells

Shen Z, Liu XD, Zhao XF

CLINICAL RESEARCH

64 Association between TGF-β1 rs1800469 polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese Guangxi populations: A meta-analysis

Ma XC, Zheng JH, Tang YM, Rong Z, Li JH, Zhang YB, Zheng WP

71 Clinical effects of early enteral nutrition support with peptison in patients with severe acute pancreatitis

Zhu HB, Zhang HP, Pan TJ

REVIEW

77 Relationship between colonic inner mucus layer and pathogenesis of ulcerative colitis

Liu YH, Xu JD

84 Research progress on functional dyspepsia

Wang LD, Mao LF, Du XJ, Zhang J, Wu XW

RAPID COMMUNICATION

91 Efficacy of primary duct closure *vs* T-tube drainage following laparoscopic common bile duct exploration in elderly patients with choledocholithiasis

Zheng W, Zhang Y

CLINICAL PRACTICE

96 Effect of fast track surgery on early postoperative inflammatory small bowel obstruction

Huang T, Yao HT, Deng F, Er QD

102 Naloxone combined with pantoprazole for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with respiratory failure

He GW, Zhao YM, Zhou J

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 1 January 8, 2017

Contents

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2017

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Chuan-Lian Chu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Ji'nan Central Hospital, 105 Jiefang Road, Lixia District, Ji'nan 250013, Shandong Province, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 8, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.1

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 1-6
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

重视难治性胃食管反流病精神心理因素的诊治

周晓艳, 褚传莲

周晓艳, 褚传莲, 济南市中心医院保健消化科 山东省济南市 250013

褚传莲, 副教授, 副主任医师, 主要从事功能性胃肠病和上消化道早癌的诊治.

基金项目: 济南市2015年临床医学科技创新计划基金资助项目, No. 201503011; 山东省2013年科学技术发展计划基金资助项目, No. 2013G0021804.

作者贡献分布: 本文由周晓艳综述; 褚传莲审校.

通讯作者: 褚传莲, 副教授, 副主任医师, 250013, 山东省济南市历下区解放路105号, 济南市中心医院保健消化科.
chuchucl@163.com

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-06-24
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2017-01-08

Importance of diagnosis and management of psychological disorders in patients with refractory gastroesophageal reflux disease

Xiao-Yan Zhou, Chuan-Lian Chu

Xiao-Yan Zhou, Chuan-Lian Chu, Department of Gastroenterology, Ji'nan Central Hospital, Ji'nan 250013, Shandong Province, China

Supported by: 2015 Ji'nan Clinical Medicine Science and Technology Innovation Fund, No. 201503011; 2013 Shandong Provincial Science and Technology Development Program, No. 2013G0021804.

Correspondence to: Chuan-Lian Chu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Ji'nan Central Hospital, 105 Jiefang Road, Lixia District, Ji'nan 250013, Shandong Province, China. chuchucl@163.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-06-24
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2017-01-08

Abstract

Psychological factors are closely related to the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, and other gastrointestinal diseases. It has been widely accepted that psychological factors play a very important role in refractory gastroesophageal reflux disease (RGERD). This article reviews the role of psychological factors in the epidemiology, pathogenesis, assessment, and management of RGERD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Refractory gastroesophageal reflux disease; Psychological factor; Visceral hypersensitivity

Zhou XY, Chu CL. Importance of diagnosis and management of psychological disorders in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 1-6 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/1.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.1

摘要

精神心理因素与胃食管反流病、肠易激综合征、功能性消化不良等多种胃肠道疾病息息相关, 重视精神心理因素在难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)中的作用, 成为人们讨论的热点. 本文重点对精神心理因素在RGERD

背景资料
难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)是指采用双倍剂量的PPIs治疗8-12 wk后, 反酸和/或烧心症状无明显缓解. 除了酸反流、食管抗反流屏障功能障碍、动力障碍等因素以外, 这部分患者多合并焦虑、抑郁、睡眠障碍等, 精神心理因素与RGERD的发生发展关系密切.

同行评议者
牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科; 谢义民, 副主任医师, 重庆三峡中心医院二外儿科

研发前沿
消化心身健康问题日趋引起消化专家的重视, RGERD与精神心理因素的相互关系是目前研究的热点, 精神心理因素如何通过神经内分泌网络与胃肠道发挥作用, 仍需进一步研究.

患者的流行病学、发病机制中的作用、评估及诊治中的注意事项作一综述.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 难治性胃食管反流病; 精神心理因素; 内脏高敏感

核心提要: 精神心理因素通过神经内分泌系统、内脏高敏感、食管上皮细胞间隙扩张等机制在难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)中发挥重要作用. 重视精神心理因素的评估与治疗, 可能对RGERD患者的治疗带来新的突破.

周晓艳, 褚传莲. 重视难治性胃食管反流病精神心理因素的诊治. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 1-6 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/1.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.1

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床常见疾病, 其中约10%-40%对质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)抵抗[1], 即难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD). 2014年《中国胃食管反流病共识意见》将RGERD定义为患者采用双倍剂量的PPIs治疗8-12 wk后, 反酸和/或烧心症状无明显缓解. 除了酸反流、食管抗反流屏障功能障碍、动力障碍等因素以外, 越来越多的证据提示精神心理因素在RGERD的发病及诊治中起重要作用[2,3]. 本文将主要从RGERD患者精神心理情况的流行病学、精神心理因素影响RGERD患者症状的可能机制以及对RGERD患者的治疗方面进行综述.

相关报道
国内外研究认为食管上皮细胞间隙增宽(dilated intercellular space, DIS)是胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的一个主要标志, 应用质子泵抑制剂后, 随着反流症状的好转, 食管上皮细胞间隙恢复正常, 持续存在的DIS可能是RGERD的一个重要机制.

1 精神心理因素与RGERD的流行病学

研究发现随着饮食结构的改变、肥胖及幽门螺杆菌根除率的增加, 全球GERD的发病率呈上升趋势, 西欧和北美的发生率约10%-20%[4,5], 亚洲约5%[6]. 我国略低些, 约3.1%(城镇为2.4%, 农村为3.8%, 广东最低为1.7%, 武汉最高为5.1%)[7]. 与症状和酸反流相关的GERD患者相比, 症状和酸反流不相关的患者发生焦虑和抑郁的比例增高, 另外, 大约超过30%的GERD患者表现为RGERD[8], 其中非糜烂性胃食管反流病(non-erosive gastroesophageal reflux disease, NERD)占据多数, 在NERD、糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)和Barrett食管中, RGERD的发生率分别为40%-50%、6%-15%和20%. 精神心理因素与GERD、肠易激综合征、功能性消化不良等多种胃肠道疾病息息相关. 合并焦虑、抑郁状态的患者, 反流症状的发生风险增加[9]. 一项台湾地区人民的研究[10]发现GERD患者中抑郁、焦虑、睡眠障碍的发生率分别为1.99%、1.57%、1.18%. 另一大规模的流行病学调查研究[11]发现, 焦虑、抑郁或慢性心理应激可以导致NERD的发生. 研究[12,13]发现, NERD患者常与精神紧张、焦虑及抑郁状况存在, 对抑酸治疗效果差. RGERD患者中, 尤其是NERD患者较EE和正常对照者焦虑、抑郁症状评分显著升高, 另外, NERD患者中焦虑、抑郁的发生率也显著增高[13]; 徐志洁等[14]研究发现, 1/3以上的NERD患者存在焦虑、抑郁症状. GERD患者发生精神疾病的风险增加, 合并精神心理因素的GERD患者多对抑酸治疗效果差, 两者相互影响[15]. 总之, 精神心理因素的存在是抑酸治疗效果欠佳、RGERD难治的重要危险因素之一, 精神心理因素对RGERD的发生发展与诊治具有不可忽视的作用.

2 精神心理因素与RGERD的发病机制

RGERD的发病机制比较复杂. 据报道, 精神心理因素、食管上皮细胞间隙、内脏高敏感、工作生活压力等与RGERD的发生发展密切相关[16,17]. 但精神心理因素在RGERD中的发病机制目前仍不明确, 研究认为精神心理因素可能通过神经内分泌系统导致胃肠运动失调、诱导食管上皮细胞间隙扩张及食管高敏感机制, 从而加重RGERD的症状.

2.1 神经内分泌系统 研究[18]认为精神心理因素通过神经内分泌网络调节胃肠道的功能. "脑-肠轴"是将胃肠道与中枢神经系统联系起来的神经内分泌网络[19,20]. 承载"脑-肠轴"调控网络的物质基础包括神经通路和内分泌通路. 神经通路主要受迷走神经、脊髓神经、内脏运动神经等的调控. 内分泌通路主要通过各种脑肠肽起作用[21]. 精神心理因素对胃肠道的影响主要包括: 改变胃肠道运动、增加内脏感知、胃肠道分泌的变化、增加通透性、减

少黏膜血流、影响微生物群等[22]. 对于GERD患者而言, 精神心理因素通过影响食管动力及下食管括约肌压力及增加食管对酸或其他反流物的敏感性加重反流症状[23]. 脑-肠轴为进一步了解精神心理因素对胃肠道功能的影响提供了基础, 是联系感情中枢与神经内分泌、肠神经系统的双向交通通路, 精神心理因素通过与中枢神经系统联系影响胃肠道的运动、感觉及分泌, 反过来, 胃肠道的症状也作用于大脑的感情中枢, 精神心理因素通过“脑-肠轴”与胃肠道相互作用, 临床表现为精神心理障碍与胃肠道症状合并存在[24]. 因此, 精神心理因素不仅可认为是胃肠疾病的诱因, 也可看作是胃肠疾病的表现.

2.2 食管上皮细胞间隙 食管上皮细胞间隙增宽(dilated intercellular space, DIS)是评价食管黏膜屏障功能受损的一个重要指标, 胃酸等反流物刺激食管从而使食管上皮出现DIS, 被认为是GERD的主要标志[17,25,26]. 难治性NERD患者存在持续的食管DIS, 不仅酸反流事件可以使食管上皮细胞出现DIS, 胆盐、急性应激事件也可以使食管出现持续的DIS[27]. 体外试验证明, 在pH 5的情况下, 胆盐可能通过调节Wnt信号破坏上皮细胞的完整性, 引起食管DIS, 食管黏膜的通透性增加[28]. 急性心理应激可以诱导大鼠出现食管DIS[29]. GERD患者中, 尤其对于ENRD患者而言, 精神心理应激可以诱导食管DIS, 使胃酸或其他反流物通过DIS刺激上皮内伤害性感受器, 引起烧心或反流症状[30]. 另有研究[31]认为, 急性精神心理应激通过增加食管黏膜的DIS, 增加了黏膜的通透性和黏膜下的肥大细胞数量, 从而引起反流症状的存在. 对大鼠进行慢性束缚应激事件发现, 肥大细胞来源的类胰蛋白酶增多, 通过上调蛋白酶激活受体, 引发炎症反应, 破坏上皮细胞骨架蛋白的功能, 从而引起DIS[32]. 当急性应激时, 通过诱导食管的DIS, 增加了食管黏膜的高敏感状态, 也是RGERD症状存在的关键.

2.3 内脏高敏感 精神心理因素与食管高敏感存在一定的关系, 焦虑和抑郁会降低患者的内脏感觉阈值, 研究[33]认为精神心理因素通过脑-肠轴影响内脏神经调控机制, 参与食管高敏感的形成, 二者相互作用可导致GERD患者的食管对酸或机械性扩张的敏感性增强, 对疼痛刺激的阈值减低. Prakash等[34]认为焦虑、抑郁等情绪可增加食管对刺激的感知敏感性, 轻度的食管刺激即可表现出典型的反酸、烧心症状[35]. 研究[36]发现, NERD和功能性烧心患者对食管酸暴露、球囊扩张及电刺激较EE及正常对照组异常敏感, 推测这部分患者存在内脏敏感性增加, 但内脏高敏感的机制目前尚不清楚, 可能是通过受损的食管黏膜屏障, 使酸或其他反流物通过DIS, 刺激上皮下神经末梢有关. RGERD患者对正常生理范围内的食管酸暴露异常敏感, 这部分患者多合并焦虑症状, 精神心理应激通过中枢神经系统机制增加了食管的高敏感性, 并且破坏了食管黏膜的完整性, 这进一步证明了焦虑可增加食管对酸诱导的痛觉过敏[31,37]. 系统综述认为抗焦虑、抑郁药物可以调节食管的感觉, 改善内脏高敏感状态, 有助于减轻部分GERD患者烧心及反流症状[38]. 因此, 精神因素和内脏高敏感是RGERD“难治性”的关键.

创新盘点

国内外对于精神心理因素与GERD的相关性报道较多, 但精神心理因素对引起内脏高敏感及食管上皮细胞间增宽的机制相对较少.

3 精神心理因素对RGERD症状的影响

研究[39]认为, 焦虑、抑郁能够增加反流症状, 对PPIs反应差的RGERD患者更有可能伴有心理疾病. Wiklund等[40]通过对随机、双盲、对照、前瞻性的临床研究进行整合分析, 发现NERD尤其是合并焦虑状态的患者对抑酸治疗反应低下, 这进一步证明了精神心理因素对RGERD症状的影响. 另外, 在RGERD患者中存在焦虑、抑郁症状的患者比例较PPIs治疗有效的患者更高. Jansson等[41]研究发现, 相对于不伴焦虑、抑郁症状的患者而言, 存在焦虑状态的患者, 反流症状的风险增加了3.2倍, 而存在抑郁状态的患者, 反流症状的风险增加了1.7倍, 焦虑、抑郁并存的患者, 反流症状发生的风险增加了2.8倍. 睡眠障碍和GERD症状相互作用、相互影响, 睡眠障碍可能是GERD的一个强有力的危险因素[42]. 53.9%的GERD患者多伴有睡眠障碍, 尤其伴有夜间酸反流症状的患者; 另外, 伴有睡眠障碍的患者易存在心理压力, 焦虑、抑郁评分显著升高, 严重影响健康相关的生活质量[43]. RGERD患者由于长期受到疾病困扰, 对常规抑酸及促动力药物治疗效果差, 久之容易产生焦虑、抑郁情绪, 而精神心理因素进一步加重其反流症状, 精神心理因素与胃肠道相互影响, 从而形成恶性循环. 因此, 要重视患者的心理干预, 重视精神心理因

应用要点
重视RGERD患者精神心理因素的评估, 应用HASA、HASD量表或Zung焦虑自评量表、Zung抑郁自评量表评估患者的精神状态, 加用调节精神心理的药物, 往往可以达到事半功倍的效果.

素在RGERD中的诊治.

4 RGERD患者精神心理因素的评估及治疗

消化心身健康问题日益引起人们的重视, 美国精神疾病诊断与统计手册第5版可以作为现阶段消化专科医师学习、了解精神医学基本知识的参考读物. 《中国消化心身健康问题处置专家意见》倡导我们面对患者要从生物医学维度、精神心理维度和社会活动维度三个维度进行整合分析, 最后综合考虑各维度致病因素对患者临床问题的贡献, 制定重点突出、全面细致的个体化处置方案. 汉密尔顿焦虑量表和汉密尔顿抑郁量表具有良好的信度和效度, 已广泛用于功能性胃肠病精神心理因素的评估[44]. 功能性胃肠病罗马III委员会为评估患者的精神心理状态, 特意制定了心理社会警报问卷(Rome III psychosocial alarm questionnaire, RPAQ), 目前尚缺乏对RPAQ验证的报道[45]. 另外, Zung焦虑自评量表(Zung Self-Rating Anxiety Scale, ZSAS)[46]和Zung抑郁自评量表(Zung Self-Rating Depression Scale, ZSDS)[47]也是临床常用的评估焦虑、抑郁程度的两个量表. 由于时间和人员的限制, 我国临床工作者更偏重于应用ZSAS、ASAD评估患者的精神心理状态. 研究[48]认为ZSAS标准分>50分存在焦虑症状, ZSDS标准分>53分存在抑郁症状, 得分越高焦虑、抑郁症状越严重. 对于尤其伴睡眠障碍的RGERD患者, 将精神心理因素纳入RGERD患者诊治的考量中, 分别应用SAS、SDS量表评估患者的精神心理因素, 并对其进行针对性治疗, 可能对RGERD的诊治带来新的突破.

精神心理因素对RGERD的重要性, 不仅体现在其与RGERD的发生机制有关, 能预测疾病的严重程度, 还在于其能影响患者对疾病的痛苦体验, 从而产生反复寻医求治的行为. 因此, 这是导致存在精神心理因素的GERD患者对传统的抑酸及促动力药物治疗效果差的原因. 抗焦虑、抑郁治疗是改善RGERD症状的关键. 抗焦虑、抑郁治疗的可能机制包括恢复大脑皮层功能状态, 改善内脏高敏感状态, 调节神经递质浓度等. 氟哌噻吨美利曲辛片(黛力新)是由氟哌噻吨和美利曲辛组成的治疗精神疾病的复方制剂, 能够调节突触前膜的多巴胺受体及抑制突触前膜对去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取, 从而增加多巴胺和单胺类递质的含量, 起到抗焦虑、抑郁的作用, 小剂量使用本药, 即可快速有效的改善患者的情绪状态, 降低患者的内脏高敏感性. 姚惠香[49]研究发现, PPIs联合小剂量的黛力新治疗伴焦虑、抑郁症状的难治性NERD, 显效率为83.33%, 显著高于单用PPIs组和黛力新组. Yu等[50]研究发现, 埃索美拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗伴情绪障碍的GERD患者, GERDQ量表、焦虑、抑郁症状评分较对照组及治疗前均有明显改善(P<0.05).

5 结论

精神心理因素在RGERD患者的发病机制及诊疗中扮演了非常重要的作用. 随着生物-心理-社会医学模式的普及, 对PPIs反应差的RGERD患者应考虑到可能存在的精神心理因素. 由于合并焦虑、抑郁状态和内脏高敏感, 对于RGERD患者来说, 单纯的抑酸和促动力药物难以有效地消除反流症状, 加用调节精神心理的药物, 往往可以达到事半功倍的效果. 消化心身健康问题日趋引起消化专科的重视, 但精神心理如何与胃肠道相互作用, 尚未完全明确, 仍需我们进一步研究.

6 参考文献

1 Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295-309 [PMID: 19136523 DOI: 10.1136/gut.2007.145581]
2 Kim SE, Kim N, Oh S, Kim HM, Park MI, Lee DH, Jung HC. Predictive factors of response to proton pump inhibitors in korean patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 69-77 [PMID: 25537676 DOI: 10.5056/jnm14078]
3 Niu XP, Yu BP, Wang YD, Han Z, Liu SF, He CY, Zhang GZ, Wu WC. Risk factors for proton pump inhibitor refractoriness in Chinese patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3124-3129 [PMID: 23716993 DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3124]
4 Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717 [PMID: 15831922 DOI: 10.1136/gut.2004.051821]
5 El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
6 Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1700-1707 [PMID: 18923172 DOI: 10.1056/NEJMcp0804684]

7 He J, Ma X, Zhao Y, Wang R, Yan X, Yan H, Yin P, Kang X, Fang J, Hao Y, Li Q, Dent J, Sung JJ, Zou D, Wallander MA, Johansson S, Liu W, Li Z. A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 94 [PMID: 20707933 DOI: 10.1186/1471-230X-10-94]

8 Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61: 1340-1354 [PMID: 22684483 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301897]

9 Jansson C, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 21-29 [PMID: 19961344 DOI: 10.3109/00365520903401967]

10 You ZH, Perng CL, Hu LY, Lu T, Chen PM, Yang AC, Tsai SJ, Huang YS, Chen HJ. Risk of psychiatric disorders following gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 534-539 [PMID: 26021838 DOI: 10.1016/j.ejim.2015.05.005]

11 Hartono JL, Mahadeva S, Goh KL. Anxiety and depression in various functional gastrointestinal disorders: do differences exist? *J Dig Dis* 2012; 13: 252-257 [PMID: 22500787 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00581]

12 Kovács Z, Kerékgyártó O. Psychological factors, quality of life, and gastrointestinal symptoms in patients with erosive and non-erosive reflux disorder. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37: 139-150 [PMID: 17953232 DOI: 10.2190/1147-44K4-MMQQ-122X]

13 Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4302-4309 [PMID: 25892882 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4302]

14 徐志洁, 段丽萍, 王琨, 夏志伟, 林三仁. 焦虑和抑郁与胃食管反流病症状发生的相关研究. 中华医学杂志 2005; 85: 3210-3215

15 Lin WS, Hu LY, Liu CJ, Hsu CC, Shen CC, Wang YP, Hu YW, Tsai CF, Yeh CM, Chen PM, Su TP, Chen TJ, Lu T. Gastroesophageal reflux disease and risk for bipolar disorder: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2014; 9: e107694 [PMID: 25255080 DOI: 10.1371/journal.pone.0107694]

16 Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, Creed F. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1447-1458 [PMID: 16678558 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.057]

17 Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 190-194 [PMID: 19463218 DOI: 10.1007/s11894-009-0030-6]

18 Wang K, Duan LP, Zeng XZ, Liu JY, Xu-Chu W. Differences in cerebral response to esophageal acid stimuli and psychological anticipation in GERD subtypes--an fMRI study. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 28 [PMID: 21439078 DOI: 10.1186/1471-230X-11-28]

19 Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 21-43 [PMID: 21333899 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.004]

20 Huh S. The new era of journal of neurogastroenterology and motility: what should be prepared to be a top journal in the category of gastroenterology and hepatology. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 419-421 [PMID: 24199000 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.419]

21 Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D, Scheiman JM, Schoenfeld P, Appelman H, McMahon LF, Kao JY, Metko V, Zhang M, Inadomi JM. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2013; 145: 1237-1244.e1-e5 [PMID: 23999171 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.052]

22 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 591-599 [PMID: 22314561]

23 Kamolz T, Velanovich V. Psychological and emotional aspects of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2002; 15: 199-203 [PMID: 12444990 DOI: 10.1046/j.1442-2050.2002.00261.x]

24 李景男, 钱家鸣. 胃肠激素与消化系疾病. 中华消化杂志 2005; 25: 253-254

25 Arul P, Phansalkar M, Alexander T, Padhi S, Vinoth B. Endoscope versus microscope in the diagnosis of esophageal non-erosive reflux disease: a study of 71 cases. *Malays J Pathol* 2014; 36: 181-188 [PMID: 25500517]

26 Borrelli O, Mancini V, Thapar N, Ribolsi M, Emerenziani S, de'Angelis G, Bizzarri B, Lindley KJ, Cicala M. Dilated intercellular space diameter as marker of reflux-related mucosal injury in children with chronic cough and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 733-742 [PMID: 24512625 DOI: 10.1111/apt.12652]

27 van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1021-1028 [PMID: 18076734 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01688.x]

28 Ghatak S, Reveiller M, Toia L, Ivanov AI, Zhou Z, Redmond EM, Godfrey TE, Peters JH. Bile Salts at Low pH Cause Dilation of Intercellular Spaces in In Vitro Stratified Primary Esophageal Cells, Possibly by Modulating Wnt Signaling. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 500-509 [PMID: 26715559 DOI: 10.1007/s11605-015-3062-2]

29 Zhang DH, Zhou LY, Dong XY, Cui RL, Xue Y, Lin SR. Factors influencing intercellular spaces in the rat esophageal epithelium. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1063-1069 [PMID: 20205275 DOI: 10.3748/wjg.v16.i9.1063]

30 Söderholm JD. Stress-related changes in oesophageal permeability: filling the gaps of GORD? *Gut* 2007; 56: 1177-1180 [PMID: 17449634 DOI: 10.1136/gut.2007.120691]

31 Farré R, De Vos R, Geboes K, Verbecke K, Vanden Berghe P, Depoortere I, Blondeau K, Tack J, Sifrim

名词解释

食管上皮细胞间隙增宽(DIS): 是食管黏膜屏障受损的一个重要标志, 胃酸、胆盐及急性应激可通过DIS刺激上皮内伤害性感受器, 引起反酸和/或烧心症状.

同行评价

GERD是消化系统常见病、多发病, 疗程长, 容易复发, 尤其对于RGERD患者而言, 单纯的抑酸和促动力药物难以有效地消除反流症状, 重视精神心理因素的评估与治疗, 往往可以取得事半功倍的效果.

D. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut* 2007; 56: 1191-1197 [PMID: 17272649 DOI: 10.1136/gut.2006.113688]

32 Zhong CJ, Wang K, Zhang L, Yang CQ, Zhang K, Zhou SP, Duan LP. Mast cell activation is involved in stress-induced epithelial barrier dysfunction in the esophagus. *J Dig Dis* 2015; 16: 186-196 [PMID: 25565566 DOI: 10.1111/1751-2980.12226]

33 Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Dothel G, Zecchi L, Bellacosa L, Carini G, Stanghellini V, Corinaldesi R. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 308-315 [PMID: 21537962 DOI: 10.1007/s11894-011-0195-7]

34 Prakash Gyawali C. Esophageal hypersensitivity. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2010; 6: 497-500 [PMID: 20978552]

35 Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002; 51: 885-892 [PMID: 12427796 DOI: 10.1136/gut.51.6.885]

36 Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008; 57: 674-683 [PMID: 18079285 DOI: 10.1136/gut.2007.127886]

37 Sharma A, Van Oudenhove L, Paine P, Gregory L, Aziz Q. Anxiety increases acid-induced esophageal hyperalgesia. *Psychosom Med* 2010; 72: 802-809 [PMID: 20841561 DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181f5c021]

38 Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, Bredenoord AJ. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 251-259.e1 [PMID: 24997325 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.025]

39 Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, Weinman B, Chey WD. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 473-482 [PMID: 18194508 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03596]

40 Wiklund I, Carlsson R, Carlsson J, Glise H. Psychological factors as a predictor of treatment response in patients with heartburn: a pooled analysis of clinical trials. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 288-293 [PMID: 16497615 DOI: 10.1080/00365520500292970]

41 Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K, Lagergren J. Severe gastro-oesophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 683-691 [PMID: 17697202 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03411.x]

42 Lindam A, Ness-Jensen E, Jansson C, Nordenstedt H, Åkerstedt T, Hveem K, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux and Sleep Disturbances: A Bidirectional Association in a Population-Based Cohort Study, The HUNT Study. *Sleep* 2016; 39: 1421-1427 [PMID: 27166240]

43 Iwakura N, Fujiwara Y, Shiba M, Ochi M, Fukuda T, Tanigawa T, Yamagami H, Tominaga K, Watanabe T, Arakawa T. Characteristics of Sleep Disturbances in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Intern Med* 2016; 55: 1511-1517 [PMID: 27301498 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5454]

44 Möller HJ. Standardised rating scales in psychiatry: methodological basis, their possibilities and limitations and descriptions of important rating scales. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 6-26 [PMID: 18663668 DOI: 10.1080/15622970802264606]

45 Drossman DA. 罗马Ⅲ: 功能性胃肠病. 北京: 科学出版社, 2008: 831-834

46 Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971; 12: 371-379 [PMID: 5172928 DOI: 10.1016/S0033-3182(71)71479-0]

47 Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70 [PMID: 14221692 DOI: 10.1001/archpsyc.1965.01720310065008]

48 Li Y, Nie Y, Sha W, Su H. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. *Chin Med J* (Engl) 2002; 115: 1082-1084 [PMID: 12173597]

49 姚惠香. 雷贝拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗非糜烂性胃食管反流病的临床观察. 上海交通大学学报(医学版) 2014; 34: 352-356

50 Yu YY, Fang DC, Fan LL, Chang H, Wu ZL, Cao Y, Lan CH. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1200-1206 [PMID: 24955450 DOI: 10.1111/jgh.12552]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.7

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 7-16
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎进展

张 莉, 张福奎

张莉, 张福奎, 首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院消化内科 北京市 100043

张莉, 副主任医师, 主要从事肝脏疾病的诊治和消化内镜下治疗等研究.

作者贡献分布: 本文由张莉与张福奎共同完成.

通讯作者: 张莉, 副主任医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 首都医科大学石景山教学医院, 北京市石景山医院消化内科. wwwhhh9688@163.com
电话: 010-88429999

收稿日期: 2016-06-14
修回日期: 2016-06-29
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2017-01-08

Recent advances in treatment of chronic hepatitis B with entecavir

Li Zhang, Fu-Kui Zhang

Li Zhang, Fu-Kui Zhang, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Correspondence to: Li Zhang, Associate Chief Physician, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, 24 Shijingshan Road, Shijiingshan District, Beijing 100043, China. wwwhhh9688@163.com

Received: 2016-06-14
Revised: 2016-06-29
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2017-01-08

Abstract

Entecavir (ETV) is a potent hepatitis B virus inhibitor with a high barrier to resistance, and it has been recommended as one of the first-line drugs for treating chronic hepatitis B (CHB) by guidelines from several international and national societies. This paper reviews the recent advances in the treatment of CHB with ETV, in terms of treatment adherence, efficacy in the treatment of various kinds of patients with CHB, management of patients with partial virological response, viral resistance or treatment failure to ETV, treatment cessation, sequential or combination therapy with ETV and pegylated interferon, as well as the surveillance of hepatocellular carcinoma.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Entecavir; Tenofovir; Nucleos(t)ide analogues; Pegylated interferon

Zhang L, Zhang FK. Recent advances in treatment of chronic hepatitis B with entecavir. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 7-16 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/7.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.7

摘要

恩替卡韦(entecavir, ETV)可快速强效抑制乙型肝炎病毒复制并且具有高耐药基因屏障, 被美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南推荐为治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的一线药物. 本文对ETV治疗CHB的研究进展, 包括ETV的治疗依从性、ETV对各种类型CHB患者的疗效、对ETV部分应答、治疗失败或耐药的管理、ETV的停药时机、ETV和聚乙二醇干扰素联合/序贯方案以及对ETV治疗

背景资料
恩替卡韦(entecavir, ETV)可快速强效抑制乙型肝炎病毒复制, 并且具有高耐药基因屏障, 被美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南推荐为治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的一线药物.

同行评议者
程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科; 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病; 卡世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

研发前沿
许多临床研究对应用ETV治疗CHB提供了新的证据, 诸如ETV治疗各种类型CHB患者的效果, 对ETV部分应答、治疗失败或耐药者的管理, 如何确定ETV的停药时机以及ETV和聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)联合/序贯方案的应用前景等.

患者肝细胞癌的监测进行综述.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 恩替卡韦; 替诺福韦; 核苷(酸)类似物; 聚乙二醇干扰素

核心提要: 对恩替卡韦(entecavir, ETV)部分应答、治疗失败或耐药者应该加用或换用替诺福韦治疗, ETV和聚乙二醇干扰素联合/序贯方案可能具有一定前景, 乙型肝炎表面抗原定量检测可望用于协助判断ETV的停药时机.

张莉, 张福奎. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 7-16 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/7.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.7

0 引言

美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南均推荐, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗目的为持久抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制和阻止疾病进展, 应用核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NA]治疗时, 应首选可快速强效抑制HBV复制并且具有高耐药基因屏障的恩替卡韦(entecavir, ETV)或替诺福韦(tenofovir, TDF)作为一线药物. 现对ETV治疗CHB的研究进展综述报告如下.

1 CHB患者对ETV治疗的依从性良好

我国台湾一项研究[1]表明, CHB初治患者应用ETV治疗3年时, 与应用替比夫定(telbivudine, LdT)或拉米夫定(lamivudine, LAM)相比, 较少需要治疗调整, 治疗依从性良好(>90%)的患者比例更高(90.8%). 荷兰一项研究[2]也证实, CHB患者对ETV治疗的依从性良好, 16 wk期间的ETV治疗依从率为85%±17%. 美国一项回顾性研究[3]纳入557例CHB初治患者, 应用ETV或TDF治疗第12个月时, 依从性良好的患者比例分别为95.4%和92.2%, 累积病毒学突破率分别为1.0%和4.8%(P = 0.26), 第24个月时, ETV组治疗依从性良好的患者比例显著高于TDF组, 分别为91.1%和83.1%, 累积病毒学突破率分别为3.7%和9.8%(P = 0.04), 所有病毒学突破均与治疗依从性差有关.

2 ETV适用于治疗各种类型的CHB患者

Nguyen等[4]研究纳入既往应用阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)的患者, 包括40例对ADV完全应答者和80例ADV部分应答者, 转变至ETV治疗24 mo时, 对ADV完全应答者和部分应答者的病毒学应答率分别为100%和84%, 对ADV耐药的8例患者中, 有7例获得病毒学应答.

Ahn等[5]研究纳入73例应用LAM获得病毒学应答, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)仍然为阳性的CHB患者, 继续应用LAM或者转换至ETV治疗, 第48周和第96周时, 转换至ETV治疗组的病毒学应答率显著高于继续应用LAM治疗组(100.0% *vs* 62.8%和97.4% *vs* 57.1%, 均P<0.001), 病毒学突破和LAM基因型耐药发生率均显著低于继续应用LAM治疗组(第96周时的累计发生率分别为2.6% *vs* 42.9%和0.0% *vs* 28.6%, 均P<0.001). 因此, 对于应用LAM治疗获得病毒学应答的患者, 转换至ETV治疗, 有助于维持病毒学应答.

我国香港一项研究中, 33例对LdT不完全应答的CHB患者换用ETV治疗25 mo(4-46) mo后, 26例(79%)获得维持病毒学应答. 转换治疗时的HBV DNA水平是病毒学应答的独立相关因素(P = 0.01), HBV DNA<2000 IU/mL者的病毒学应答率高达96%(24/25). 因此, 对于LdT治疗6-12 mo时不完全应答的患者, 如果HBV DNA<2000 IU/mL, 换用ETV治疗, 可获得满意的病毒学应答率[6].

Tseng等[7]研究纳入应用ETV(0.5 mg/d)治疗的HBeAg阳性CHB患者, 经治和初治患者在任何时间点的病毒学应答率和HBeAg清除率均相似, 中位数时间27.3 mo时, 初治和经治患者的HBeAg清除率分别为41.9%和45.8%, 然而, 病毒学突破率分别为1.6%和8.3%, LAM经治患者的病毒学突破率显著较高.

Ceylan等[8]研究表明, 慢性HBV感染患者合并非酒精性脂肪性肝病, 对应用ETV或TDF治疗6 mo和12 mo时的病毒学应答并无影响.

Zhang等[9]研究纳入65例应用ETV和54例应用LAM治疗的HBV相关性慢加急性肝衰竭患者, ETV治疗可以更加快速地抑制HBV DNA, 患者的病毒学应答率更高, 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)和Child-Pugh评分改善更加显著, 52 wk时的生

存率更高(64.6% *vs* 48.1%, $P = 0.038$). 一项荟萃分析[10]纳入10项研究, 涉及1254例HBV相关性ACLF患者, 对应用ETV和LAM治疗的效果和安全性进行对比, 结果表明, 1、3和12 mo时, ETV治疗组患者的病毒学应答率更高, 1、2、3或6 mo时的生存率无显著性差异, 然而, 治疗12 mo后, ETV治疗组患者的生存率显著高于LAM治疗组患者($P = 0.008$). Hung等[11]研究纳入189例重症急性加重的CHB初治患者, 应用ETV或TDF治疗24 wk时, 两组患者的死亡或肝移植率、肝脏并发症发生率以及生化和病毒学应答率均相似.

Shin等[12]研究表明, HBV肝硬化患者应用ETV治疗2年时, 通过MELD和Child-Pugh评分评估的肝功能以及无创性肝纤维化评分系统评估的肝纤维化程度均得到显著改善. Xu等[13]研究纳入204例NA初治的HBV肝硬化患者, 应用ETV治疗240 wk时, 代偿期和失代偿期肝硬化患者的病毒学应答率分别为87.5%和92.6%, 患者的Child-Pugh评分显著改善, 在接受配对肝活检的患者中, Knodell炎症坏死评分自基线平均下降3.58分±1.03分, Ishak纤维化评分自基线平均下降1.26分±0.64分(均$P<0.01$). Kim等[14]研究通过瞬时弹性成像检测的肝脏硬度(liver stiffness, LS)值对肝纤维化进行评估, 121例CHB患者应用ETV治疗3年后, 中位数LS值由基线时的14.3 kPa降至7.3 kPa($P<0.001$), 基线LS值较高是LS值显著下降的唯一独立预测因素.

Watanabe等[15]研究表明, 249例CHB患者应用ETV治疗60 mo后, 凝血酶原活动度(85.9%±17.4%)至(97.0%±16.9%)($P<0.001$)和白蛋白水平等肝功能储备指标均显著改善(40 g/L±5 g/L)至(43 g/L±3 g/L)($P<0.001$). 随着治疗时间延长, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的年发生率降低, 治疗第5年时, HCC的发生率仅为1.8%.

Jonas等[16]完成的应用ETV治疗CHB儿童患者的一项Ⅲ期研究结果表明, 患者48 wk时的病毒学应答、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平复常和HBeAg血清学转换率分别为49.2%、67.5%和24.2%, 96 wk时, 病毒学应答率增加至64%, 1年和2年时的累积耐药发生率分别为0.6%和2.6%. 患者耐受性良好, 未观察到不良事件或生长发育异常.

Wang等[17]研究纳入42例经活检证实为膜性肾病的HBV相关性肾小球肾炎成人患者, 其中23例应用他克莫司0.05 mg/(kg•d)+ETV联合治疗者12 wk和24 wk时的蛋白尿缓解率分别为69%和87%, 无HBV再激活的证据, 而19例单用ETV治疗者相应的蛋白尿缓解率分别仅为26%和42%, 2组患者至蛋白尿部分或完全缓解的平均时间分别为18.6 wk和34.3 wk($P<0.001$).

Shang等[18]研究纳入216例接受异基因造血干细胞移植的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性患者, 应用LAM或ETV预防性抗病毒治疗, 移植后6、12和24 mo时, LAM治疗组HBV再激活的累积发生率分别为3.0%、7.0%和24.0%, ETV治疗组相应的HBV再激活累积发生率分别为0.0%、0.0%和2.0%, 此外, ETV组患者HBV再激活所致重症肝炎的累积发生率以及耐药突变的风险也显著较低. Chen等[19]研究表明, 基线HBV DNA水平≥2000 IU/mL是实体肿瘤患者接受全身细胞毒性药物化疗期间发生HBV再激活的风险因素, 对于这些高风险患者, ETV治疗对于预防HBV再激活的效果显著优于LAM. Li等[20]研究表明, 接受肝动脉导管化疗栓塞的HBV相关性HCC患者应用ETV预防性治疗, 可显著降低HBV再激活的风险.

Cholongitas等[21]一项小样本研究纳入乙肝肝硬化肝移植受者, 应用小剂量乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)加ETV或TDF预防性治疗, 6 mo后停用HBIG, 继续单用ETV或TDF治疗, 随访中位数时间21 mo, 所有患者均保持HBsAg和HBV DNA阴性.

我国香港一项研究[22]表明, ETV可安全有效地用于治疗CHB肾移植受者, 12、24和36 mo时, 10例初治患者的累积病毒学应答率分别为60%、100%和100%, 无耐药发生.

Cho等[23]研究纳入既往NA治疗失败的CHB患者, 应用ETV+ADV联合治疗, ETV剂量为0.5 mg/d组与1.0 mg/d组相比, 累积病毒学应答率和ETV耐药变异发生率均相似(P值分别为0.094和0.953).

Park等[24]对64例多重耐药(对核苷和核苷酸类似物均发生基因型耐药)的CHB患者应用ETV(1.0 mg/d)+TDF联合治疗的效果进行研究, 患者4、12、24和48 wk时的病毒学应答率分别为23.4%、56.3%、67.2%和85.9%, 所有患者未检出TDF耐药突变或新发突变.

创新盘点

对ETV部分应答、治疗失败或耐药者应该加用或换用TDF治疗, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平可协助判断ETV的停药时机, ETV和PEG-IFN联合/序贯方案在乙型肝炎e抗原血清学转换及HBsAg下降方面可能具有一定优势.

应用要点

ETV是初治CHB患者的一线治疗药物, 患者的治疗依从性良好, 各种类型的CHB患者尤其是初治患者, 应用ETV治疗均可获得满意的病毒学应答, 然而, 仍然应该定期监测肝细胞癌的发生风险.

3 对ETV部分应答的管理策略

Chi等[25]研究从欧洲11家中心纳入729例CHB患者, 应用ETV治疗3.5年期间, 30例患者发生ALT波动(定义为ALT水平升高3倍以上, 并且>3倍正常值上限), 由宿主、病毒和不确定因素所致者分别为12例(40%)、7例(23%)和11例(37%). 对于宿主因素所致的ALT波动, 继续应用ETV治疗安全有效, 对于病毒因素所致的ALT波动, 必须对患者的治疗依从性和耐药情况进行评估.

Chen等[26]研究表明, NA初治患者应用ETV治疗48 wk时HBV DNA水平>2000 copies/mL以及既往对LAM耐药突变的患者, 对ETV延长治疗的应答较差. Lee等[27]研究纳入364例应用ETV治疗≥48 wk的CHB初治患者, 42例(14.3%)患者获得获得部分病毒学应答(partial virological response, PVR)(治疗48 wk时, HBV DNA水平自基线下降>2 $\log_{10}$IU/mL, 但是应用PCR方法仍可检出), 其中41例患者继续应用ETV单药治疗96、144和192 wk时, 累积病毒学应答率分别为78.0%、92.7%和95.1%, 无1例患者发生ETV基因型耐药. Choi等[28]研究纳入应用ETV治疗获得PVR的HBeAg阳性CHB初治患者, 继续应用ETV治疗达7年时, 累积病毒学应答率从第1年时的54.9%升高至98.2%, HBeAg血清学转换率显著升高, 然而, 治疗1年时HBV DNA≥5000 copies/mL者无1例发生HBeAg血清学转换, 因此, 对于ETV治疗1年时获得部分病毒学应答的HBeAg阳性患者, 特别是HBV DNA≥5000 copies/mL者, 需要调整治疗方案. Park等[29]研究纳入130例对ETV治疗获得PVR的CHB患者, 包括102例NA初治患者和28例LAM经治患者, 继续应用ETV治疗至24、36和48 mo时, NA初治患者的累积病毒学应答率分别为54.1%、70.8%和83.7%, LAM经治患者的累积病毒学应答率分别仅为37.0%、42.8%和42.8%(P = 0.008). NA初治患者应用ETV治疗12 mo时的HBV DNA水平<95 IU/mL, 对于预测36 mo时获得病毒学应答的灵敏度和特异性分别为92.9%和78.3%[受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic, AUROC): 0.909, P<0.001], 无ETV耐药发生. 然而, 对于所有LAM经治患者或者ETV治疗12 mo时HBV DNA水平≥95 IU/mL的NA初治患者, 继续应用ETV治疗的病毒学应答率较低, 应该加用TDF联合治疗或者转换至TDF单药治疗.

数项研究[30-32]表明, 对ETV获得PVR的CHB患者可加用TDF联合治疗或者转换至TDF单药治疗.

Kim等[30]研究纳入对ETV治疗获得PVR, 加用TDF联合治疗后获得病毒学应答的57例CHB患者, 16例转换至ETV单药治疗, 18例转换至TDF单药治疗, 23例继续应用ETV+TDF联合治疗, 6 mo后, 转换至ETV单药治疗者的病毒学突破率显著高于TDF单药治疗者(88% *vs* 39%, P = 0.004), 转换至ETV单药治疗以及应用ETV+TDF联合治疗后获得病毒学应答的持续时间<12 mo, 是发生病毒学突破的独立预测因素(均P<0.05). Chaung等[31]研究纳入86例对ETV治疗获得PVR的CHB初治患者, 加用TDF联合治疗6、12和18 mo时的病毒学应答率分别为77.3%、86.4%和100%, ALT复常率分别为73.0%、79.7%和100%, 均显著优于继续维持原治疗或加量ETV(1.0 mg/d)组. Lu等[32]对ETV治疗PVR的患者转换至TDF单药治疗或ETV+TDF联合治疗, 6 mo和12 mo时, TDF单药治疗组的病毒学应答率分别为71%和86%, 联合治疗组的病毒学应答率分别为83%和84%, 两组患者的病毒学应答率相似(均P>0.05), 转换治疗时HBV DNA水平较高(>1000 IU/mL)患者的病毒学应答率也无显著差异.

4 对ETV治疗失败或耐药的管理策略

对ETV治疗失败或耐药的CHB患者, 可加用TDF联合治疗或者转换至TDF单药治疗. Zoulim等[33]研究纳入92例对NA原发无应答、部分应答或发生病毒学突破的CHB患者, 53%既往应用ETV单药治疗, 58%存在单药或多药耐药突变的证据, 转换至ETV(1.0 mg/d)+TDF联合治疗, 48 wk和96 wk时的病毒学应答率分别为76%和85%, 其中, 既往ETV治疗失败者的病毒学应答率为88%. 没有观察到治疗诱发的ETV或TDF耐药.

Lim等[34]研究纳入90例对ETV耐药、血清HBV DNA水平>60 IU/mL的CHB患者, 应用TDF单药治疗或TDF+ETV(1.0 mg/d)联合治疗, 第48周时, 两组患者达到HBV DNA<15 IU/mL的比例无显著性差异(71% *vs* 73%, P = 0.81), 自基线的平均HBV DNA水平下降也无显著性

差异(3.65 $\log_{10}$ IU/mL *vs* 3.77 $\log_{10}$ IU/mL, P = 0.69), 无一例患者发生额外的耐药变异.

如果无法应用TDF, ETV耐药患者可考虑应用ADV+ETV联合治疗. 韩国一项研究[35]纳入50例对ETV发生基因型耐药的CHB患者, 应用ADV+ETV(n = 23)或ADV+LAM(n = 27)挽救治疗, 6、12、24和36 mo时, ADV+ETV联合治疗组患者的累积病毒学应答率分别为35%、43%、65%和76%, 显著高于ADV+LAM联合治疗组(分别为18%、30%、30%和62%, P = 0.048), 基线HBV DNA水平较低(<5.2 $\log_{10}$IU/mL)和治疗3 mo时HBV DNA水平<3.3 $\log_{10}$IU/mL, 是获得病毒学应答的独立预测因素.

5 ETV治疗的停药时机

CHB患者停用NA后的复发率较高. Fong等[36]研究发现, 54例HBeAg阳性CHB患者应用ETV或TDF治疗获得HBeAg血清学转换, 巩固治疗后停药随访, 病毒学复发率高达69%.

Seto等[37]研究纳入184例应用ETV治疗后达到亚太肝脏研究学会(Asia-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)指南停药标准而停药的HBeAg阴性CHB患者, 24 wk和48 wk时的累积病毒学复发率分别高达74.2%和91.4%, 开始应用和停用ETV时的HBsAg水平以及停药后的HBsAg下降均与病毒学复发率无关(均P>0.05).

Chi等[38]研究纳入94例HBeAg阳性或阴性患者, 应用NA≥1年停药时, 均为HBeAg阴性, HBV DNA检测不出. 停药后第3年时, 基线HBeAg阳性和HBeAg阴性患者的病毒学复发率分别为49%和53%. 巩固治疗≥3年与持续病毒学复发率较低有关, 并且可提高HBsAg清除的可能性.

数项研究表明, 基线或停用ETV治疗时的HBsAg水平, 可用于预测CHB患者停药后的复发风险. Chen等[39]研究纳入252例CHB患者, 应用ETV治疗达到APASL指南停药标准而停药, 与HBeAg阳性患者病毒学复发独立相关的因素包括高龄、感染C基因型HBV和基线时HBsAg水平较高, 与HBeAg阴性患者病毒学复发独立相关的因素包括高龄和停止治疗时的HBsAg水平较高. Yao等[40]研究纳入157例应用NA, 包括78例应用LAM、68例应用ETV和11例应用LdT治疗引起HBeAg清除/血清学转换的CHB患者, 停药5年时的累积病毒学复发率为57.1%, 患者年龄和基线HBsAg水平可以独立预测病毒学复发率, 年龄>40岁和基线HBsAg水平≥2000 IU/mL者的复发风险显著增加. Qiu等[41]研究纳入112例应用ETV治疗的HBeAg阳性CHB患者, 达到APASL指南停药标准停用ETV, 52 wk时的病毒学复发率为48.2%, 然而, 年龄<50岁且发生HBeAg血清学转换时HBsAg水平≤2.5 $\log_{10}$IU/mL者的病毒学复发率仅为5%. Wang等[42]研究表明, CHB患者停用ETV治疗时的血清HBsAg定量水平, 与停药1年时的持续病毒学应答率显著相关(P = 0.009). Hsu等[43]研究表明, HBeAg阴性CHB患者停用ETV后2年时的病毒学复发率为77.4%, ETV治疗结束时的血清HBsAg水平与复发风险显著相关, HBsAg水平每增加1 $\log_{10}$IU/mL, 发生病毒学复发的风险比为1.80(95%CI: 1.33-2.45), HBsAg<10 IU/mL的患者均未发生复发.

Jung等[44]研究表明, 应用ETV或LAM治疗的HBeAg阳性和阴性CHB患者停药后1年内的病毒学复发率分别为57.8%和54.4%, 年龄>40岁和治疗前HBV DNA水平>2000000 IU/mL为HBeAg阳性患者发生病毒学复发的独立风险因素; 年龄>40岁和治疗结束时HBV核心抗原相关抗原水平>3.7 $\log_{10}$IU/mL为HBeAg阴性患者发生病毒学复发的独立风险因素.

6 ETV和聚乙二醇干扰素联合/序贯方案

应用NA治疗CHB的疗程相对不固定, HBeAg阳性患者的HBeAg血清学转换率较低, 停药后的疗效不够持久. 研究表明, 应用NA治疗降低病毒载量后, 联合或序贯聚聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)-α的方案, 在HBeAg血清学转换及HBsAg下降方面有一定的优势.

Li等[45]研究纳入应用ETV长期治疗未获得HBeAg血清学转换的197例HBeAg阳性CHB患者, 继续ETV单药治疗或加用PEG-IFN-α-2a联合治疗, 继续治疗48 wk, 联合治疗组患者可获得更高的HBeAg血清学转换率(44% *vs* 6%, P<0.0001), 并且更可能获得HBsAg清除, 基线HBsAg、HBeAg水平以及治疗期间的HBsAg下降幅度, 可用于预测联合治疗的效果.

Brouwer等[46]研究表明, 应用ETV治疗的

同行评价

本文叙述了ETV用于治疗CHB患者的进展, 文献新颖, 内容详实, 语言流畅, 具有一定的临床参考价值.

HBeAg阳性CHB患者加用PEG-IFN-α-2a联合治疗24 wk, 可显著提高HBeAg血清学转换率. 该项研究纳入应用ETV治疗(0.5 mg/d)的HBeAg阳性CHB患者, 随机分组至加用PEG-IFN-α-2a联合治疗(180 μg/wk, 24-48 wk)(n = 85)或继续ETV单药治疗(n = 90), 48 wk时, 两组患者的HBeAg血清学转换率分别为19%和10%(P = 0.095), 96 wk时, 两组患者的HBeAg血清学转换率分别为26%和13%(P = 0.036), 对分组之前的HBV DNA水平进行校正后, 联合治疗与HBeAg血清学转换显著相关比(OR: 4.8, 95%CI: 1.6-14.0, P = 0.004).

我国OSST研究对已经应用ETV治疗9-36 wk, HBeAg<100 PEIU/mL且HBV DNA≤1000 copies/mL的HBeAg阳性CHB患者随机分组, 转换至PEG-IFN-α-2a(180 μg/wk, n = 94)或ETV(0.5 mg/d, n = 98)治疗48 wk, 转换至PEG-IFN-α-2a治疗组患者的HBeAg血清学转换率显著高于继续ETV治疗组(14.9% *vs* 6.1%, P = 0.0467), HBsAg清除率为8.5%[47]. 对62例完成48 wk PEG-IFN-α-2a治疗的患者继续随访48 wk, HBeAg血清学转换率由17.7%升高至38.7%, 7例HBsAg清除患者中的6例保持HBsAg清除[48].

Boglione等[49]研究表明, CHB患者应用ETV和PEG-IFN-α-2a序贯治疗, 可获得满意的抗病毒效果. 该项前瞻性研究纳入39例HBeAg阳性或阴性CHB患者, 应用ETV(0.5 mg/d)单药治疗12 wk后, 加用PEG-IFN-α-2a(180 μg/wk)联合治疗12 wk, 然后, 停用ETV, 继续应用PEG-IFN-α-2a单药治疗36 wk, 患者的HBeAg血清学转换率、HBsAg清除率和持续病毒学应答率分别为68.2%、33.3%和64.1%.

一项荟萃分析纳入11项随机对照试验, 涉及1010例CHB患者, 对ETV+IFN联合治疗的效果进行评估, 在病毒学应答和HBeAg血清学转换方面, ETV+IFN联合治疗12 wk和≥96 wk的效果并未显著优于ETV单药治疗, 但是, 联合治疗48 wk以及随访2年时的效果优于ETV单药治疗; 在病毒学应答和ALT复常方面, ETV+IFN联合治疗24 wk和48 wk的效果优于IFN单药治疗, 在HBeAg血清学转换方面, 联合治疗48 wk的效果显著优于IFN单药治疗[50].

7 长期应用ETV治疗的安全性良好

多数CHB患者需要长期应用NA治疗, 所以, 其安全性至关重要. 随着ETV“真实世界”临床应用经验的不断增加, 一些研究报告了ETV相关的乳酸性酸中毒, 然而, 报告的病例数很少, 均为失代偿期肝硬化患者, 来自队列研究的证据并不一致. 长期应用ETV治疗患者的估算肾小球滤过率无显著变化[51]. ETV用于妊娠患者的病例数较少, 目前尚无法评价ETV对于新生儿出生缺陷率的影响, 考虑到ETV为美国食品药物管理局妊娠C级药物, 不推荐用于HBV母婴传播的阻断. 此外, 目前暂无证据表明男性患者服用ETV期间供精致配偶妊娠对胎儿发育产生异常影响, 对于男性CHB患者服用ETV期间供精致配偶妊娠者, 可在充分知情同意下考虑继续妊娠[52].

8 HCC监测

Lim等[53]对2000例应用ETV治疗和3374例应用LAM治疗CHB患者的数据进行回顾性分析, 与LAM治疗相比, ETV治疗与死亡或肝移植风险显著降低有关, 但是, 发生HCC的风险相似.

Papatheodoridis等[54]研究纳入应用ETV或LAM治疗的HBeAg阴性CHB患者, 多变量Cox回归分析表明, HCC风险与高龄、男性和肝硬化独立相关, 但是与最初应用ETV或LAM无关.

一项多中心回顾性队列研究[55]纳入1666例应用ETV或TDF治疗39 mo的白人CHB患者, 无肝硬化、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化的患者比例分别为67%、39%和3%, 开始ETV或TDF治疗1、3和5年时的累积HCC发生率分别为1.3%、3.4%和8.7%, 高龄和血小板减少是HCC发生风险的独立预测因素, 对利用亚洲患者数据建立的GAG(年龄、性别、HBV DNA、核心启动子突变和肝硬化)-HCC、CU(中文大学)-HCC和REACH-B(CHB患者的HCC风险评估)风险评分用于预测HCC发生风险的准确性进行评估, 只是在单变量分析中与HCC发生风险有关, 在多变量分析中, 与HCC发生风险并无相关. Arends等[56]研究纳入744例应用ETV治疗的CHB患者, 无肝硬化和肝硬化患者5年时的累积HCC发生率分别为2.1%和10.9%(P<0.001), 高龄和基线时血小板减少的患者HCC发生率较高, 然而, 在基线时和ETV治疗期间, 特别是对于白人患者, 上述HCC风险评分的鉴别性能有限.

Kim等[57]研究纳入306例应用ETV治疗≥12 mo的HBV肝硬化患者, 代偿期和失代偿期肝硬化的患者比例分别为68.3%和31.7%, 5年时的累积HCC发生率为26.8%. 多变量Cox回归分析表明, 发生HCC的独立风险因素包括: 年龄>50岁、男性、12 mo时血清Ⅲ型前胶原氨基端肽水平升高和12 mo时未发生病毒学应答. Lee等[58]对获得病毒学应答的CHB患者进行随访表明, 患者年龄和获得病毒学应答时的LS值是将来发生肝硬化并发症、HCC或肝脏相关死亡等肝脏相关事件的独立预测因素, 将LS值代替HBV DNA水平, 并入REACH-B评分模型时, 可提高模型的预测价值.

甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)是筛查HCC最常用的生物标志物. Wong等[59]研究纳入1531例应用ETV治疗的CHB患者, 通过AFP和超声检查对HCC进行定期监测, 平均随访51 mo±13 mo时, 57例(2.9%)患者发生HCC, 在诊断HCC之前6 mo时, AFP开始升高, 在诊断HCC时的AUROC最高(0.85, 95%CI: 0.73-0.98), 在诊断前3 mo和6 mo时的AUROC也较高, AFP常规切点值(20 μg/L)用于诊断HCC的灵敏度和特异度分别为38.6%和98.9%, 较低切点值(6 μg/L), 用于诊断HCC的灵敏度和特异度分别为80.7%和80.4%.

Yang等[60]研究纳入244例应用ETV治疗的CHB初治患者, 其中66例患者的基线AFP水平升高, ETV治疗12 mo期间, 大约3/4患者的AFP水平恢复正常, 基线AFP水平与HCC发生无关, 然而, HCC只发生于应用ETV治疗6 mo以上, AFP仍然持续升高的亚组患者, ETV治疗后AFP恢复延迟者发生HCC的风险增加.

Yamada等[61]研究纳入496例应用ETV治疗的CHB患者, 治疗24 wk时, 平均血清AFP水平从(29.0 μg/L±137.1 μg/L)显著下降至(5.7 μg/L±27.9 μg/L)(P<0.001), 3、5和7年时的累积HCC发生率分别为6.0%、9.6%和17.2%, 多变量分析表明, 高龄、肝硬化和治疗24 wk时AFP水平较高(≥10 μg/L)为发生HCC的独立风险因素.

总之, CHB的治疗目的为持久抑制HBV复制和阻止疾病进展, 应用NA治疗时, 应首选高耐药基因屏障的ETV或TDF作为一线药物, 其中, ETV抗病毒作用强, 起效快, 耐药率低, 尤其对于初治患者是抗病毒治疗的首选用药, 值得临床进一步观察研究.

9 参考文献

1 Chien RN, Peng CY, Kao JH, Hu TH, Lin CC, Hu CT, Chen CY, Hsieh TY, Lin HC, Chuang WL. Higher adherence with 3-year entecavir treatment than lamivudine or telbivudine in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 185-192 [PMID: 24354995 DOI: 10.1111/jgh.12416]

2 van Vlerken LG, Arends P, Lieveld FI, Arends JE, Brouwer WP, Siersema PD, Janssen HL, van Erpecum KJ. Real life adherence of chronic hepatitis B patients to entecavir treatment. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 577-583 [PMID: 25936691 DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.024]

3 Ha NB, Trinh HN, Rosenblatt L, Nghiem D, Nguyen MH. Treatment Outcomes With First-line Therapies With Entecavir and Tenofovir in Treatment-Naive Chronic Hepatitis B Patients in a Routine Clinical Practice. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 169-174 [PMID: 26018133 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000345]

4 Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen TT, Do ST, Tran P, Nguyen HA, Nguyen KK, Garcia RT, Lutchman GA, Nguyen MH. Safety and efficacy of entecavir in adefovir-experienced patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 43-50 [PMID: 25168842 DOI: 10.1111/jgh.12728]

5 Ahn SH, Heo J, Park JY, Woo HY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Yoon KT, Park SY, Kim CW, Kim HH, Han KH, Cho M. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in patients who achieved virological suppression on lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 865-871 [PMID: 26572068 DOI: 10.1111/jgh.13231]

6 Lo AO, Wong VW, Wong GL, Chan HY, Cheung CM, Chan HL. Efficacy of entecavir switch therapy in chronic hepatitis B patients with incomplete virological response to telbivudine. *Antivir Ther* 2013; 18: 671-679 [PMID: 23462214 DOI: 10.3851/IMP2526]

7 Tseng KC, Tseng CW, Hsieh TY, Peng CY, Lin CL, Su TH, Tseng TC, Lin HH, Wang CC, Kao JH. Efficacy of entecavir therapy for hepatitis B e-antigen positive chronic hepatitis B patients with prior exposure to interferon or nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatol Res* 2016; 46: 642-649 [PMID: 26422680 DOI: 10.1111/hepr.12600]

8 Ceylan B, Arslan F, Batırel A, Fincancı M, Yardımcı C, Fersan E, Paşaoğlu E, Yılmaz M, Mert A. Impact of fatty liver on hepatitis B virus replication and virologic response to tenofovir and entecavir. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 42-46 [PMID: 26674977 DOI: 10.5152/tjg.2015.150348]

9 Zhang Y, Hu XY, Zhong S, Yang F, Zhou TY, Chen G, Wang YY, Luo JX. Entecavir vs lamivudine therapy for naïve patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4745-4752 [PMID: 24782628 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4745]

10 Yang J, Sun H, Liu Q. The Comparative Efficacy and Safety of Entecavir and Lamivudine in Patients with HBV-Associated Acute-on-

Chronic Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5802674 [PMID: 27148364 DOI: 10.1155/2016/5802674]
11 Hung CH, Hu TH, Lu SN, Lee CM, Chen CH, Kee KM, Wang JH, Tsai MC, Kuo YH, Chang KC, Chiu YC, Chen CH. Tenofovir versus entecavir in treatment of chronic hepatitis B virus with severe acute exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3168-3173 [PMID: 25779569 DOI: 10.1128/AAC.00261-15]
12 Shin SK, Kim JH, Park H, Kwon OS, Lee HJ, Yeon JE, Byun KS, Suh SJ, Yim HJ, Kim YS, Kim JH. Improvement of liver function and non-invasive fibrosis markers in hepatitis B virus-associated cirrhosis: 2 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1775-1781 [PMID: 26095700 DOI: 10.1111/jgh.13020]
13 Xu Y, Zhang YG, Wang X, Qi WQ, Qin SY, Liu ZH, Jiao J, Wang JB. Long-term antiviral efficacy of entecavir and liver histology improvement in Chinese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7869-7876 [PMID: 26167087 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7869]
14 Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Han KH. Long-term changes of liver stiffness values assessed using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Liver Int* 2014; 34: 1216-1223 [PMID: 24267737 DOI: 10.1111/liv.12377]
15 Watanabe T, Tokumoto Y, Joko K, Michitaka K, Mashiba T, Hiraoka A, Ochi H, Koizumi Y, Tada F, Hirooka M, Yoshida O, Imai Y, Abe M, Hiasa Y. Effects of long-term entecavir treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int* 2016; 10: 320-327 [PMID: 26198757 DOI: 10.1007/s12072-015-9647-8]
16 Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, Ling SC, Rosenthal P, Oraseanu D, Reynolds L, Thiry A, Ackerman P. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 377-387 [PMID: 26223345 DOI: 10.1002/hep.28015]
17 Wang L, Ye Z, Liang H, Zhang B, Xu L, Feng Z, Liu S, Shi W. The combination of tacrolimus and entecavir improves the remission of HBV-associated glomerulonephritis without enhancing viral replication. *Am J Transl Res* 2016; 8: 1593-1600 [PMID: 27186284]
18 Shang J, Wang H, Sun J, Fan Z, Huang F, Zhang Y, Jiang Q, Dai M, Xu N, Lin R, Liu Q. A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 581-586 [PMID: 26752138 DOI: 10.1038/bmt.2015.328]
19 Chen WC, Cheng JS, Chiang PH, Tsay FW, Chan HH, Chang HW, Yu HC, Tsai WL, Lai KH, Hsu PI. A Comparison of Entecavir and Lamivudine for the Prophylaxis of Hepatitis B Virus Reactivation in Solid Tumor Patients Undergoing Systemic Cytotoxic Chemotherapy. *PLoS One* 2015; 10: e0131545 [PMID: 26121480 DOI: 10.1371/journal.pone.0131545]
20 Li X, Zhong X, Chen ZH, Wang TT, Ma XK, Xing YF, Wu DH, Dong M, Chen J, Ruan DY, Lin ZX, Wen JY, Wei L, Wu XY, Lin Q. Efficacy of Prophylactic Entecavir for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Receiving Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 8665-8670 [PMID: 26745134]
21 Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, Fouzas I, Imvrios G, Papanikolaou V, Akriviadis E. New nucleos(t)ide analogue monoprophylaxis after cessation of hepatitis B immunoglobulin is effective against hepatitis B recurrence. *Transpl Int* 2014; 27: 1022-1028 [PMID: 24909714 DOI: 10.1111/tri.12370]
22 Yap DY, Yung S, Tang CS, Seto WK, Ma MK, Mok MM, Kwan LP, Chan GC, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Entecavir treatment in kidney transplant recipients infected with hepatitis B. *Clin Transplant* 2014; 28: 1010-1015 [PMID: 24974788 DOI: 10.1111/ctr.12410]
23 Cho Y, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Comparison of the efficacies of entecavir 0.5 and 1.0 mg combined with adefovir in patients with chronic hepatitis B who had failed on prior nucleos(t)ide analogue treatments. *J Med Virol* 2015; 87: 999-1007 [PMID: 25711201 DOI: 10.1002/jmv.24150]
24 Park JY, Kim CW, Bae SH, Jung KS, Kim HY, Yoon SK, Han KH, Ahn SH. Entecavir Plus Tenofovir Combination Therapy in Patients with Multi-drug Resistant Chronic Hepatitis B: Results of A Multicenter, Prospective Study. *Liver Int* 2016 Jan 19. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26781724 DOI: 10.1111/liv.13059]
25 Chi H, Arends P, Reijnders JG, Carey I, Brown A, Fasano M, Mutimer D, Deterding K, Oo YH, Petersen J, van Bommel F, de Knegt RJ, Santantonio TA, Berg T, Welzel TM, Wedemeyer H, Buti M, Pradat P, Zoulim F, Hansen B, Janssen HL; VIRGIL Surveillance Study Group (European surveillance network for vigilance against viral resistance). Flares during long-term entecavir therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 Mar 24. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27008918 DOI: 10.1111/jgh.13377]
26 Chen CH, Hu TH, Hung CH, Wang JH, Lu SN, Lee CM. Antiviral effect of entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve and nucleos(t)ide analogue-experienced chronic hepatitis B patients without virological response at week 24 or 48 of therapy. *J Viral Hepat* 2014; 21: e55-e64 [PMID: 24766327 DOI: 10.1111/jvh.12239]
27 Lee HW, Kwon JC, Oh IS, Chang HY, Cha YJ, Choi IS, Kim HJ. Prolonged entecavir therapy is not effective for HBeAg seroconversion in treatment-naive chronic hepatitis B patients with a partial virological response. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5348-5356 [PMID: 26100697 DOI: 10.1128/AAC.01017-15]
28 Choi HN, Song JE, Lee HC, Jo HH, Lee CH, Kim BS. Efficacy of prolonged entecavir monotherapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients exhibiting a partial virologic response to entecavir. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 24-31 [PMID:

25834799 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.1.24]
29 Park JH, Ahn SJ, Cho HJ, Kim SS, Cheong JY, Cho SW. Clinical course of partial virological responders under prolonged entecavir monotherapy in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2016; 88: 252-259 [PMID: 26178822 DOI: 10.1002/jmv.24330]
30 Kim LH, Chaung KT, Ha NB, Kin KC, Vu VD, Trinh HN, Nguyen HA, Nguyen MH. Tenofovir monotherapy after achieving complete viral suppression on entecavir plus tenofovir combination therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 871-876 [PMID: 25919771 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000368]
31 Chaung KT, O'Brien C, Ha NB, Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen MH. Alternative Therapies for Chronic Hepatitis B Patients With Partial Virological Response to Standard Entecavir Monotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 338-344 [PMID: 26646801 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000455]
32 Lu L, Yip B, Trinh H, Pan CQ, Han SH, Wong CC, Li J, Chan S, Krishnan G, Wong CC, Nguyen MH. Tenofovir-based alternate therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to entecavir. *J Viral Hepat* 2015; 22: 675-681 [PMID: 25417914 DOI: 10.1111/jvh.12368]
33 Zoulim F, Białkowska-Warzecha J, Diculescu MM, Goldis AE, Heyne R, Mach T, Marcellin P, Petersen J, Simon K, Bendahmane S, Klauck I, Wasiak W, Janssen HL. Entecavir plus tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B in patients with previous nucleos(t)ide treatment failure. *Hepatol Int* 2016 May 20. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27206517]
34 Lim YS, Byun KS, Yoo BC, Kwon SY, Kim YJ, An J, Lee HC, Lee YS. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2016; 65: 852-860 [PMID: 25596179 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308353]
35 Kim HS, Yim HJ, Jang MK, Park JW, Suh SJ, Seo YS, Kim JH, Kim BH, Park SJ, Lee SH, Kim SG, Kim YS, Lee JI, Lee JW, Kim IH, Kim TY, Kim JW, Jeong SH, Jung YK, Park H, Hwang SG. Management of entecavir-resistant chronic hepatitis B with adefovir-based combination therapies. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10874-10882 [PMID: 26478678 DOI: 10.3748/wjg.v21.i38.10874]
36 Fong TL, Tien A, Jo KJ, Chu D, Cheung E, Mena EA, Phan QQ, Yu AS, Mohammed W, Velasco A, LeDuc VH, Nguyen N, Han SB, Chang M, Bae HS, Cho YW, Tong MJ, Cooper SL. Durability of Hepatitis B e Antigen Seroconversion in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir or Tenofovir. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3465-3472 [PMID: 26138653 DOI: 10.1007/s10620-015-3775-9]
37 Seto WK, Hui AJ, Wong VW, Wong GL, Liu KS, Lai CL, Yuen MF, Chan HL. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study. *Gut* 2015; 64: 667-672 [PMID: 24833635 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307237]
38 Chi H, Hansen BE, Yim C, Arends P, Abu-Amara M, van der Eijk AA, Feld JJ, de Knegt RJ, Wong DK, Janssen HL. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 867-876 [PMID: 25752878 DOI: 10.1111/apt.13150]
39 Chen CH, Hung CH, Hu TH, Wang JH, Lu SN, Su PF, Lee CM. Association Between Level of Hepatitis B Surface Antigen and Relapse After Entecavir Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1984-1992.e1 [PMID: 26073492 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.002]
40 Yao CC, Lee CM, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Lu SN, Changchien CS, Hsu MC, Chen CH. Combining age and HBsAg level predicts post-treatment durability of nucleos(t)ide analogue-induced HBeAg seroconversion. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 918-924 [PMID: 25532588 DOI: 10.1111/jgh.12874]
41 Qiu YW, Huang LH, Yang WL, Wang Z, Zhang B, Li YG, Su TT, Zhou HY, Xu W, Wang XD, Dai YP, Gan JH. Hepatitis B surface antigen quantification at hepatitis B e antigen seroconversion predicts virological relapse after the cessation of entecavir treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Int J Infect Dis* 2016; 43: 43-48 [PMID: 26523639 DOI: 10.1016/j.ijid.2015.10.019]
42 Wang CC, Tseng KC, Hsieh TY, Tseng TC, Lin HH, Kao JH. Assessing the Durability of Entecavir-Treated Hepatitis B Using Quantitative HBsAg. *Am J Gastroenterol* 2016 Apr 5. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27045923 DOI: 10.1038/ajg.2016.109]
43 Hsu YC, Mo LR, Chang CY, Wu MS, Kao JH, Wang WL, Yang TH, Wang CS, Chiang MF, Chen CC, Fang YJ, Hung HW, Wu CY, Lin JT. Association Between Serum Level of Hepatitis B Surface Antigen at End of Entecavir Therapy and Risk of Relapse in E Antigen-Negative Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 Mar 24. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27018299 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.024]
44 Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Han KH, Ahn SH. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 2015 Dec 19. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26687058]
45 Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
46 Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Idilman R, Reesink HW, Diculescu M, Simon K, Voiculescu M, Akdogan M, Mazur W, Reijnders JG, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter

randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61: 1512-1522 [PMID: 25348661 DOI: 10.1002/hep.27586]
47 Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014; 61: 777-784 [PMID: 24915612 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044]
48 Han M, Jiang J, Hou J, Tan D, Sun Y, Zhao M, Ning Q. Sustained immune control in HBeAg-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon-α2a: 1 year follow-up of the OSST study. *Antivir Ther* 2016 Jan 6. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26734984 DOI: 10.3851/IMP3019]
49 Boglione L, Cariti G, Di Perri G, D'Avolio A. Sequential therapy with entecavir and pegylated interferon in a cohort of young patients affected by chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2016 Mar 27. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27017932 DOI: 10.1002/jmv.24534]
50 Xie QL, Zhu Y, Wu LH, Fu LL, Xiang Y. The Efficacy and Safety of Entecavir and Interferon Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0132219 [PMID: 26226455 DOI: 10.1371/journal.pone.0132219]
51 Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 16-34 [PMID: 27198929 DOI: 10.1111/apt.13659]
52 恩替卡韦临床应用专家委员会. 恩替卡韦临床应用专家共识: 2015年更新. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 32-39
53 Lim YS, Han S, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology* 2014; 147: 152-161 [PMID: 24583062 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.033]
54 Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Nikolopoulou G, Raptopoulou-Gigi M, Gogos C, Vafiadis-Zouboulis I, Karamanolis D, Chouta A, Ilias A, Drakoulis C, Mimidis K, Ketikoglou I, Manesis E, Mela M, Hatzis G, Dalekos GN. Hepatocellular carcinoma risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis treated with entecavir: HepNet.Greece cohort. *J Viral Hepat* 2015; 22: 120-127 [PMID: 25040685 DOI: 10.1111/jvh.12283]
55 Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, Sypsa V, Manolakopoulos S, Mangia G, Gatselis N, Keskın O, Savvidou S, Hansen BE, Papaioannou C, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HL, Lampertico P. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015; 62: 363-370 [PMID: 25195548 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.045]
56 Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, Mutimer D, Deterding K, Reijnders JG, Oo Y, Petersen J, van Bömmel F, de Knegt RJ, Santantonio T, Berg T, Welzel TM, Wedemeyer H, Buti M, Pradat P, Zoulim F, Hansen B, Janssen HL. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2015; 64: 1289-1295 [PMID: 25011935 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307023]
57 Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1223-1233 [PMID: 24890440 DOI: 10.1038/ajg.2014.145]
58 Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Han KH. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1241-1249 [PMID: 24957159 DOI: 10.1038/ajg.2014.157]
59 Wong GL, Chan HL, Tse YK, Chan HY, Tse CH, Lo AO, Wong VW. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology* 2014; 59: 986-995 [PMID: 24123097 DOI: 10.1002/hep.26739]
60 Yang SW, Kim GH, Chung JW, Sohn HR, Lee SS, Hong S, Chung SM, Jang ES, Jeong SH, Kim JW. Prediction of risk for hepatocellular carcinoma by response of serum α-fetoprotein to entecavir therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1175-1182 [PMID: 25707935 DOI: 10.1111/jgh.12921]
61 Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2015; 50: 785-794 [PMID: 25384794 DOI: 10.1007/s00535-014-1010-7]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.17

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 17-22
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

干细胞在肝脏疾病中应用的现状与希望

姚 鹏

姚鹏, 首都医科大学附属北京朝阳医院感染与肝病科 北京市 100043

姚鹏, 主任医师, 主要从事肝病学研究、干细胞分化调控及肝病治疗的研究.

作者贡献分布: 本文由姚鹏独立完成.

通讯作者: 姚鹏, 主任医师, 100043, 北京市石景山区京原路5号, 首都医科大学附属北京朝阳医院感染与肝病科.
pyao1@sohu.com
电话: 010-51718224

收稿日期: 2016-03-17
修回日期: 2016-06-23
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2017-01-08

Stem cell based therapies for liver diseases: Current status and perspectives

Peng Yao

Peng Yao, Department of Liver Disease and Infectious Disease, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China

Correspondence to: Peng Yao, Chief Physician, Department of Liver Disease and Infectious Disease, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, 5 Jingyuan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. pyao1@sohu.com

Received: 2016-03-17
Revised: 2016-06-23
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2017-01-08

Abstract

The clinical applications of stem cells have attracted wide attention for years. Stem cells could be used to treat many diseases, such as nervous diseases, diabetes mellitus, kidney disease, liver diseases, and cancer. There have been many reports about the applications of stem cells in liver diseases, although there are still many problems. Stem cell based therapies will emerge as a promising option for the treatment of liver diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stem cells; Liver diseases; Therapy

Yao P. Stem cell based therapies for liver diseases: Current status and perspectives. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 17-22 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/17.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.17

摘要

近年来干细胞研究越来越受到关注, 干细胞可用于许多疾病, 包括神经系统疾病、糖尿病、肾脏、肝脏疾病甚至癌症等的治疗. 已有大量干细胞应用于肝病治疗的研究报道, 尽管其中既充满了挑战也有许多困境与难题, 但干细胞再生医学的临床应用仍将充满希望.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 干细胞; 肝脏疾病; 治疗

核心提要: 随着现代干细胞学的迅猛发展, 干细胞独特的再生功能及应用于疑难疾病治疗的潜力, 越来越受到人们的关注. 近年来, 已有许多关于干细胞治疗肝脏损伤的研究, 这给终末期

背景资料
现代干细胞学涉及医学的多个领域, 应用前景十分广泛. 干细胞的临床应用, 使干细胞或由干细胞所衍生出的组织器官, 替换自身病变的或衰老的组织器官成为可能, 为人类难治性疾病提供了新的希望. 而干细胞的应用研究目前还存在许多问题, 需要进一步研究及规范.

同行评议者
徐泱, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院; 袁周, 副主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院; 郑虹, 主任医师, 天津市第一中心医院外科

研发前沿

近年来, 诱导全能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)越来越受到关注. 这有可能让成熟细胞重新“返回”为干细胞状态, 因此具有广阔的再生医学应用前景. 然而, iPSCs的研究也面临着许多问题: 如效率问题. 目前诱导产生iPSCs的率仍然很低, 如何提高制备效率仍是重要的问题. 另外, 安全性问题, 通常以逆转录病毒为载体, 将几种癌基因转入分化细胞诱导其成为iPSCs, 这可能会有安全风险.

肝病的治疗带来了希望. 然而, 由于干细胞医学刚刚起步, 目前现状并不十分令人满意, 还有许多问题亟待解决.

姚鹏. 干细胞在肝脏疾病中应用的现状与希望. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 17-22 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/17.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.17

0 引言

干细胞研究是近年来生命科学的热点[1,2], 其蓬勃的发展给许多终末期疾病的治疗带来希望. 作为一种新的医疗技术, 干细胞再生医学越来越受到关注. 干细胞技术可能用于许多疾病, 包括神经系统疾病、糖尿病、肾脏、肝脏疾病甚至癌症等治疗[3,4]. 此外, 还可以结合基因治疗、组织工程等应用于更广泛的领域. 已有大量干细胞应用于肝病治疗的研究报道[5,6], 然而, 其中既充满了挑战也有许多困境与难题. 如何有效地利用干细胞这一利器为人类健康造福, 同时避免进入误区, 是我们面临的重要课题.

1 肝损伤相关干细胞

目前研究[7]显示, 多种干细胞能够分化为成熟的肝细胞, 在肝损伤修复中发挥作用, 有可能用于肝脏疾病的治疗. 包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、肝干细胞(hepatic stem cells, HSCs)、骨髓干细胞(bone marrow-derived stem cells, BMSCs)等. 与肝移植相比, 干细胞更易获得, 能够在体外扩增保存, 移植简便, 并可以自体获得以避免免疫排斥.

1.1 ESCs ESCs是最具分化潜能的细胞, 几乎能够发育成任何一种组织细胞[8,9], ESCs在适当的环境中能够向肝细胞分化. 在肝损伤动物模型的研究中, 也可以发现大量来自ESCs的肝样细胞. ESCs的免疫源性较弱, 而增生能力强, 移植后细胞数量增加迅速. 植入肝损伤模型体内后可以成功分化为成熟肝细胞[10], 因而, 为晚期肝病的治疗提供了无限可能. 然而, 由于ESCs来源尚受到一定法律与伦理学的制约, 使其临床应用受到限制.

1.2 HSCs 肝脏中存在着一种肝脏干细胞, 这是一种小的增殖性细胞, 卵圆核, 存在于终末小胆管, 又称肝卵原细胞[11,12]. 肝卵原细胞具有双向潜能, 能够分化为肝细胞及胆管细胞. HSCs在正常情况下处于静止状态, 但在肝再生能力受到毁灭性打击时, 可以观察到HSCs的激活、增殖并向肝细胞等分化. 在肝受损情况下, 肝脏干细胞被激活, 维持了肝脏的正常功能, 并在肝损害后的再生和修复过程中起重要作用, 但是如果肝脏持续受损, HSCs的再生能力即会被抑制和耗竭[13,14]. HSCs可以应用于肝损伤修复, 且没有伦理问题, 尤其对于严重肝脏疾病更具意义[15], 然而, 如何获得足够量的HSCs目前还是一个难题, 体外的诱导扩增体系还需进一步完善及规范. 此外, 对其分化机制的调控尚需进一步研究.

1.3 BMSCs与肝损伤 肝损伤时肝外干细胞能够迁移至肝脏, 在肝再生中起作用, 尤其是BMSCs, 可以分化为多种细胞, 包括肝细胞[16]. 在一般情况下BMSCs对于肝细胞的更新作用较小, 但在严重创伤的情况下, 他对肝细胞再生和功能修复具有重要的意义[17,18].

成人BMSCs包含两种可分化为肝细胞的干细胞, 即造血干细胞和间充质干细胞[19]. 研究[20]证明, 在人类, BMSCs可以向肝细胞和胆管细胞分化, 在肝脏中能转化为肝细胞, 肝损伤及肝细胞生长因子可以促进BMSCs向肝细胞转化. BMSCs采集较方便, 并且有多种分化潜能, 是一种非常有潜力的干细胞资源.

1.4 脐血干细胞与肝损伤 脐带血也是一种较易获得多能干细胞的来源, 脐血干细胞可以大量扩增而不丧失能力, 并且在特定的条件下能够分化为肝样细胞而参与肝损伤重建. 有研究[21]认为, 脐血干细胞在肝损伤时能分化为成熟的肝细胞和胆管细胞, 从而在修复中起作用, 脐带血干细胞移植能改善患者肝功能和免疫功能, 修复肝损伤, 促进肝细胞再生. 进一步分析, 发现, 急性肝损伤后, 定殖于肝脏的脐带血干细胞能够影响微环境, 促进内源性肝再生过程. 因此, 脐血干细胞可能成为肝损伤细胞移植和生物人工肝(bioartificial liver, BAL)的新细胞来源.

1.5 诱导全能干细胞与肝损伤 最近一种新的干细胞引起人们的注意, 诱导全能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)[22], iPSCs是来源于体细胞经重新编程的多能干细胞, 具有极强的分化潜能, 可与ESCs相比. 理论上, 能够从同一患者身上获得iPSCs而用于组织替代或基因治疗, 并且可以避免伦理和免疫排斥问

题. iPSCs具有分化肝细胞的潜能, 为肝脏疾病的治疗, 药物研究提供了新希望[23,24].

2 干细胞治疗肝病临床应用现状

具有肝细胞分化潜能的干细胞, 理论上都可以用于肝细胞再生治疗, 目前用于肝损伤治疗的干细胞有BMSCs(如HSCs、MSC), 脐血干细胞, 外周干细胞等, 大多是通过肝动脉, 门静脉内或肝内注射等移植途径[25].

2.1 BMSCs BMSCs是较好的细胞来源, 然而用BMSCs移植可能存在组织不相容问题, 故目前多采用自体BMSCs移植或移植组织类型相容的BMSCs. 自体BMSCs通过肝动脉移植进行肝损伤治疗, 创伤较小, 无免疫排斥, 是一种较为简单安全的治疗方法. 但也有一些问题限制其临床应用: (1)BMSCs对肝损伤修复是促进微环境改善, 作用是短暂的, 可能需要多重治疗; (2)移植技术问题需要进一步规范, 如用于BMSCs纯化的表面标志, 移植途径, 细胞数量及移植的时机等; (3)移植细胞恶变的风险, 尤其是输入前体外扩增的, 需对其有效性及安全性进行长期评估; (4)需进一步明确BMSCs在肝内分化的过程[26]及参与机制.

2.2 脐血干细胞移植 随着干细胞研究的深入, 人们已经了解脐带血里含有丰富的多能性干细胞. 脐带血在婴儿出生后多被丢弃, 然而这些血可能成为良好的干细胞来源. 从理论上讲, 干细胞可供人终生受用. 如能贮存人的干细胞, 尤其是贮存出生时的造血性干细胞, 则有可能将来在需要的时候, 用自身的干细胞来治疗疾病.

然而, 脐血干细胞移植尚有许多问题有待解决, 如脐血干细胞的数量, 不能满足成人的需要, 还需体外扩增. 另外移植物抗白血病反应和移植物抗宿主反应发生及脐血中母血的污染也是不容忽视的问题. 因此脐血干细胞在肝损伤中的应用还需要进一步评估, 还需要进一步明确其特性及其调控因素[27,28].

2.3 外周血干细胞 另一种方法是采集外周血干细胞[29], 外周血中含有大量的多能干细胞, 这些细胞容易采集, 来源丰富, 经粒细胞集落刺激因子刺激后, 收集动员的$CD34^+$细胞进行移植, 用于肝损伤治疗[30,31]. 已有研究[32]表明, 在肝损伤患者, 肝内移植外周血来源$CD34^+$细胞, 可使患者肝功能得以改善. 外周干细胞的应用较安全, 耐受性也较好, 是用于临床治疗的较为理想的细胞来源.

干细胞在BAL中也有良好的应用前景. BAL支持系统是终末期肝病患者度过危险期的手段之一, 猪或人肝细胞曾作为生物反应器肝细胞源临床应用, 但尚有许多不足. BMSCs具有很强的再生能力及定向分化潜能, 将为BAL应用提供新的细胞来源.

此外, iPSCs来源细胞已经用于肝损伤动物模型的治疗研究[33,34], 并且结果令人鼓舞, 尽管还有很多不足和未知领域, iPSCs仍是一种非常有前途的细胞, 让人们期待其在肝脏再生医学中的应用[35-37].

3 干细胞治疗肝病存在的问题

尽管干细胞领域具有巨大的潜在市场及发展前景, 然而, 干细胞真正进入临床应用却还有许多限制. 主要有以下几个方面因素.

3.1 伦理问题 干细胞伦理的讨论一直没有停止, 尤其是针对ESCs[38]. 有人认为干细胞研究有助于疾病治疗, 是医学发展的必然; 有人则认为, 干细胞研究可能破坏胚胎, 违反伦理. 目前肝损伤的干细胞治疗多用成体干细胞, 并非ESCs, 而且, 如果利用自体干细胞进行移植, 则并不涉及伦理限制. 然而, 随着干细胞科学不断发展深入, ESCs的应用及克隆技术等的应用也将成为可能, 要找到并实现伦理与科学之间的平衡并不容易. 因此, 只有在不断的研究探索中, 通过交流和对话, 在科学和人道之间寻求一定平衡, 使其既不影响干细胞健康发展, 又充分尊重人的权利和尊严, 为干细胞用于疾病的临床治疗开拓新的领域[39,40].

3.2 干细胞临床疗效评估 干细胞的临床应用目前尚缺乏统一的疗效及安全评价体系. 尽管许多干细胞对肝损伤的疗效已经在动物试验中证实, 但在临床应用中仍然受到很多因素的影响, 如干细胞来源、数量、移植途径、患者的基础情况等原因, 使临床应用结果的评估无法完全客观统一. 因此, 应尽快建立干细胞应用规范的流程及统一的评估体系, 使干细胞的临床研究得以更加健康的发展.

3.3 有关干细胞应用的政策 对于干细胞的应用研究, 许多国家态度谨慎, 政策也并不统一, 尤其是对ESCs的研究, 这使干细胞应用研究的进一步发展受到限制. 2008年国际干细胞研究学会发布了《干细胞临床转化指南》, 一定程度

相关报道
关于干细胞分化的调控机制, 目前仍未能完全了解. 近日美国乔治亚大学的一项研究揭示了干细胞分子信号调控的“开关”, 发现一种称为Wnt的信号分子的作用, 少量Wnt信号可使干细胞维持多能状态, 而大量的Wnt信号则促进干细胞分化. 这能使人们更深入地了解干细胞并更好地调控干细胞分化, 从而应用于临床.

创新盘点

干细胞种类较多，其特点及分化能力均不尽相同，在临床应用研究中，应根据不同情况，结合基因工程，细胞生物学，组织工程学等，选择适当的干细胞应用于临床，如干细胞的安全性，易获得程度以及伦理问题等.

上促进了干细胞应用的研究和发展. 我国对干细胞研究一直十分重视, 对干细胞的基础及应用研究政策不断完善改进, 2015年, 我国颁布了《干细胞临床研究管理办法》, 对干细胞临床研究进一步规范, 为我国干细胞应用研究提供了指导和依据.

4 干细胞在肝病领域的前景

干细胞在肝病中的应用前景是令人期待的, 目前已有干细胞应用于肝病临床的研究[41-43], 多是采集成体干细胞提纯后直接移植, 成体干细胞可以来自自体, 从而避免伦理争论. 尽管目前干细胞应用只是起步阶段, 但为干细胞在肝病中应用打开了一扇新的大门, 有了一个良好的开端[44,45]. 随着人们对再生医学的进一步探索及研究, 干细胞的应用将越来越起重要作用, 干细胞的应用将使一些不可治愈性疾病的治疗成为可能, 亦将对肝脏疾病的治疗具有重要意义. 然而, 由于干细胞的来源, 采集及移植途径均影响着其临床疗效, 因此有必要对目前干细胞治疗的流程及标准进行规范, 建立统一的干细胞操作治疗体系和治疗标准, 使干细胞临床应用能够健康持续的发展.

除了干细胞的直接应用, 干细胞与基因工程, 组织工程学的结合更加令人憧憬[46-48], 也将是干细胞发展的方向. 如目前肝衰竭唯一可能治愈的方法是肝脏移植, 然而肝源的紧缺严重限制其发展, 肝组织工程学的发展是解决这一难题的有效途径. 通过细胞与生物材料的有机结合, 建成有生命力的活体组织, 如人造肝脏. 而干细胞与组织过程学的结合将为终末期肝病的根治提供了可能, 或是运用克隆技术, 使其成为人造器官组织的来源.

此外, 干细胞与基因工程的结合可以改造组织细胞所没有的特性, 配合基因修饰, 提供原有干细胞不具备的功能, 使难治性疾病, 包括肝病, 从基因层面得以治疗.

5 结论

目前, 干细胞在肝脏疾病治疗中的应用还只是一个起始阶段, 还有许多问题有待于进一步解决[49], 例如我们还不能很好地控制干细胞的分化, 还不能有效解决脏器再生的问题, 也不能真正使终末期肝病完全治愈, 但现代干细胞学的研究给医学发展提供了一个方向, 也给肝脏晚期疾病的治疗提供了一个新的希望. 随着细胞生物学、基因工程学、组织工程学及干细胞再生医学的不断发展[50], 使肝衰竭、肝硬化、肝癌等一些严重疾患的治愈成为可能, 干细胞技术彻底治愈或替代损伤肝脏的日子将会到来[51,52].

6 参考文献

1 Maguire G. Therapeutics from Adult Stem Cells and the Hype Curve. *ACS Med Chem Lett* 2016; 7: 441-443 [PMID: 27190588 DOI: 10.1021/acsmedchemlett.6b00125]

2 Christ B, Brückner S, Winkler S. The Therapeutic Promise of Mesenchymal Stem Cells for Liver Restoration. *Trends Mol Med* 2015; 21: 673-686 [PMID: 26476857 DOI: 10.1016/j.molmed.2015.09.004]

3 Kopp JL, Grompe M, Sander M. Stem cells versus plasticity in liver and pancreas regeneration. *Nat Cell Biol* 2016; 18: 238-245 [PMID: 26911907 DOI: 10.1038/ncb3309]

4 Larijani B, Esfahani EN, Amini P, Nikbin B, Alimoghaddam K, Amiri S, Malekzadeh R, Yazdi NM, Ghodsi M, Dowlati Y, Sahraian MA, Ghavamzadeh A. Stem cell therapy in treatment of different diseases. *Acta Med Iran* 2012; 50: 79-96 [PMID: 22359076]

5 Shevela EY, Starostina NM, Pal'tsev AI, Shipunov MV, Zheltova OI, Meledina IV, Khvan LA, Leplina OY, Ostanin AA, Chernykh ER, Kozlov VA. Efficiency of Cell Therapy in Liver Cirrhosis. *Bull Exp Biol Med* 2016; 160: 542-547 [PMID: 26902361 DOI: 10.1007/s10517-016-3215-7]

6 Michalopoulos GK, Khan Z. Liver Stem Cells: Experimental Findings and Implications for Human Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 876-882 [PMID: 26278502 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.004]

7 Flomerfelt FA, Gress RE. Bone Marrow and Fetal Liver Radiation Chimeras. *Methods Mol Biol* 2016; 1323: 109-115 [PMID: 26294402 DOI: 10.1007/978-1-4939-2809-5_9]

8 Shekari F, Baharvand H, Salekdeh GH. Organellar proteomics of embryonic stem cells. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2014; 95: 215-230 [PMID: 24985774 DOI: 10.1016/B978-0-12-800453-1.00007-5]

9 Liu T, Zhang S, Xiang D, Wang Y. Induction of hepatocyte-like cells from mouse embryonic stem cells by lentivirus-mediated constitutive expression of Foxa2/Hnf4a. *J Cell Biochem* 2013; 114: 2531-2541 [PMID: 23744720 DOI: 10.1002/jcb.24604]

10 Tamai M, Aoki M, Nishimura A, Morishita K, Tagawa Y. In vitro recapitulation of the urea cycle using murine embryonic stem cell-derived in vitro liver model. *Amino Acids* 2013; 45: 1343-1351 [PMID: 24081877 DOI: 10.1007/s00726-013-1594-x]

11 Yang S, Koteish A, Lin H, Huang J, Roskams T, Dawson V, Diehl AM. Oval cells compensate for damage and replicative senescence of mature hepatocytes in mice with fatty liver disease. *Hepatology* 2004; 39: 403-411 [PMID: 14767993]

12 Wójcik M, Bobowiec R, Martelli F. Effect of carotenoids on in vitro proliferation and

differentiation of oval cells during neoplastic and non-neoplastic liver injuries in rats. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 2: 203-213 [PMID: 18812639]
13 Shiota G, Kunisada T, Oyama K, Udagawa A, Nomi T, Tanaka K, Tsutsumi A, Isono M, Nakamura T, Hamada H, Sakatani T, Sell S, Sato K, Ito H, Kawasaki H. In vivo transfer of hepatocyte growth factor gene accelerates proliferation of hepatic oval cells in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats. *FEBS Lett* 2000; 470: 325-330 [PMID: 10745090]
14 Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology* 2009; 137: 466-481 [PMID: 19470389 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.044]
15 Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology* 2001; 33: 738-750 [PMID: 11230756]
16 Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-168 [PMID: 10647940]
17 Körbling M, Katz RL, Khanna A, Ruifrok AC, Rondon G, Albitar M, Champlin RE, Estrov Z. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N Engl J Med* 2002; 346: 738-746 [PMID: 11882729]
18 Tarnowski M, Sieron AL. Adult stem cells and their ability to differentiate. *Med Sci Monit* 2006; 12: RA154-RA163 [PMID: 16865077]
19 Margini C, Vukotic R, Brodosi L, Bernardi M, Andreone P. Bone marrow derived stem cells for the treatment of end-stage liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9098-9105 [PMID: 25083082 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9098]
20 King A, Newsome PN. Bone marrow stem cell therapy for liver disease. *Dig Dis* 2014; 32: 494-501 [PMID: 25034281 DOI: 10.1159/000360491]
21 Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006; 24: 1294-1301 [PMID: 16410387]
22 Sun C, Hu JJ, Pan Q, Cao Y, Fan JG, Li GM. Hepatic differentiation of rat induced pluripotent stem cells in vitro. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11118-11126 [PMID: 26494966 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.11118]
23 Yarygin KN, Lupatov AY, Kholodenko IV. Cell-based therapies of liver diseases: age-related challenges. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1909-1924 [PMID: 26664104 DOI: 10.2147/CIA.S97926]
24 Sampaziotis F, Cardoso de Brito M, Madrigal P, Bertero A, Saeb-Parsy K, Soares FA, Schrumpf E, Melum E, Karlsen TH, Bradley JA, Gelson WT, Davies S, Baker A, Kaser A, Alexander GJ, Hannan NR, Vallier L. Cholangiocytes derived from human induced pluripotent stem cells for disease modeling and drug validation. *Nat Biotechnol* 2015; 33: 845-852 [PMID: 26167629 DOI: 10.1038/nbt.3275]
25 Mallet VO, Gilgenkrantz H. Mobilizing stem cells to repair liver after surgery: dream or reality? *J Hepatol* 2005; 43: 754-756 [PMID: 16171889]
26 Abdel Aziz M, Atta H, Roshdy N, Rashed L, Sabry D, Hassouna A, Aboul Fotouh G, Hasan N, Younis R, Chowdhury J. Amelioration of Murine Schistosoma mansoni Induced Liver Fibrosis by Mesenchymal Stem Cells. *J Stem Cells Regen Med* 2012; 8: 28-34 [PMID: 24693190]
27 Snykers S, De Kock J, Tamara V, Rogiers V. Hepatic differentiation of mesenchymal stem cells: in vitro strategies. *Methods Mol Biol* 2011; 698: 305-314 [PMID: 21431528 DOI: 10.1007/978-1-60761-999-4_23]
28 Lin H, Zhang Z, Shi M, Xu RN, Fu JL, Geng H, Li YY, Yu SJ, Chen LM, Lv S, Wang FS. [Prospective controlled trial of safety of human umbilical cord derived-mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2012; 20: 487-491 [PMID: 23044231 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.07.002]
29 Gaia S, Smedile A, Omedè P, Olivero A, Sanavio F, Balzola F, Ottobrelli A, Abate ML, Marzano A, Rizzetto M, Tarella C. Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease. *J Hepatol* 2006; 45: 13-19 [PMID: 16635534]
30 Yannaki E, Anagnostopoulos A, Kapetanos D, Xagorari A, Iordanidis F, Batsis I, Kaloyannidis P, Athanasiou E, Dourvas G, Kitis G, Fassas A. Lasting amelioration in the clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis with boost infusions of mobilized peripheral blood stem cells. *Exp Hematol* 2006; 34: 1583-1587 [PMID: 17046578]
31 Gasbarrini A, Rapaccini GL, Rutella S, Zocco MA, Tittoto P, Leone G, Pola P, Gasbarrini G, Di Campli C. Rescue therapy by portal infusion of autologous stem cells in a case of drug-induced hepatitis. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 878-882 [PMID: 16875890]
32 Gordon MY, Levicar N, Pai M, Bachellier P, Dimarakis I, Al-Allaf F, M'Hamdi H, Thalji T, Welsh JP, Marley SB, Davies J, Dazzi F, Marelli-Berg F, Tait P, Playford R, Jiao L, Jensen S, Nicholls JP, Ayav A, Nohandani M, Farzaneh F, Gaken J, Dodge R, Alison M, Apperley JF, Lechler R, Habib NA. Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor. *Stem Cells* 2006; 24: 1822-1830 [PMID: 16556705]
33 Roelandt P, Vanhove J, Verfaillie C. Directed differentiation of pluripotent stem cells to functional hepatocytes. *Methods Mol Biol* 2013; 997: 141-147 [PMID: 23546753 DOI: 10.1007/978-1-62703-348-0_11]
34 Fox IJ, Duncan SA. Engineering liver tissue from induced pluripotent stem cells: a first step in generating new organs for transplantation? *Hepatology* 2013; 58: 2198-2201 [PMID: 24114924 DOI: 10.1002/hep.26737]
35 Gerbal-Chaloin S, Funakoshi N, Caillaud A, Gondeau C, Champon B, Si-Tayeb K. Human induced pluripotent stem cells in hepatology: beyond the proof of concept. *Am J Pathol* 2014; 184: 332-347 [PMID: 24269594 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.09.026]
36 Subba Rao M, Sasikala M, Nageshwar Reddy D.

应用要点

本文对目前干细胞在肝脏疾病中应用的现状，如干细胞类型，方法，效果等进行了分析总结，并对干细胞应用的发展方向及前景提出了展望，对于规范干细胞应用研究具有指导意义.

同行评价

本文选题新颖，逻辑清楚，根据目前干细胞研究的基础及肝病治疗临床应用现状展开述评，阐明了干细胞应用于肝脏疾病的方法、种类及存在的问题，并为干细胞在肝病治疗应用中的规范及前景提出了要求和希望，有个人的独到见解.

Thinking outside the liver: induced pluripotent stem cells for hepatic applications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3385-3396 [PMID: 23801830 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3385]

37 Tani K. Towards the safer clinical translation of human induced pluripotent stem cell-derived cells to regenerative medicine. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015; 2: 15032 [PMID: 26509183 DOI: 10.1038/mtm.2015.32]

38 Birnbacher D. Embryonic stem cell research and the argument of complicity. *Reprod Biomed Online* 2009; 18 Suppl 1: 12-16 [PMID: 19281659]

39 Boppart MD, De Lisio M, Witkowski S. Exercise and Stem Cells. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 135: 423-456 [PMID: 26477925 DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.005]

40 Movahednia MM, Kidwai FK, Jokhun DS, Squier CA, Toh WS, Cao T. Potential applications of keratinocytes derived from human embryonic stem cells. *Biotechnol J* 2016; 11: 58-70 [PMID: 26663861 DOI: 10.1002/biot.201500099]

41 Sadri AR, Jeschke MG, Amini-Nik S. Advances in Liver Regeneration: Revisiting Hepatic Stem/Progenitor Cells and Their Origin. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 7920897 [PMID: 26798363 DOI: 10.1155/2016/7920897]

42 Kim G, Eom YW, Baik SK, Shin Y, Lim YL, Kim MY, Kwon SO, Chang SJ. Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells for Patients with Chronic Liver Diseases: Systematic Review and Meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1405-1415 [PMID: 26425036 DOI: 10.3346/jkms.2015.30.10.1405]

43 Eom YW, Shim KY, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 580-589 [PMID: 26354051 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.580]

44 Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Nakazawa A, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M. Hepatocyte transplantation using a living donor reduced graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. *Liver Transpl* 2014; 20: 391-393 [PMID: 24273015 DOI: 10.1002/lt.23800]

45 Park Y, Chen Y, Ordovas L, Verfaillie CM. Hepatic differentiation of human embryonic stem cells on microcarriers. *J Biotechnol* 2014; 174: 39-48 [PMID: 24480567 DOI: 10.1016/j.jbiotec.2014.01.025]

46 Berthiaume F, Maguire TJ, Yarmush ML. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Annu Rev Chem Biomol Eng* 2011; 2: 403-430 [PMID: 22432625 DOI: 10.1146/annurev-chembioeng-061010-114257]

47 Jiang C, Jia S, Xu Y, Bao Q, Dong J, Lian Q. The application of multi-frequency fringe projection profilometry on the measurement of biological tissues. *Biomed Mater Eng* 2015; 26 Suppl 1: S395-S403 [PMID: 26406029 DOI: 10.3233/BME-151328]

48 Mizumoto H, Hayashi S, Matsumoto K, Ikeda K, Kusumi T, Inamori M, Nakazawa K, Ijima H, Funatsu K, Kajiwara T. Evaluation of a hybrid artificial liver module based on a spheroid culture system of embryonic stem cell-derived hepatic cells. *Cell Transplant* 2012; 21: 421-428 [PMID: 22793049 DOI: 10.3727/096368911X605321]

49 Gramignoli R, Tahan V, Dorko K, Skvorak KJ, Hansel MC, Zhao W, Venkataramanan R, Ellis EC, Jorns C, Ericzon BG, Rosenborg S, Kuiper R, Soltys KA, Mazariegos GV, Fox IJ, Wilson EM, Grompe M, Strom SC. New potential cell source for hepatocyte transplantation: discarded livers from metabolic disease liver transplants. *Stem Cell Res* 2013; 11: 563-573 [PMID: 23644508 DOI: 10.1016/j.scr.2013.03.002]

50 Chen Q, Khoury M, Limmon G, Choolani M, Chan JK, Chen J. Human fetal hepatic progenitor cells are distinct from, but closely related to, hematopoietic stem/progenitor cells. *Stem Cells* 2013; 31: 1160-1169 [PMID: 23404852 DOI: 10.1002/stem.1359]

51 Ismail A, Fouad O, Abdelnasser A, Chowdhury A, Selim A. Stem cell therapy improves the outcome of liver resection in cirrhotics. *J Gastrointest Cancer* 2010; 41: 17-23 [PMID: 20012230 DOI: 10.1007/s12029-009-9092-9]

52 Sgodda M, Mobus S, Hoepfner J, Sharma AD, Schambach A, Greber B, Ott M, Cantz T. Improved hepatic differentiation strategies for human induced pluripotent stem cells. *Curr Mol Med* 2013; 13: 842-855 [PMID: 23642065]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.23

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 23-30
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肠道菌群移植与溃疡性结肠炎

金 博

金博, 中国人民解放军第三〇九医院消化内科 北京市 100091

金博, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统疾病及临床免疫研究.

基金项目: 总参军事医学和老年病科研基金资助项目, No. ZCWS14C14.

作者贡献分布: 本文由金博独立完成.

通讯作者: 金博, 教授, 主任医师, 100091, 北京市海淀区黑山扈路甲17号, 中国人民解放军第三〇九医院消化内科.
bjbo_jin@gmail.com

收稿日期: 2016-04-14
修回日期: 2016-06-18
接受日期: 2016-06-28
在线出版日期: 2017-01-08

Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis

Bo Jin

Bo Jin, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China

Supported by: Military Medicine and Geratology Research Fund of the General Staff Department of Chinese People's Liberation Army, No. ZCWS14C14.

Correspondence to: Bo Jin, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, 17 Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China. bjbo_jin@gmail.com

Received: 2016-04-14
Revised: 2016-06-18
Accepted: 2016-06-28
Published online: 2017-01-08

Abstract

With the continuous improvement of the living standards of Chinese people, the incidence of ulcerative colitis in China has been increasing. Recent studies have demonstrated that the pathogenesis of ulcerative colitis is closely related with the aberrance of intestinal microbiota of the host. Intestinal microbiota is composed of 10^{13}-10^{14} bacterial cells, whose number is ten times of the number of human cells in the body. These bacteria significantly affect the health of the body, and are regarded as a virtual organ of the body. The pathogenesis of ulcerative colitis is related to the malfunction of the host immunity. Intestinal microbiota regulates the immune activities and hence affects the onset of ulcerative colitis. Fecal microbiota transplantation is an ancient regimen which is able to repopulate the intestinal microbiota of the recipient, and thus to rectify the aberrant immune function and to restore the physiological function of the body. In the current paper, we review the relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis and the effects of fecal microbiota transplantation on ulcerative colitis.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Intestinal microbiota; Fecal microbiota transplantation; Immunity

Jin B. Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 23-30
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/23.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.23

摘要

随着我国人民生活水平的提高, 溃疡性结肠

背景资料
肠道菌群变化可影响机体的免疫功能, 与溃疡性结肠炎的发病有密切关系, 改变肠道菌群的组成, 可能会对溃疡性结肠炎的治疗发挥有益的作用.

同行评议者
李宁, 主任医师, 南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科; 刘刚, 主任医师, 天津医科大学总医院普通外科; 张涛, 副主任医师, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科

研发前沿
肠道菌群是人体的重要组成部分，被认为是人体的虚拟器官，对机体的免疫和代谢都有重要的影响，与多种疾病密切相关，溃疡性结肠炎的发病被认为与肠道菌群和机体免疫功能异常密切相关，是近年来研究的热点之一.

炎的发病越来越多. 近年的研究发现溃疡性结肠炎的发病与肠道菌群异常有密切关系. 肠道菌群有10^{13}-10^{14}个细菌体，比人体细胞数量多出一个数量级，这些细菌与人体健康有密切关系，被认为是人体的一个虚拟器官. 溃疡性结肠炎的发病与机体的免疫功能异常有关，而肠道菌群对免疫系统有重要的调控作用. 肠道菌群移植是一种古老的治疗方法，有效的肠道菌群移植可重构患者的肠道菌群，矫正畸变的免疫功能，促进机体功能恢复正常. 本文就近年来肠道菌群与溃疡性结肠炎的关系及肠道菌群移植对溃疡性结肠炎的影响，结合作者本人的经验进行简要综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 肠道菌群; 粪菌移植; 免疫

核心提要: 溃疡性结肠炎的发病与肠道菌群及免疫功能的异常有密切关系，肠道菌群也对免疫系统有重要影响. 肠道菌群移植可纠正宿主异常的肠道菌群，从而影响免疫功能及溃疡性结肠炎的发生和发展.

金博. 肠道菌群移植与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 23-30 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/23.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.23

0 引言

溃疡性结肠炎是炎症性肠病的一种，是消化内科临床较为常见疾病之一. 最初溃疡性结肠炎在西方欧美国家比较多见，而在亚洲国家少见. 随着亚洲国家工业化进程的发展，溃疡性结肠炎在亚洲国家的发病率逐年上升，如香港居民溃疡性结肠炎的发病率从1997年到2006年上升了3倍[1]，大陆居民的发病率虽然尚无准确统计，但近年来随着国家经济的发展和生活质量的提高，溃疡性结肠炎的发病也越来越多[2].

溃疡性结肠炎发病机制目前仍不清楚. 虽然溃疡性结肠炎的首次报道至今已有160余年，但其发病机制至今仍在探索中. 随着近年来分子遗传学、分子生物学以及免疫学等学科的发展，人们对溃疡性结肠炎的认识不断深入. 已有许多实验研究表明，环境因素、遗传因素、肠道微生物、免疫因素与溃疡性结肠炎的发生密切相关. 目前认为机体的免疫系统与肠道微生物的相互作用可能是结肠炎症发生和迁延不愈的最重要原因之一[3,4].

由于溃疡性结肠炎的发病机制仍未阐明，目前的临床治疗主要是使用抗炎药物如5-氨基水杨酸制剂及免疫抑制剂如糖皮质激素、硫唑嘌呤等，近年来单克隆抗体药物等新型药物也在溃疡性结肠炎的治疗中发挥了重要作用，如阻断α肿瘤坏死因子的Infliximab，Adalimumab及Golimumab等，但仍有部分溃疡性结肠炎患者对这些治疗反应欠佳. 另外对于上述治疗有效的患者来说，也需要长期维持治疗，而且容易复发，对患者的身心影响极大，对社会医疗资源也是很大的花费. 因此，近年来对溃疡性结肠炎的新疗法进行了很多有益的探索.

1 肠道菌群移植的由来及发展

肠道菌群是包括肠道内的细菌和真菌等多种微生物的总称. 肠道菌群移植是将健康人的肠道菌通过上消化道或下消化道途径注入受者的肠道，使之在受者的肠道内定植和繁殖，从而改变受者肠道菌群的构成，达到改变受者肠道的微生态，从而影响受者的免疫和代谢功能，产生治疗效果的目的. 由于新鲜粪便的一半以上是由肠道菌群组成，因此肠道菌群移植最常用的方式是粪便菌群移植，这也是近年来引起广泛重视的一种治疗探索. 肠道菌群移植是一种古老的疗法，在公元四世纪我国晋代葛洪的《肘后备急方》中即有“并善，又绞粪汁，饮数合至一二升，谓之黄龙汤，陈久者佳.”的记载，西方最早的临床应用是1958年用于治疗伪膜性肠炎[5,6]. 但这种疗法一直未受到重视，直到2013年初van Nood等[7]在新英格兰医学杂志发表了用此种方法治疗复发性难辨梭状芽胞杆菌肠炎的随机对照实验结果. 该研究将患者分为3组，即万古霉素加洗肠并肠道菌群移植组，万古霉素组及万古霉素加洗肠组. 中期分析的结果表明，在接受菌群移植的16例患者中有13例在首次肠道菌群移植后即痊愈，另外3例患者接受了第2次菌群移植后有2例痊愈，治愈率达94%(15/16)，而万古霉素治疗组的13例患者有4例痊愈(31%)，万古霉素加洗肠组13例患者有3例被治愈(23%). 鉴于伦理考虑，作者中止了该项临床实验，全部患者都转为肠道菌

群移植治疗[7]. 此文的报道引起了学术界对这种古老疗法的关注[8,9], 也引发了应用肠道菌群移植治疗其他多种疾病的思考和探索[10,11].

鉴于肠道菌群在炎症性肠病的发生和发展中发挥重要作用, 且溃疡性结肠炎患者常并发难辨梭状芽胞杆菌肠炎的事实, 医疗界开始探索肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的可行性[12-15].

2 肠道菌群对免疫系统的影响

溃疡性结肠炎的发病与免疫系统功能紊乱有密切关系, 探索其治疗方法就需要了解该方法对免疫功能的影响和调控作用. 近年来对肠道菌群影响机体生理功能的认识越来越深入, 肠道菌群已经被认为是机体不可或缺的一个重要虚拟器官, 在机体的能量代谢、免疫系统的发生和功能调控等多个方面发挥重要作用[16]. 肠道菌群是由1000种以上的细菌所构成, 约含有10^{13}-10^{14}个细菌体, 比人类体细胞数量多出一个数量级, 所包括的基因数是人类基因组基因数量的100倍以上[17,18], 人粪便中约一半是肠道微生物[19]. 肠道菌群所包含的细菌大多数为厌氧菌, 且大多数品种(50%-90%)是不可培养的[16]. 不同个体的肠道菌群构成不同, 同一个个体的不同年龄段, 肠道菌群的种类也有差别[20].

人的肠道内有上万亿的细菌, 1 g粪便中含有10^{11}个菌体[21]. 用16sRNA测序方法分析发现肠道菌群主要归属于四个菌门, 即拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门和变形菌门[22]. 肠道菌群与免疫系统的相互作用, 一方面对抗致病菌发挥对机体的保护作用, 另一方面诱导对共生菌的免疫耐受以维护肠道内环境的稳定, 这个过程被称为定植抵抗[23].

肠道菌群对于肠道黏膜的正常发育和黏膜免疫功能有重要的影响. 无菌小鼠的肠黏膜绒毛毛细血管发育不良, 黏膜相关淋巴组织的发育及抗体的产生也出现缺陷, 黏膜固有层细胞数减少, 肠系膜淋巴结生发中心浆细胞数量减少. 肠道菌群还可通过病原相关分子模式调节Toll样受体在免疫细胞的表达, 并通过Toll样受体激活核因子-κB信号通路及促进炎性细胞因子及α和β干扰素的产生, 从而增加共刺激分子在抗原提呈细胞表面的表达, 进而激活T细胞[20]. 因此肠道菌群不仅对天然免疫有调控作用, 而且也对适应性免疫有重要作用. 另外, 肠道菌群还参与机体的能量代谢和物质代谢. 肠道菌群的失调会导致机体各种疾病的发生.

肠道微生物与机体免疫系统的相互作用主要是通过Toll样受体介导的. 与在机体的其他部位激活Toll样受体所不同的是, 正常情况下胃肠道黏膜固有层的巨噬细胞和树突状细胞的Toll样受体激活后, 移行到肠道Peyer's集合淋巴结, 激活T细胞, 促进调节性T淋巴细胞(regulatory T cell, Treg)的激活和分化, 并产生白介素-10、转化生长因子-β等抑制性细胞因子, 诱导机体对肠道菌群的免疫耐受性, 称为黏膜耐受或口服耐受[24]. 许多因素可以引起肠道菌群的失调, 如现代生活方式导致的饮食结构的改变, 现代药物的使用如抗生素、制酸剂、质子泵抑制剂、非固醇类抗炎药物等. 肠道菌群失调导致侵袭性细菌过增长, 产生大量抗原引起病理性的免疫反应和肠道黏膜通透性的增加. 肠道的抗原提呈细胞及黏膜上皮细胞因免疫反应失控而产生大量的免疫活性细胞因子, 导致Th1和Th17细胞分化、激活和增殖, 而Treg细胞功能降低, 导致肠道炎症的发生[25].

3 肠道菌群移植对溃疡性结肠炎的影响

肠道菌群移植常采用粪菌移植的方式, 是将健康捐献者的粪便混悬液输注到患者的胃肠道内以达到治疗疾病的目的[26]. 目前调控肠道菌群的方法有三种, 即: (1)应用益生元促进肠道有益菌的生长; (2)补充益生菌; (3)健康人肠道菌群移植, 重构患者的肠道菌群[27]. 由于肠道菌群由超过1000种以上的细菌组成, 而目前对于绝大多数肠道菌的作用缺乏认识, 因此, 益生元和益生菌的使用虽然取得了一定的效果, 但并没有达到理想的疗效. 近年来, 粪便菌群的移植成为患者肠道菌群重构的主要手段之一, 用于重构已发生异常的肠道菌群[28].

肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的报道目前仍然较少, 在2012年以前全球共有17篇使用肠道菌群移植治疗炎症性肠病的报道, 共治疗炎症性肠病患者41例(其中27例溃疡性结肠炎, 12例克罗恩病, 2例未分类), 均为个案报道. 患者接受肠道菌群移植后, 随访时间为2 wk至13年, 76%的患者(19/25)症状明显减轻, 76%的患者(13/17)可以停止药物治疗, 63%的患者(15/24)病情完全缓解, 其中有15例患者伴有难辨梭状芽胞杆菌肠炎全部治愈[29]. 从这些个案

相关报道
2015年*Gastroenterology*上发表的2篇粪菌移植治疗溃疡性结肠炎的随机对照研究, 是近年来发表的较为权威的2篇论文. 这两项研究的结果均提示粪菌移植的疗效与捐赠者及患者的因素有密切关系.

创新盘点

肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎是目前研究的热点之一. 本文总结了目前最新的研究报道, 并结合了作者自己的初步研究结果, 分析了肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的进展及影响疗效的可能因素.

报道的结果来看, 肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的疗效或许优于药物治疗[17].

2015年*Gastroenterology*同时报道了肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的两项双盲随机对照实验研究结果. 一项由荷兰医师进行的TURN试验, 是一个单中心的双盲随机对照研究, 共纳入50例轻中度溃疡性结肠炎患者, 研究对象排除了伴有难辨梭状芽胞杆菌感染者及近30 d内应用抗生素或益生菌者, 按照1∶1的比例随机分为接受捐献者粪便悬液的治疗组和接受自体粪便悬液的对照组, 患者经鼻-十二指肠管途径, 共接受2次各500 mL粪便混悬液的输入, 两次治疗间隔3 wk, 结果在临床症状改善和内镜下黏膜病变的改善方面, 两组都没有统计学差异, 12 wk后进一步分析发现治疗组有效的患者肠道菌群与其捐赠者类似, 而无效的患者其肠道菌群构成无明显改变[30]. 这种现象也被其他研究报告[31]证实. 本项临床试验在进行第2次中期分析时, 由于疗效不佳, 被数据安全监控委员会建议中止. 另外一项临床试验是由加拿大医师进行的单中心双盲随机对照研究. 治疗组和对照组分别纳入38例和37例溃疡性结肠炎患者, 排除了感染性因素导致溃疡性结肠炎发作的患者及6 wk内服用过抗生素及益生菌的患者, 允许继续使用常规药物如5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂或肿瘤坏死因子拮抗剂, 健康捐献者粪便50 g加300 mL饮用水充分混匀、过滤, 取50 mL滤液给予治疗组患者保留灌肠, 1次/wk, 共6 wk, 对照组患者用50 mL水同样保留灌肠, 在治疗前及第7周时行乙状结肠镜检查, 比较两组患者的Mayo积分、炎症性肠病问卷积分及生活质量问卷积分的差异. 治疗组的缓解率为9/38(24%), 对照组为2/37(5%), 两组比较有显著差异(P = 0.03), 但没有患者能达到Mayo内镜积分为0的状态, 在症状和生活质量改善方面两组患者没有显著差异. 进一步分析发现来自某个捐献者的粪菌治疗效果显著好于其他捐献者. 随访显示在第7周时病情缓解的9例患者在第52周时仍有8例患者保持病情缓解, 其中4例患者停止药物治疗. 同样地, 该项试验由于没有达到预期的主要疗效指标, 在中期分析时被数据监控和安全委员会建议停止[32]. 类似的研究[33]同样表明, 4例儿童溃疡性结肠炎患者接受单次经鼻胃管途径粪菌移植后, 临床症状及粪便钙卫蛋白及血清C-反应蛋白、血细胞压积及白蛋白水平均无改善.

我们也对肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎患者进行了初步的临床观察. 我们采用健康捐献者粪便50-100 g, 按5 mL/g粪便的比例用灭菌生理盐水制成粪便混悬液, 经过滤除渣后的粪菌悬液, 离心浓缩成50-100 mL体积后, 给予溃疡性结肠炎患者保留灌肠. 考虑到前述的研究采用的肠道菌群移植次数较少, 间隔较长(共2次, 间隔3 wk; 共6次, 1次/wk; 单次), 移植的肠道菌群或许不能在患者的肠道内占据优势地位, 因此, 我们增加了移植的频率和总次数, 采用5次/wk, 连续治疗2 wk, 患者共接受肠道菌群移植10次, 以期移植的肠道菌群有足够的数量, 能够在患者的肠道占据优势菌群的地位. 治疗结束1 mo后复查结肠镜. 从初步的观察结果看, 我们接受肠道菌群移植的患者在移植治疗结束1 mo后, 内窥镜下观察结肠黏膜病变无显著的改善, 仍呈现充血、溃疡及脓苔的征象(图1).

但患者的主观症状如排便次数、大便性状、排便急迫等均有明显改善, 尤其是排便次数及排便急迫感改善明显. 有的患者肠道菌群移植治疗前排便急迫, 经常来不及走到厕所即便溺在裤内, 每天排稀便3次以上, 肠道菌群移植治疗后该患者每天排便1次, 为成型便, 便溺在裤内的现象未再发生, 生活质量有显著提高, 粪便中脓血虽有减少, 但仍然存在, 无结肠镜结果的改良Mayo评分有明显改善(图2).

4 肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的前景和展望

在溃疡性结肠炎的治疗中, 肠道菌群移植的疗效报道不尽相同. 最近报道的一项Meta分析, 纳入了11项研究报告(包括2项随机对照研究, 1项开放的病例对照研究和8项队列研究)共133例溃疡性结肠炎患者, 结果表明肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的临床缓解率为30.4%, 通过上消化道或下消化道进行菌群移植没有显著差别, 单次移植或多次移植对于溃疡性结肠炎的临床缓解率也没有显著的影响[34]. 但也有报道[35]说明重复的肠道菌群移植或许优于单次移植治疗. 虽然肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的临床缓解率并不理想, 但对于患者的生活质量还是有比较明显的改善[36],

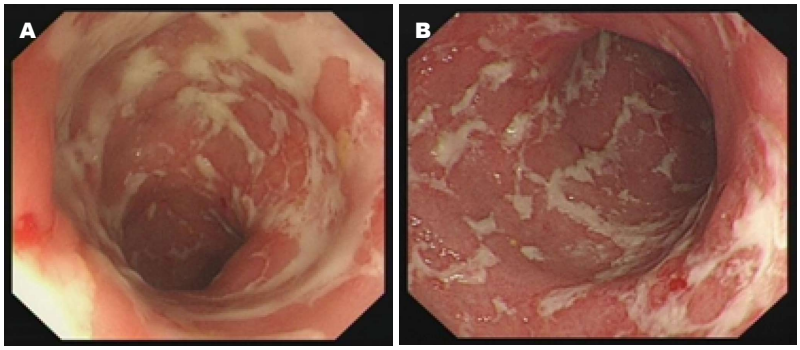


图 1　肠道菌群移植前后溃疡性结肠炎患者结肠镜检查结果. A: 肠道菌群移植治疗前患者结肠镜检查, 可见乙状结肠黏膜充血、水肿, 多发溃疡及脓苔; B: 肠道菌群移植治疗后1 mo患者结肠镜检查, 乙状结肠病变较治疗前无明显好转.

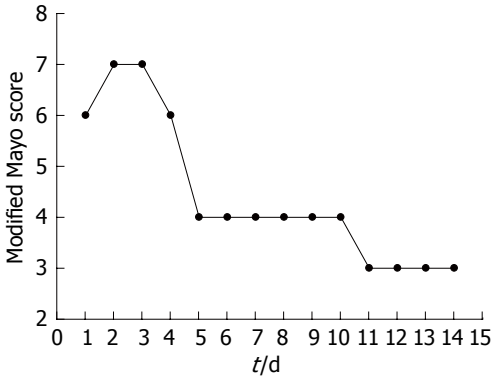


图 2　肠道菌群移植治疗期间患者无结肠镜结果的改良Mayo积分变化. 可见患者的无结肠镜结果的改良Mayo积分随着治疗的进行逐渐减低.

安全性好, 操作方便[37], 这也与我们观察的结果类似. 从现有的报道结果来看, 来自不同捐赠者的肠道菌群对患者的疗效是有差别的, 不同的患者对肠道菌群移植的治疗反应也不尽相同, 目前尚不了解肠道菌群中的哪种/哪些种细菌对溃疡性结肠炎产生治疗作用, 规范的肠道菌群移植究竟是使用捐赠者的全部粪菌, 还是选择有效的几种菌群在体外混合后进行移植[38], 也不明确什么样的溃疡性结肠炎患者对肠道菌群移植有较好的治疗反应. 今后的研究应该解决这两方面的问题, 使肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎转变成肠道菌种移植治疗某种有特殊适应证的溃疡性结肠炎患者, 使肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎成为一种更有针对性的治疗方法. 从目前的资料看, 鉴于肠道菌群移植对于难辨梭状芽胞杆菌肠炎的明确疗效[39,40], 对于伴有难辨梭状芽胞杆菌感染的炎症性肠病患者或许是更好的选择[23,41].

肠道菌群移植后, 由于肠道菌群组成的改变, 可能会导致受者黏膜细胞基因表达的改变[42], 肠道黏膜免疫功能的改变[43], 肠道生态环境的改变[44], 以及机体代谢的改变[45], 这不仅影响到胃肠道疾病的变化, 也影响到胃肠道外其他疾病的病程[46]. 因此肠道菌群移植带来的受者的病理和生理的改变, 也需要长期的观察.

另外, 由于肠道菌群的多样性和不确定性, 目前肠道菌群移植的治疗规范难以制定. 肠道菌群究竟是作为一种药物来管理, 还是作为一种人体的组织器官来管理, 也有较大争议. 美国食品药物管理局在2012年将人类粪便归类为药物, 但由于粪便成分的高度可变性及其广泛的可获得性, 使其作为药品管理难以实施[47-50], 也难以制订相应的治疗指南[51]. 这些问题都制约着肠道菌群移植的规范化及其具体应用, 有效菌种的明确及治疗对象的明确, 不仅会使这种治疗方法更加规范, 也会使管理更为规范[52].

5 结论

溃疡性结肠炎的发病与肠道菌群有密切的关系, 但究竟是哪种细菌导致了溃疡性结肠炎的发生目前尚无明确的结论, 因此肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎也只能是一种临床的探索性试验, 无法按照特定的菌群进行扩增或移植. 但从目前的临床试验结果看, 来自某些捐献者的肠道菌群移植后, 疗效明显好于其他捐献者的肠道菌群, 说明有某些特定的菌群对疗效产生决定性的影响[32].

早期的某些个案报道显示肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的疗效显著, 这可能是由于这些个案报道的作者只选择了有效的病例进行报道, 而治疗无效的病例则被放弃报道的缘故. 从目前的几项小规模的随机对照临床试验

■应用要点
本文通过总结相关研究的结果, 分析了影响肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎疗效的相关因素, 提出了此类研究目前尚未解决的问题, 为今后的研究指出了方向.

名词解释

粪菌移植: 将捐赠者新鲜粪便中的菌群通过淘洗、过滤、离心等方法分离出来, 通过上消化道或下消化道途径移植到受者肠道, 使其在受者肠道生长、繁殖, 从而改变受者肠道菌群的组成和内环境, 达到治疗的作用.

的结果看, 肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎具有一定的疗效, 但远不像原先想象的那样疗效显著. 从我们的观察结果看, 短时间内多次肠道菌群移植有助于移植菌群在患者肠道占据优势地位, 对于缓解患者的临床症状是有效的, 但与单次移植相比是否有差别, 还需要进一步的观察, 另外肠道菌群移植对于黏膜病变是否有改善还需更长时间的观察.

总之, 在肠道菌群移植对于溃疡性结肠炎的治疗方面, 还有很多的未解之谜, 还需要大量的临床和基础研究去探索和规范化[53].

6 参考文献

1 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]

2 Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis* 2010; 11: 76-82 [PMID: 20402832 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00421.x]

3 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: current status and future directions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 653-655 [PMID: 22017691 DOI: 10.1586/egh.11.71]

4 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60150-0]

5 Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauver AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-859 [PMID: 13592638]

6 Cutolo LC, Kleppel NH, Freund HR, Holker J. Fecal feedings as a therapy in Staphylococcus enterocolitis. *N Y State J Med* 1959; 59: 3831-3833 [PMID: 13813452]

7 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]

8 Kelly CP. Fecal microbiota transplantation--an old therapy comes of age. *N Engl J Med* 2013; 368: 474-475 [PMID: 23323865 DOI: 10.1056/NEJMe1214816]

9 Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation: a new old kid on the block for the management of gut microbiota-related disease. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 Suppl 1: S80-S84 [PMID: 25291136 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000244]

10 Singh R, Nieuwdorp M, ten Berge IJ, Bemelman FJ, Geerlings SE. The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1119-1125 [PMID: 25274035 DOI: 10.1111/1469-0691.12799]

11 Aroniadis OC, Brandt LJ. Intestinal microbiota and the efficacy of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2014; 10: 230-237 [PMID: 24976806]

12 Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, Wu K. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1003-1032 [PMID: 24641570 DOI: 10.1111/apt.12699]

13 Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, Naganuma M, Kanai T. Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases. *Keio J Med* 2014; 63: 69-74 [PMID: 25500625 DOI: 10.2302/kjm.2014-0006-RE]

14 Kahn SA, Goeppinger SR, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation: an interest in IBD? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2014; 79: 101-114 [PMID: 25227298 DOI: 10.1159/000360715]

15 Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 97-105 [PMID: 24257037 DOI: 10.1097/mog.0000000000000027]

16 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 88-96 [PMID: 22183182 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]

17 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803 [PMID: 23101687 DOI: 10.1016/j.gtc.2012.08.008]

18 Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 295-308 [PMID: 23814609 DOI: 10.1177/1756283x13482996]

19 De Cruz P, Prideaux L, Wagner J, Ng SC, McSweeney C, Kirkwood C, Morrison M, Kamm MA. Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 372-390 [PMID: 21604329 DOI: 10.1002/ibd.21751]

20 Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G, Ojetti V, Scarpellini E, Gasbarrini A. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 323-333 [PMID: 23426535]

21 Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359 [PMID: 16741115 DOI: 10.1126/science.1124234]

22 Zoetendal EG, Vaughan EE, de Vos WM. A microbial world within us. *Mol Microbiol* 2006; 59: 1639-1650 [PMID: 16553872 DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05056.x]

23 van Nood E, Speelman P, Nieuwdorp M, Keller J. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 34-39 [PMID: 24241245 DOI: 10.1097/mog.0000000000000024]

24 Jin B, Sun T, Yu XH, Yang YX, Yeo AE. The effects of TLR activation on T-cell development and differentiation. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:

836485 [PMID: 22737174]
25 Shim JO. Gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16: 17-21 [PMID: 24010101 DOI: 10.5223/pghn.2013.16.1.17]
26 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-249 [PMID: 23642791 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329]
27 Verbeke KA, Boesmans L, Boets E. Modulating the microbiota in inflammatory bowel diseases: prebiotics, probiotics or faecal transplantation? *Proc Nutr Soc* 2014; 73: 490-497 [PMID: 24969143 DOI: 10.1017/s0029665114000639]
28 Seekatz AM, Aas J, Gessert CE, Rubin TA, Saman DM, Bakken JS, Young VB. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation. *MBio* 2014; 5: e00893-e00814 [PMID: 24939885 DOI: 10.1128/mBio.00893-14]
29 Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 503-516 [PMID: 22827693 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05220.x]
30 Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink GR, Mathus-Vliegen EM, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 110-118.e4 [PMID: 25836986 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.045]
31 Damman CJ, Brittnacher MJ, Westerhoff M, Hayden HS, Radey M, Hager KR, Marquis SR, Miller SI, Zisman TL. Low Level Engraftment and Improvement following a Single Colonoscopic Administration of Fecal Microbiota to Patients with Ulcerative Colitis. *PLoS One* 2015; 10: e0133925 [PMID: 26288277 DOI: 10.1371/journal.pone.0133925]
32 Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102-109.e6 [PMID: 25857665 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001]
33 Suskind DL, Singh N, Nielson H, Wahbeh G. Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 27-29 [PMID: 25162366 DOI: 10.1097/mpg.0000000000000544]
34 Sun D, Li W, Li S, Cen Y, Xu Q, Li Y, Sun Y, Qi Y, Lin Y, Yang T, Xu P, Lu Q. Fecal Microbiota Transplantation as a Novel Therapy for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3765 [PMID: 27281075 DOI: 10.1097/md.0000000000003765]
35 Cui B, Li P, Xu L, Zhao Y, Wang H, Peng Z, Xu H, Xiang J, He Z, Zhang T, Nie Y, Wu K, Fan D, Ji G, Zhang F. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Transl Med* 2015; 13: 298 [PMID: 26363929 DOI: 10.1186/s12967-015-0646-2]
36 Wei Y, Zhu W, Gong J, Guo D, Gu L, Li N, Li J. Fecal Microbiota Transplantation Improves the Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 517597 [PMID: 26146498 DOI: 10.1155/2015/517597]
37 Scaldaferri F, Pecere S, Petito V, Zambrano D, Fiore L, Lopetuso LR, Schiavoni E, Bruno G, Gerardi V, Laterza L, Pizzoferrato M, Ianiro G, Stojanovic J, Poscia A, Papa A, Sterbini FP, Sanguinetti M, Masucci L, Cammarota G, Gasbarrini A. Efficacy and Mechanisms of Action of Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Pitfalls and Promises From a First Meta-Analysis. *Transplant Proc* 2016; 48: 402-407 [PMID: 27109966 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.040]
38 Petrof EO, Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 2014; 146: 1573-1582 [PMID: 24412527 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.004]
39 Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. *JAMA* 2014; 312: 1772-1778 [PMID: 25322359 DOI: 10.1001/jama.2014.13875]
40 Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, Aroniadis O, Barto A, Borody T, Giovanelli A, Gordon S, Gluck M, Hohmann EL, Kao D, Kao JY, McQuillen DP, Mellow M, Rank KM, Rao K, Ray A, Schwartz MA, Singh N, Stollman N, Suskind DL, Vindigni SM, Youngster I, Brandt L. Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1065-1071 [PMID: 24890442 DOI: 10.1038/ajg.2014.133]
41 Aratari A, Cammarota G, Papi C. Fecal microbiota transplantation for recurrent C. difficile infection in a patient with chronic refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 367 [PMID: 25687205 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv034]
42 Kellermayer R, Nagy-Szakal D, Harris RA, Luna RA, Pitashny M, Schady D, Mir SA, Lopez ME, Gilger MA, Belmont J, Hollister EB, Versalovic J. Serial fecal microbiota transplantation alters mucosal gene expression in pediatric ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 604-606 [PMID: 25853207 DOI: 10.1038/ajg.2015.19]
43 Pamer EG. Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities, and lingering concerns. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 210-214 [PMID: 24399149 DOI: 10.1038/mi.2013.117]
44 Khoruts A, Weingarden AR. Emergence of fecal microbiota transplantation as an approach to repair disrupted microbial gut ecology. *Immunol Lett* 2014; 162: 77-81 [PMID: 25106113 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.07.016]
45 Woting A, Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients* 2016; 8: 202 [PMID: 27058556 DOI: 10.3390/nu8040202]
46 Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, Hess T, Heyman S, Kwiecien S, Konturek SJ, Koziel J. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-

同行评价

本文充分综述了本学科的研究进展, 内容丰富, 论述得当, 对粪菌移植与溃疡性结肠炎的关系做了较为详细的阐述. 参考文献较新, 语言流畅, 详略得当.

gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 483-491 [PMID: 26348073]
47 Vyas D, Aekka A, Vyas A. Fecal transplant policy and legislation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6-11 [PMID: 25574076 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.6]
48 Moore T, Rodriguez A, Bakken JS. Fecal microbiota transplantation: a practical update for the infectious disease specialist. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 541-545 [PMID: 24368622 DOI: 10.1093/cid/cit950]
49 Kump PK, Krause R, Allerberger F, Högenauer C. Faecal microbiota transplantation--the Austrian approach. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1106-1111 [PMID: 25274251 DOI: 10.1111/1469-0691.12801]
50 Kelly CR, Kunde SS, Khoruts A. Guidance on preparing an investigational new drug application for fecal microbiota transplantation studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 283-288 [PMID: 24107393 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.060]
51 Bourlioux P. Faecal microbiota transplantation: Key points to consider. *Ann Pharm Fr* 2015; 73: 163-168 [PMID: 25747146 DOI: 10.1016/j.pharma.2015.02.001]
52 Ianiro G, Bibbò S, Scaldaferri F, Gasbarrini A, Cammarota G. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e97 [PMID: 25340496 DOI: 10.1097/md.0000000000000097]
53 Wang ZK, Yang YS, Chen Y, Yuan J, Sun G, Peng LH. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14805-14820 [PMID: 25356041 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14805]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.31

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 31-42
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肠道菌群与心血管疾病相关: 现状与未来

黄源春, 谭学瑞

黄源春, 汕头大学医学院第一附属医院检验科 广东省 汕头市 515041

谭学瑞, 汕头大学医学院第一附属医院心血管内科 广东省 汕头市 515041

谭学瑞, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事心血管疾病基础与临床方面的研究.

基金项目: 广东省高水平大学重点学科建设“感染性疾病研究与防治”项目子课题基金资助项目, No. 2015048.

作者贡献分布: 黄源春负责课题及论文撰写; 谭学瑞负责课题设计与指导论文校稿.

通讯作者: 谭学瑞, 教授, 主任医师, 博士生导师, 515041, 广东省汕头市长平路57号, 汕头大学医学院第一附属医院心血管内科. tanxuerui@vip.sina.com

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-06-29
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2017-01-08

Association of gut microbiota with cardiovascular diseases: Present and future

Yuan-Chun Huang, Xue-Rui Tan

Yuan-Chun Huang, Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Xue-Rui Tan, Department of Vasculocardiology, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Guangdong Provincial High-level University Key Discipline Construction Fund for “Research and Control of Infectious Diseases”, No. 2015048.

Correspondence to: Xue-Rui Tan, Professor, Chief Physician, Department of Vasculocardiology, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, 57 Changping Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. tanxuerui@vip.sina.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-06-29
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2017-01-08

Abstract

It has been demonstrated that gut microbiota, such as microbiota component, specific flora, and category changes, is highly associated with different diseases. This review systematically describes the association between the dysbiosis of gut microbiota and specific cardiovascular diseases, *e.g.*, hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. In addition, we discuss the category changes in gut microbiota found in these diseases and the possible pathogenic mechanisms. Gut dysbiosis may be one of the causes of cardiovascular diseases. Antibiotics and probiotics have a positive effect on blood pressure, and probiotics also work in hyperlipemia. Drugs altering the metabolic activity of gut microbiota can decrease the level of trimethylamine N-oxide and thus lower blood pressure. In addition, it has been found that the Mediterranean-style diet can prevent cardiovascular diseases. Therefore, regulation of gut microbiota might be a potential therapy for cardiovascular diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Hypertension; Atherosclerosis; Trimethylamine N-oxide; Myocardial

背景资料
人体的微生态变化涉及各个器官和组织, 包括大脑、肠道、肝脏、血管、脂肪等. 肠道微生物的组成、基因丰度、特异性菌种或菌群的变化与各类疾病如代谢性疾病、心脑血管疾病等疾病的发生有密切的相关性. 目前对肠道菌群与胃肠道疾病、肿瘤和代谢性疾病的研究较多, 对他与心血管疾病的相关性研究尤其是致病机制方面的研究尚不是太成熟.

同行评议者
王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心

研发前沿
肠道菌群失调与心血管疾病相关, 调控肠道菌群来预防和治疗心血管疾病成为可能, 如应用抗生素降压; 益生菌调节血脂、胆固醇和降低血压; 采用干扰肠道菌代谢活性的药物, 降低氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)水平来防治心血管疾病; 通过地中海式饮食预防心血管疾病.

infarction; Heart failure; Cardiovascular disease; Association; Antibiotics; Probiotics

Huang YC, Tan XR. Association of gut microbiota with cardiovascular diseases: Present and future. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 31-42 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/31.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.31

摘要
肠道菌群组成、特异性菌种或菌群的变化与各类疾病的发生有密切的相关性. 本文系统阐述了肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病的相关性, 肠道菌群的种类变化和可能的致病机制, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一. 调控肠道菌群有望作为心血管疾病的潜在治疗新靶点, 如应用抗生素降低血压、益生菌调节高脂血症和降压; 采用干扰肠道菌群代谢活性的药物, 如降低氧化三甲胺水平来防治心血管疾病, 通过地中海式饮食来预防心血管疾病.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 高血压; 动脉粥样硬化; 心肌梗塞; 氧化三甲胺; 心力衰竭; 心血管疾病; 相关性; 抗生素; 益生菌

核心提要: 人类肠道菌群是一个复杂的群落, 具有多种重要的功能. 肠道菌群的构成、基因丰度、特异性菌种或菌群的变化与心血管疾病等的发生和发展有密切的相关性. 调控肠道菌群有望作为心血管疾病的潜在治疗靶点.

黄源春, 谭学瑞. 肠道菌群与心血管疾病相关: 现状与未来. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 31-42 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/31.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.31

0 引言
人类肠道菌群是一个复杂的群落, 据估计, 人体肠道菌群可包括500-1000种细菌. 种类虽多, 但各种细菌的数量差别却很悬殊: 占总数数量99%以上的细菌是由其中30-40种细菌构成的, 其他多种细菌则只占到很小的比例[1]. 肠道菌群在免疫和防御、消化和代谢、炎症和细胞增殖中起到重要作用, 不仅跟肠道上皮细胞通信, 还能与远端器官、机体其他系统相互作用[2,3]. 据估算, 一个正常成人体内, 肠道细菌总重量可达1.0-1.5 kg, 包含的细菌数量达到1014个[4]. 肠道基因组所包含的基因多达数百万, 是人类基因组的100倍之多, 其中包含多个与物质代谢、免疫、信号相关的基因群体[5]. 他们除了能够影响体质量和消化能力, 抵御感染和自身免疫疾病的患病风险, 还与多种疾病存在相关性, 如炎症性肠病、糖尿病、肥胖、胃肠道癌症、肝硬化、高尿酸血症、自身免疫性疾病、过敏性疾病等[6-11]. 健康的肠道菌群被视为机体健康的一个重要确定因素, 肠道菌群构成的改变和菌群失调与健康状况的改变有关. 美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)自2008年起就陆续投入了150亿美元进行人体微生物研究工程, 对呼吸道、皮肤、泌尿道、胃肠道、阴道的菌群进行了详尽的种群研究[12]. 自美国NIH人体微生态计划和欧盟肠道微生态计划启动以来, 肠道菌群倍受人们关注, 已成为国际上的研究热点. 目前, 国际上很多国家相继启动了人类微生物组计划, 其中包括加拿大、澳大利亚、法国、朝鲜、爱尔兰等[13].

随着分子生物学实验技术的日益完善, 多种技术在肠道菌群研究方面已开展应用, 如荧光原位杂交、基于聚合酶链式反应的变性梯度凝胶电泳(polymerase chain reaction denaturing gradient gel electrophoresis, PCR-DGGE)技术、实时荧光定量PCR技术、基因芯片技术及测序技术等, 能更全面、更精确地分析肠道菌群, 为此领域的研究带来新的革命性的飞跃, 尤其是新一代测序技术和宏基因组研究的发展, 极大地推动了肠道微生物组学的研究[14].

心血管疾病的发病率和死亡率在全球一直呈上升趋势, 严重危害人类的健康. 我国心血管发病形势严峻, 据《中国心血管病报告2013》报道, 中国心血管病患病率处于持续上升阶段, 目前估计全国有心血管病患者2.9亿, 其中高血压2.7亿, 心肌梗塞250万人, 心力衰竭450万人, 每5个成人中有1例患心血管病[15]. 中国30%的人存在≥3个心血管危险因素, 即近4亿人口同时存在≥3个的心血管危险因素[16]. 如何早期预防和治疗心血管疾病, 寻找药物作用的有效靶点, 开辟新的治疗途径, 成为此领域的研究热点. 近年来关于肠道菌群与疾病的

相关性研究不断涌现, 肠道菌群在人类健康中的作用也越来越得到人们关注. 研究表明, 肠道菌群与心血管疾病具有一定相关性, 通过干扰肠道细菌来预防心脏病, 调控肠道菌群有望成为治疗心血管疾病的新兴疗法.

由于肠道菌群具有多种功能, 大量学者已致力于对肠道菌群进行更深入的研究. 微生物的传统研究手段是利用体外培养和分离培养, 分析单独菌株或菌群的生理功能. 但是很多种类的肠道菌群只能在人体内生存而不能被体外培养, 因此传统手段对肠道菌群如此复杂的结构显得捉襟见肘. 不过, 随着测序技术的进步, 尤其是宏基因组学方法的日益成熟, 使得人们可以对肠道菌群所包含的所有基因进行分析, 更深层次地探究肠道菌群和人体健康的关系.

本文系统阐述了肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病的相关性, 肠道菌群的种类变化和可能的致病机制, 指出肠道菌群的变化与心血管疾病的发生及发展机制有一定关系, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一, 调控肠道菌群有望作为心血管疾病的潜在治疗靶点.

1 肠道菌群失调与高血压相关

高血压是一个由许多病因引起的处于不断进展状态的心血管综合征, 可导致心脏和血管功能与结构的改变, 是遗传易感性和环境因素相互作用的结果[17]. 基因遗传因素只占一小部分, 更多则取决于环境与社会因素的综合影响, 包括感染、毒素作用、药物、城市化、社会经济地位、饮食、心理压力等方面. 既往对高血压环境因素的研究主要是基于饮食和精神应激考虑, 但人体是一个整体, 与外界生态环境相适应的同时, 人体内部是否也存在一个生态系统影响血压? 肠道菌群对高血压是否存在影响?

2015年Yang等[18]报道了肠道菌群失调与高血压可能相关, 是心血管领域里的一大发现. 其研究有多项发现: (1)原发性高血压大鼠的血压水平和肠道菌群改变相关, 粪便变异程度增大, 产生酯类和丁酸的菌群显著减少. 除了厚壁菌门与拟杆菌比例增加5倍外, 微生物的丰富性、多样性和均匀分布程度和每毫升的DNA含量均明显减少. 对粪便菌群的DNA变异度进行分析, 发现原发性高血压大鼠的粪便菌群的变异程度大大超过正常大鼠. 这些变化伴随着酯类和丁酸产生细菌减少而发生, 自发性高血压大鼠粪便中分泌乳酸的菌群显著增加, 如链球菌和乳杆菌较多, 产生丁酸盐的菌群显著减少; (2)口服米诺环素对恢复肠道菌群有效: 自发性高血压大鼠口服米诺环素治疗后, 发现除了减缓血压升高, 米诺环素主要通过降低厚壁菌门与拟杆菌比例, 从而使高血压个体的肠道菌群再平衡; 肠道微生物多样性增加, 其中产乳酸和产丁酸盐的微生物增加. 在长期血管紧张素Ⅱ输注的大鼠模型中, 也发现类似改变, 表现为菌群丰富性显著降低, 厚壁菌门与拟杆菌比例显著增加; (3)对人类高血压患者小队列人群的肠道菌群进行测序分析, 发现存在肠道菌群失调, 肠道菌群丰富性及多样性减低. 患者的菌群丰度、均匀度、歧异度明显不同, 粪便菌群的变异程度大. 上述结果表明, 肠道菌群失调可能与人类高血压存在密切的相关性.

口服抗生素治疗高血压是心血管领域里的一个新发现, 目前尚欠缺临床研究的支持. 近期有学者报道了一例应用广谱抗生素如万古霉素、利福平和左旋氧氟沙星协助治疗难治性高血压的成功病例, 说明抗生素能明显改善肠道菌群, 并启动潜在的血压调控机制, 对降低血压有作用[19]. 抗生素降压的具体机制仍有待日后考究.

国内有研究[20]应用16SrDNA-PCR-DGGE技术比较哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群中拟杆菌属和梭菌属结构的差异, 结果初步确认肠道的一种细菌: 非纯培养克隆株nbwl009b01cl与哈萨克族高血压的发病有关, 肠道菌群中拟杆菌属和/或梭菌属数量的变化以及上述细菌的出现, 可能会影响新疆哈萨克族高血压的发生和发展, 高血压患者的梭菌属的数量比正常对照组增多, 并且与血清总胆固醇的量呈正性相关; 而拟杆菌属则明显减少, 并且与血清甘油三酯的量呈负性相关. 这提示肠道菌群中拟杆菌属数量减少与高血压的发生可能有联系.

高脂血症是心血管疾病的一个重要危险因素. 高蛋白、高脂肪的饮食增强肠内有害菌的繁殖, 产生促进血管收缩而使血压上升的有

创新盘点

肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病相关, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一. 调控肠道菌群有望在将来作为心血管疾病的潜在治疗靶点.

应用要点

改善肠道菌群来预防和治疗心血管疾病: 应用抗生素、益生菌、膳食干预, 采用干扰肠道菌代谢活性的药物来降低TMAO水平来防治心血管疾病.

毒物质[21]. 动物实验研究[22]表明高脂饮食能显著改变健康小鼠肠道菌群的结构从而引发慢性低度炎症. 高脂饲料饲喂的鼠肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌的数量显著降低, 而肠道中肠杆菌的数量呈上升趋势. 另有研究[23]发现大鼠高脂血症时也有上述肠道菌群的变化, 说明高脂血症可以导致菌群失调, 而肠道菌群失调又加重脂质代谢紊乱. Martínez等[24]报道了仓鼠肠道双歧杆菌浓度与高密度脂蛋白呈正相关, 而高密度脂蛋白是一种抗动脉粥样硬化的脂蛋白. 可见, 高脂饮食会影响肠道菌群结构, 这种构成变化又会促进高脂血症的形成.

近期研究[25]发现, 人体消化道内存在34种细菌对体质量、血脂和胆固醇水平产生影响, 进而影响心脏健康. 肠道菌群构成能解释4%的高密度胆固醇水平差异, 5%的体质量差异和高达6%的甘油三酯水平差异. 研究表明, 肠道菌群多样性高的人, 通常血脂水平更健康.

Durgan等[26]研究表明, 高脂饮食与肠道菌群失调可导致阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)引起的高血压, 指出OSA是一种重要的心血管疾病的危险因素, 约80%耐药性顽固性高血压患者可能患有OSA. 研究人员在大鼠上通过在睡眠周期反复充气和放气气管球囊做模拟实验. 动物给予正常饲养时, OSA对血压无明显影响. 然而, 当动物被给予高脂饮食, 7 d后血压升高24 mmHg、14 d后升高29 mmHg. 14 d前后的OSA粪便分离检查显示正常饲料和高脂喂养大鼠肠道菌群明显不同. 此外, 高血压OSA大鼠的菌群失调盲肠移植到正常饲养的大鼠上, 后者引起的高血压事件类似高血压OSA大鼠. 此项研究表明, 肠道菌群失调是阻塞性睡眠呼吸暂停诱导的高血压发展的重要原因, 提示调控肠道菌群也许可以作为一种潜在治疗阻塞性睡眠呼吸暂停诱导高血压或者其他高血压的方法.

目前为止, 肠道菌群对高血压的影响机制研究甚少. 一项研究[27]发现, 肠道菌群产生的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)通过多种受体和途径来调控血压. 肠道菌群对高血压的影响可能通过两个主要的SCFAs受体-嗅觉受体78(olfactory receptor 78, Olfr78)和G蛋白偶联受体孤儿型(Gpr41)起作用, 这两个受体犹如一对调控血压的对冲体系-前者升压而后者降压. 肠道微生物群产生的醋酸盐和丙酸盐通过Olfr78受体诱导肾素释放起升高血压作用, 而Gpr41参与对丙酸盐响应来降低血压, 其降压机制目前尚未明了, 有待研究人员进一步探索. 有研究提示, 抑制胃肠道钠盐的传输可以治疗原发性高血压[28], 肠道菌群能够改变高血压表型的表达[29,30].

血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)在高血压的病理生理过程中有重要作用. 体内血压的调节主要是由肾素-血管紧张素系统和激肽-激肽生成酶系统一对拮抗体系相互作用控制的[31]. 如果能够抑制ACE的活性, 就可以实现降压作用. 有研究[32]认为ACE2对肠道微生物稳态、自然免疫、结肠炎的遗传易感性起关键调节作用. 而寄居于人体肠道的细菌可以产生人体自身无法合成的物质, 并通过物质代谢影响血压的水平. 乳酸菌在发酵过程将食物蛋白如乳蛋白中具有降压活性的肽片段释放出来, 如ACE抑制肽, 阿片活性肽等, 他们能与ACE活性中心结合, 竞争性抑制ACE活性, 使血管紧张素Ⅰ不能转化为血管紧张素Ⅱ, 从而起到降血压的作用.

2 肠道菌群的变化与动脉粥样硬化相关

动脉粥样硬化是一组动脉硬化的血管病中常见的最重要的一种, 对本病发病机制的研究[33]曾有多种学说, 包括脂质浸润学说、血栓形成学说、平滑肌细胞克隆学说、炎症学说和感染学说等. 近年多数学者支持内皮损伤反应学说, 认为本病主要危险因素最终都损伤动脉内膜, 而粥样硬化病变的形成是动脉对内膜损伤作出的炎症反应的结果[34], 炎症在动脉粥样硬化发生、发展和演变中起到关键作用. 目前, 细菌已被认为是该病的一种致病因素.

肠道菌群的新陈代谢与宿主能量代谢有关, 有利于宿主能量的获得并启动炎症反应. 肠道菌群失调可触发和促进慢性炎症, 通过增加食物中的能量吸收、引起慢性低度炎症、调节脂肪酸代谢、分泌肠衍生肽等机制影响动脉粥样硬化的形成和发展[35]. 其机制可能为: 菌体死亡后释放出的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与其他细菌碎片能够移位到靶组织如血液、肝脏、脂肪细胞和血管壁, 从而干扰免疫系统, 通过诱导系统性慢性低度炎症而促发动脉粥样硬化的形成[36,37]. LPS与其受体CD14形成复合物并被免疫细胞

表面Toll样受体4识别, 引起一系列非特异性炎症反应[38-41]. 研究[42]认为定居于肠道的革兰阴性杆菌产生的LPS是一个连接炎症与高脂饮食诱导型代谢综合征的触发因素. LPS嵌入乳糜微粒, 通过肠黏膜屏障进入淋巴系统后再进入血液, 被脂蛋白和LPS结合蛋白分别转运至靶组织-脂肪组织、肝脏和血管内皮细胞. 在血管内皮细胞中, LPS可导致动脉粥样硬化斑块形成和破裂, 最终引发心血管事件.

在有症状的动脉粥样硬化患者肠道中, 存在一些菌属的变化, 如柯林斯菌属增多, 而在健康对照者中罗氏菌属和优杆菌属增多. 这种差异提示了肠道菌群的变化可能与动脉硬化相关, 肠道菌群还可能改变一些物质的代谢产物[43]. 此外, 有学者在粥样硬化斑块中鉴定出单胞菌、韦荣菌属和链球菌[44].

肠道菌群对胆汁酸以及胆固醇的代谢与吸收直接影响着血胆固醇的水平, 而胆固醇水平的高低又是影响动脉粥样硬化发生、发展的重要因素. 其影响胆固醇代谢的机制可能是通过产生胆固醇氧化酶、抑制肝脂肪合成酶的活性、调节胆固醇在血与肝脏中的重分布、影响胆盐的肝肠循环等进而发挥调节血脂作用[45]. 此外, 肠道菌群依赖性氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)的形成改变了人体内清除胆固醇的主要途径[46]. TMAO是三甲胺(trimethylamine, TMA)被肠道吸收后在肝脏内被代谢产生的物质. Febbraio等[47]研究发现TMAO可以通过增加动脉粥样硬化前清除受体分化抗原36和清道夫受体A的表达, 造成胆固醇在细胞内的堆积. 食物来源产生TMAO的动物实验组中, 肝脏表达的胆汁酸合成酶细胞色素p450、27家族、a亚家族、Cyp7a1明显减少, Cyp7a1是胆汁酸合成主要的酶, 其表达上调有助于扩大胆汁酸池, 增加胆固醇的转运, 最终减少动脉粥样斑块的形成, 而TMAO能降低Cyp7a1的表达, 抑制胆固醇的转运, 造成胆固醇在细胞内的堆积, 以及泡沫细胞的形成, 从而成为动脉粥样硬化的危险因素[48-50].

Karlsson等[43]对中风患者和健康人肠道微生物的宏基因组进行比较发现, 其肠道菌群存在明显差异. 患者的宏基因组中富含编码肽聚糖生物合成的基因, 肽聚糖是革兰氏阳性细菌细胞壁的主要成分, 约占壁重的40%-90%, 对细胞壁的结构起支持作用[51]. 肽聚糖有促炎症特性, 有研究[52]表明他是人类免疫系统的免疫增强剂, 他能刺激单核噬菌细胞和内皮细胞释放免疫调控物质, 如肿瘤坏死因子α、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、IL-12、干扰素α等. 而健康对照组中富含编码八氢番茄红素脱氢酶的基因, 此基因为合成类胡萝卜素所需, 证实人肠道菌群变化与动脉粥样硬化和中风相关联. 类胡萝卜素作为抗氧化剂, 具有抗心绞痛、脑卒中作用. 肠道菌群紊乱引起含有合成类胡萝卜素基因的细菌减少, 血类胡萝卜素水平降低, 产生的抗氧化作用减弱, 从而促进动脉粥样硬化发展.

肠道菌群的变化与动脉粥样硬化的相关机制的研究提示了防治动脉粥样硬化的潜在治疗靶点[53]. 肠道菌群可降低胆固醇, 其机制主要包括: (1)共沉淀作用: 细菌产生的胆盐水解酶将结合型胆酸盐分解为去结合型胆酸盐, 在pH 5.5时胆固醇与胆酸发生共沉淀, 减少了胆固醇进入血液的机会[54]; (2)细菌对胆固醇的吸收: 这一方式是细菌去除胆固醇的主要机制. 各菌株吸收胆固醇的能力不同, 双歧杆菌能吸收胆固醇从而降低血清胆固醇浓度[55,56]; (3)共沉淀与细菌吸收的共同作用. 因此, 改变肠道菌群可用于预防和治疗动脉粥样硬化. 哺乳动物肠道双歧杆菌和乳酸杆菌能利用游离亚油酸活性异构体合成共轭亚油酸, 后者有抗糖尿病、抗动脉粥样硬化、免疫调节和对抗肥胖作用[57].

3 肠道菌群失调与心肌梗塞相关

与正常人相比, 患有心肌梗塞或者中风的患者摄入了过多的磷脂酰胆碱代谢产物[58], 即血浆胆碱、TMAO和甜菜碱, 这3种物质与心血管疾病发生明显相关. 有学者发现[59], 他们不仅同在食物来源磷脂酰胆碱代谢通路上, 且其代谢必须依赖肠道菌群参与. 在动脉粥样硬化的小鼠饮食中添加上述3种物质, 可使腹腔巨噬细胞CD36、SR-A1的mRNA和表面蛋白水平显著提高. 应用广谱抗生素后, 小鼠血浆TMAO水平显著下降, 且巨噬细胞胆固醇含量明显降低. 高胆碱饮食显著扩大动脉粥样硬化的小鼠斑块面积, 而应用广谱抗生素后这种作用同样可被抑制. 因此胆碱代谢产物很有可能是通过扩大泡沫细胞产生而促进动脉粥样硬化, 进而增加心血管疾病发病风险的. 此项研

名词解释

Killip分级: 用于评估急性心肌梗死患者的心功能状态. Ⅰ级: 无肺部啰音和第三心音. Ⅱ级: 肺部有啰音, 但啰音的范围小于1/2肺野. Ⅲ级: 肺部啰音的范围大于1/2肺野(肺水肿). Ⅳ级: 休克.

同行评价

本文系统阐述了肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病的相关性, 结合心血管疾病菌群与正常人菌群对比, 指出肠道菌群的变化与心血管疾病的发生及发展机制有一定关系, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一, 对心血管疾病的预防和治疗有一定的启示作用.

究不仅为心血管疾病风险的预测提出了一个标志物, 还揭示了肠道菌群在心血管疾病发生中的作用, 为心血管疾病治疗又找到了一个潜在靶点.

在一项为期3年的随访研究[60]中, 研究人员分析了4007例接受择期冠脉血管造影患者的空腹血浆TMAO水平与主要心血管偶发不良事件(死亡、心肌梗塞或卒中)的关系. 结果发现, 磷脂酰胆碱激发后, TMAO及其同位素异构体以及其他胆碱代谢产物的水平呈时间依赖性增加, 在使用抗生素后TMAO水平显著下降, 停用抗生素后又得以恢复. 研究者认为, 饮食磷脂酰胆碱所致的TMAO产生取决于肠道菌群的代谢, TMAO水平增高与主要心血管偶发不良事件危险增加相关. TMAO的生成量与人类肠道菌群的种类有关, 含有普氏菌属多的肠道菌群要比含有拟杆菌属的肠道菌群生成的TMAO量高[61].

国内对急性心肌梗塞患者肠道优势菌群的研究[62]发现急性心肌梗塞患者呈现典型的肠道菌群紊乱, 且与患者疾病严重程度相关. 急性心肌梗塞患者肠道优势菌群显著改变, 肠道肠杆菌以及肠球菌细菌数量较对照组显著增加, 均与脑钠肽前体、肌钙蛋白、Killip分级显著正相关, 而双歧杆菌、乳酸杆菌等细菌数量显著降低, 与脑钠肽前体、肌钙蛋白、Killip分级显著负相关. 另有研究[63]表明, 冠心病患者肠道菌群结构失衡, 大肠杆菌、幽门螺杆菌、链球菌含量增加, 双歧杆菌、乳酸杆菌含量减少; 肠道菌群对尿酸的分解活性与大肠杆菌的含量呈正相关, 且血尿酸水平增高. 机体自身可维持尿酸代谢的平衡, 肠道菌群结构改变增强尿酸分解活性, 尿酸经肠道排泄增多, 导致血尿酸增高, 从而诱导氧化应激[64], 产生血管内皮功能障碍, 参与炎症反应, 促进动脉粥样硬化发生.

国内有研究[65]指出了小鼠患急性心肌梗塞后肠道通透性增加, 肠道细菌崩解产物内毒素主要成分LPS入血能够激活机体的免疫细胞如单核细胞、中性粒细胞等, 进而引发全身性炎症反应. LPS清除剂多黏菌素B可降低心肌梗塞后外周血LPS浓度, 并降低经典的Ly6Chi单核细胞的比例, 同时伴随着心肌梗塞面积和梗死区域胶原沉积量的减少. 上述结果提示, 心肌梗塞后继发的一过性内毒素血症可能是心肌梗塞后心室重塑的一个新的潜在治疗靶点.

4 肠道菌群失调和心力衰竭相关

正常情况下, 肠道菌群保持平衡并在维持肠道屏障功能中起着重要的作用, 但在心力衰竭患者中, 由于内脏循环充血、宿主免疫力下降等因素, 肠道功能发生改变, 出现肠道菌群失调. 一项新的研究[66]显示, 心力衰竭患者空腹血浆肠道微生物代谢产物TMAO水平升高, 而较高的TMAO水平预示着5年死亡风险增加, 且与传统心血管危险因素及心肾功能指标无关, 说明TMAO成为一独立的危险预测因素, 而与其他传统心力衰竭危险因素、肾功能、脑钠肽和高敏C反应蛋白无相关性. 研究人员对720例稳定型心力衰竭患者(近期未发生急性冠状动脉高综合征或接受冠状动脉造影)和300例健康受试者检测空腹血浆TMAO、脑钠肽、高敏C反应蛋白、血脂、尿酸和血肌酐等指标, 采用Cox比例风险回归模型评估空腹血浆TMAO与5年全因死亡率之间的关系. 研究结果表明心力衰竭患者平均TMAO为5.0 μmol/L, 高于无心力衰竭患者(3.5 μmol/L). TMAO水平与脑钠肽之间存在显著相关性. 血浆TMAO水平较高患者死亡风险增加3.4倍. 校正传统心血管危险因素和脑钠肽之后, TMAO水平升高, 依然预示着5年死亡率增加. TMAO增加死亡风险呈连续性, 每增加1个标准差, 调整后死亡风险增加18%. 该研究首次证实TMAO水平升高和心力衰竭患者预后不良的关系, 提出了心脏病病理生理的肠道假说, 即肠道菌群产生的炎性介质可能导致心血管疾病.

意大利最新研究[67]显示, 慢性心力衰竭的患者可能存在致病性肠道菌群的过度生长及肠道通透性增加, 而这与其心力衰竭严重程度有关. 研究发现, 慢性心力衰竭患者比健康对照组的致病性肠道细菌和念珠菌含量明显更多, 粪便样本中的弯曲杆菌、志贺氏菌、沙门氏菌、小肠结肠炎耶尔森菌和念珠菌等病原菌均增加. 这些慢性心力衰竭患者的炎症、肠道通透性和右房压力均显著增高, 而他们都是静脉充血的信号. 另外, 这些相关性在中重度心力衰竭(NYHA心功能III-IV级)患者中比在轻度心力衰竭(NYHA心功能Ⅰ-Ⅱ级)患者中更强. 研究提示, 在慢性心力衰竭诊断之初, 就需对其肠道菌群进行研究. 使用简单、非侵

入、可复制的方法检测肠道菌群变化能为治疗复杂多器官综合征提供重要临床信息. 此项研究发现, 慢性心力衰竭组的所有患者肠道通透性均增加, 其中78.3%的患者存在肠道菌群的改变. 与轻度心力衰竭患者相比, 中重度慢性心力衰竭患者的念珠菌、弯曲杆菌和志贺氏菌的数量更多, 肠道通透性更严重. 此外, 慢性心力衰竭组的右房压增高和全身炎症症状加重, 后者表现为C反应蛋白和肠道通透性增加. 研究认为, 心力衰竭患者肠道环境存在异常, 且依赖于心力衰竭严重程度. 然而, 致病性肠道菌群和慢性心力衰竭严重程度的相关机制研究有待进一步证实.

5 改善肠道菌群防治心血管疾病

5.1 益生菌调节血脂和降血压 具有免疫调控、促进吸收、疾病预防等益生作用的乳酸菌在高血脂、高血压干预方面的作用已受到关注. 国内外的研究[68,69]已经发现了多种具有降血压作用的乳酸菌, 其中主要以瑞士乳杆菌为主. 小鼠的动物实验提示鼠李糖乳杆菌能降胆固醇、调节血脂和治疗非酒精性脂肪性肝病[70]. 有研究[71,72]提示乳酸菌在原发性高血压大鼠体内能够发挥一定的降血压作用, 且能顺利通过胃肠道, 达到促进健康的作用.

近期国外有学者发表综述, 阐述了益生菌对调节血脂有作用[73]. 从食物来源进入肠道的益生菌群体(主要是双歧杆菌、乳酸菌和丙酸杆菌)会导致产SCFAs菌群增加, 使得产蛋白菌群数量减少, 从而促进SCFAs和丁酸盐的合成增加, 减少蛋白质的合成量, 导致碳水化合物代谢发生变化. 益生菌调节血脂功能已经被证实, 但其作用机制至今尚未定论, 目前主要有以下观点[74]: 益生菌可以直接吸收胆固醇而降低介质中胆固醇的含量; 乳酸菌等益生菌在生长过程中, 促进胆固醇的分解代谢, 从而降低胆固醇含量. 此外, 乳酸菌的降血脂作用还与调控胆固醇合成限速酶3-羟基-3-甲基戊二酰CoA还原酶表达有关.

大量研究已证实, 益生菌及其发酵产品(如酸奶等)具有明显的降血压功效. Khalesi等[75]研究表明, 每天摄入≥10亿益生菌集落的人群血压(包括收缩压和舒张压)显著降低. 这间接证明了肠道菌群对维持血压稳定起着重要作用. 他们认为益生菌制品的降血压作用机制主要基于2个方面: (1)通过其胞外蛋白酶、肽酶(羧肽酶、氨肽酶)的水解作用, 将食物蛋白如乳蛋白中具有降压活性的肽片段如ACE抑制肽、阿片活性肽等释放出来而表现降血压作用; (2)益生菌的菌体成分, 部分乳酸菌、尤其是可以活菌形式达到肠道的乳杆菌, 在肠道内促进机体对部分可以调节血压的矿物质的吸收, 表现出降血压作用. 应用益生菌调整肠道菌群结构, 成为心血管疾病治疗的一个潜在靶点.

5.2 采用干扰肠道菌代谢活性的药物降低TMAO水平来防治心血管疾病 长期以来, 大量存在于红肉(如牛肉、羊肉等)里的左旋肉碱曾一度与胆碱和卵磷脂一起被认为属于营养成分, 但两年前美国的一项研究[76]指出, 左旋肉碱可能在肠道细菌作用下, 由利变害, 导致动脉硬化. 原因是这类物质能被大肠内的细菌代谢产生TMA, TMA被肠道吸收后在肝脏内被代谢成能促进动脉硬化的TMAO, 研究发现, 摄取同样数量的左旋肉碱, 杂食性人比素食者可产生更多的TMAO, 这是因为杂食性人肠道内有特殊的细菌类型.

既然肠道细菌是导致TMAO产生的一个环节, 那么能不能通过药物干扰微生物代谢, 减少TMAO产生, 实现预防心脏病的目的呢? 2015年一项由克利夫兰医学中心开展的研究[46], 首次采用干扰肠道菌代谢活性的药物, 提出通过调节肠道菌群来治疗心脏病的新策略, 即直接靶标肠道菌, 从源头阻止TMA形成. 他们筛选出能够抑制TMA产生的化合物3,3-二甲基丁醇(3,3-dimethyl-1-butanol, DMB), 建立小鼠动脉硬化模型, 并为其提供富含胆碱的饮食. 结果显示, DMB通过抑制TMA的形成来降低小鼠的TMAO水平, 抑制动脉斑块形成, 并且没有不良反应. DMB不杀死肠道细菌, 只是降低与高水平TMA、TMAO和动脉硬化有关的特定细菌在肠道菌中所占的比例. 此前, 靶标这一通路的方式主要是抑制肝脏转化TMA的酶, 但这种方式会引起肝脏损伤和TMA累积. DMB治疗和降胆固醇药物(如立普妥)不同, 他靶标的是肠道菌的分子通路而不是人类细胞内的代谢酶. 与抗生素相比, 非致死性药物面临的选择压力更小, 不容易引发耐药性, 而使用抗生素对机体有一定的不良反应. 目前, 重建肠道菌群可能是逆转肠道微生态失调的一

种选择, 这有可能在未来成为心血管和代谢疾病的全新治疗策略.

5.3 地中海式饮食预防心血管疾病 膳食干预, 纠正肠道菌群失调可能成为心血管疾病的一个治疗策略. 生活方式能影响细菌传播, 尤其是环境卫生和饮用水处理, 可能是肠道菌群变化的重要诱因. 地中海式饮食以鱼类、豆类、蔬菜、水果、坚果、橄榄油为主, 搭配适量红酒[77,78]. 这种饮食搭配近年来特别受人青睐, 被认为能预防心血管疾病, 能够降低男女心血管疾病的死亡率[79,80]. 对大多数人而言, 通过地中海式饮食来延缓心脏病和其他健康问题, 不失为一个有效可行的饮食疗法.

6 结论

人类微生物组计划建立的以基因和微生物分类为基础的研究方式将有助于学者们逐步揭秘人类微生物组和疾病状态之间的相互影响、肠道菌群的特殊功能和致病机制. 纵向研究和干预方法指导我们从关联性深入到机制的揭示, 进而寻找疾病预防和治疗的干预靶点. 靶向药物疗法与饮食调控协同或是使用已知组成的肠道菌群混合物将会是未来的治疗手段. 采用细菌治疗法来治疗复发艰难梭菌感染已取得疗效, 短期研究证明移植肠道菌群是可行的, 但还需要进行长期试验评价其安全性和有效性.

2015年第五届国际人类微生物组联盟学术会议在欧洲卢森堡首都卢森堡市举行后, 学者们总结出对于人类微生物组领域的建议[81]: (1)加强人类微生物组研究中的方法学的建立, 设立国际统一的标准化研究方法、分析标准和参照体系; (2)建立标准化动物模型, 尤其是无菌动物和定植人源性肠道菌群的动物模型, 完善对全部肠道微生物进行培养的技术体系; (3)加强各国在人类微生物组研究方面的合作, 结合流行病学资料, 全面揭示人体微生物组与人类感染及重大慢性疾病的关系; (4)促进人类微生物组研究从分类学向功能学发展, 对不同个体、生命不同阶段、不同生态环境下的微生态动态发育过程进行探索, 寻找与疾病发生、发展直接相关的微生物及其功能基因; (5)研究多种致病因素(如原发病、抗生素、化学毒物、应激等)对不同年龄阶段人体微生物组的影响, 采用动物模型进行人类微生物组与相关疾病发生、发展、转归的作用机制和干预措施的研究; (6)建立微生态失衡的评价标准和技术方法, 开发微生态调节剂, 并进行随机对照临床研究, 使微生态治疗成为一种可供使用的规范治疗手段.

肠道菌群和疾病的相关性研究方兴未艾, 目前与心血管疾病的相关性研究尚处于初级阶段, 许多关键的科学技术和问题尚需要深入探索, 分子机制等方面仍存在许多未知之处. 调控肠道菌群来作为心血管疾病的潜在治疗靶点, 这个疗法需进一步被研究评估, 治疗适应证和具体策略也需要进一步被论证. 随着肠道菌群与疾病的相关性研究逐步深入, 肠道菌群的特殊功能、致病机制和致病机制也将一一被揭示.

7 参考文献

1 Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519 [PMID: 12583961 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0]

2 Sartor RB. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1816-1819 [PMID: 21029802 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.036]

3 Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, Karisola P, Auvinen P, Paulin L, Mäkelä MJ, Vartiainen E, Kosunen TU, Alenius H, Haahtela T. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 8334-8339 [PMID: 22566627 DOI: 10.1073/pnas.1205624109]

4 Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118 [PMID: 11352068 DOI: 10.1126/science.1058709]

5 Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811-818 [PMID: 17943117 DOI: 10.1038/nature06245]

6 Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, Yu P, Zhao C, Li L, Zhou A, Wang J, Moore JE, Millar BC, Xu J. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol* 2010; 61: 69-78 [PMID: 20087741 DOI: 10.1007/s00284-010-9582-9]

7 Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513: 59-64 [PMID: 25079328 DOI: 10.1038/nature13568]

8 Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone

CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
9 Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, Jia W, Cai S, Zhao L. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J* 2012; 6: 320-329 [PMID: 21850056 DOI: 10.1038/ismej.2011.109]
10 Fox JG, Feng Y, Theve EJ, Raczynski AR, Fiala JL, Doernte AL, Williams M, McFaline JL, Essigmann JM, Schauer DB, Tannenbaum SR, Dedon PC, Weinman SA, Lemon SM, Fry RC, Rogers AB. Gut microbes define liver cancer risk in mice exposed to chemical and viral transgenic hepatocarcinogens. *Gut* 2010; 59: 88-97 [PMID: 19850960 DOI: 10.1136/gut.2009.183749]
11 Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1087-1094; quiz 1095-1096 [PMID: 21419479 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.015]
12 Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Knight R, Gordon JI. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 776-788 [PMID: 18794915 DOI: 10.1038/nrmicro1978]
13 Faust K, Sathirapongsasuti JF, Izard J, Segata N, Gevers D, Raes J, Huttenhower C. Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. *PLoS Comput Biol* 2012; 8: e1002606 [PMID: 22807668 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002606]
14 黄卫强, 张和平. 分子生物学技术在肠道菌群研究中的进展. 微生物学通报 2014; 41: 1195-120
15 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 朱曼璐, 王文, 王拥军, 吴兆苏, 胡盛寿. 中国心血管病报告2013概要. 中国循环杂志 2014; 29: 487-491
16 Wang W, Hu SS, Kong LZ, Gao RL, Zhu ML, Wang WY, Wu ZS, Chen WW, Yang JG, Ma LY, Liu MB. Summary of report on cardiovascular diseases in China, 2012. *Biomed Environ Sci* 2014; 27: 552-558 [PMID: 25073915 DOI: 10.3967/bes2014.085]
17 Egan BM, Lackland DT, Igho-Pemu P, Hendrix KH, Basile J, Rehman SU, Okonofua EC, Quarshie A, Oduwole A, Onwuanyi A, Reed J, Obialo C, Ofili EO. Cardiovascular risk factor control in communities--update from the ASH Carolinas-Georgia Chapter, the Hypertension Initiative, and the Community Physicians' Network. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2006; 8: 879-886 [PMID: 17170614 DOI: 10.1111/j.1524-6175.2006.05677.x]
18 Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK, Mohamadzadeh M. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 1331-1340 [PMID: 25870193 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315]
19 Qi Y, Aranda JM, Rodriguez V, Raizada MK, Pepine CJ. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension - A case report. *Int J Cardiol* 2015; 201: 157-158 [PMID: 26301638 DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.078]
20 刘金宝, 王烨, 王长辉, 胡梦颖, 李建娥, 刘晶, 毛新民, 李琳琳. 新疆哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群中拟杆菌属、梭菌属结构特征分析. 中国微生态学杂志 2010; 22: 420-422
21 Broxmeyer L. Heart disease: the greatest 'risk' factor of them all. *Med Hypotheses* 2004; 62: 773-779 [PMID: 15082105 DOI: 10.1016/j.mehy.2003.12.018]
22 刘雪姬, 陈庆森, 闫亚丽. 高脂饮食对小鼠肠道菌群的影响. 食品科学 2011; 32: 306-311
23 王芳, 房建伟, 王泽宇, 斗章. 高脂血症大鼠肠道菌群变化的试验研究. 黑龙江医药科学 2005; 28: 52-53
24 Martínez I, Wallace G, Zhang C, Legge R, Benson AK, Carr TP, Moriyama EN, Walter J. Diet-induced metabolic improvements in a hamster model of hypercholesterolemia are strongly linked to alterations of the gut microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 4175-4184 [PMID: 19411417 DOI: 10.1128/AEM.00380-09]
25 Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JA, Brandsma E, Marczynska J, Imhann F, Weersma RK, Franke L, Poon TW, Xavier RJ, Gevers D, Hofker MH, Wijmenga C, Zhernakova A. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res* 2015; 117: 817-824 [PMID: 26358192 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807]
26 Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, Ajami NJ, Phillips SC, Petrosino JF, Hollister EB, Bryan RM. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension. *Hypertension* 2016; 67: 469-474 [PMID: 26711739 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672]
27 Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014; 5: 202-207 [PMID: 24429443 DOI: 10.4161/gmic.27492]
28 Spencer AG, Labonte ED, Rosenbaum DP, Plato CF, Carreras CW, Leadbetter MR, Kozuka K, Kohler J, Koo-McCoy S, He L, Bell N, Tabora J, Joly KM, Navre M, Jacobs JW, Charmot D. Intestinal inhibition of the Na+/H+ exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na+ uptake in humans. *Sci Transl Med* 2014; 6: 227ra36 [PMID: 24622516 DOI: 10.1126/scitranslmed.3007790]
29 Garcia-Perez I, Villaseñor A, Wijeyesekera A, Posma JM, Jiang Z, Stamler J, Aronson P, Unwin R, Barbas C, Elliott P, Nicholson J, Holmes E. Urinary metabolic phenotyping the slc26a6 (chloride-oxalate exchanger) null mouse model. *J Proteome Res* 2012; 11: 4425-4435 [PMID: 22594923 DOI: 10.1021/pr2012544]
30 Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, Brunet I, Wan LX, Rey F, Wang T, Firestein SJ, Yanagisawa M, Gordon JI, Eichmann A, Peti-Peterdi J, Caplan MJ. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 4410-4415 [PMID: 23401498 DOI: 10.1073/pnas.1215927110]
31 Ohman KP, Karlberg BE, Nilsson OR, Wettre S. Captopril in primary hypertension. Effects related to the renin-angiotensin-aldosterone and

kallikrein-kinin systems. *Acta Med Scand Suppl* 1981; 646: 98-105 [PMID: 7018190]
32 Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487: 477-481 [PMID: 22837003 DOI: 10.1038/nature11228]
33 Shantsila E, Kamphuisen PW, Lip GY. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2358-2368 [PMID: 20695980 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04007.x]
34 Philippova M, Suter Y, Toggweiler S, Schoenenberger AW, Joshi MB, Kyriakakis E, Erne P, Resink TJ. T-cadherin is present on endothelial microparticles and is elevated in plasma in early atherosclerosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 760-771 [PMID: 20584775 DOI: 10.1093/eurheartj/ehq206]
35 Stancu CS, Sanda GM, Deleanu M, Sima AV. Probiotics determine hypolipidemic and antioxidant effects in hyperlipidemic hamsters. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 559-568 [PMID: 24105997 DOI: 10.1002/mnfr.201300224]
36 Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol* 2011; 48: 257-273 [PMID: 21964884 DOI: 10.1007/s00592-011-0333-6]
37 Ostos MA, Recalde D, Zakin MM, Scott-Algara D. Implication of natural killer T cells in atherosclerosis development during a LPS-induced chronic inflammation. *FEBS Lett* 2002; 519: 23-29 [PMID: 12023012 DOI: 10.1016/s0014-5793(02)02692-3]
38 Neal MD, Leaphart C, Levy R, Prince J, Billiar TR, Watkins S, Li J, Cetin S, Ford H, Schreiber A, Hackam DJ. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J Immunol* 2006; 176: 3070-3079 [PMID: 16493066 DOI: 10.4049/jimmunol.176.5.3070]
39 Vreugdenhil AC, Rousseau CH, Hartung T, Greve JW, van 't Veer C, Buurman WA. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein mediates LPS detoxification by chylomicrons. *J Immunol* 2003; 170: 1399-1405 [PMID: 12538700 DOI: 10.4049/jimmunol.170.3.1399]
40 Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249: 1431-1433 [PMID: 1698311 DOI: 10.1126/science.1698311]
41 Sweet MJ, Hume DA. Endotoxin signal transduction in macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 8-26 [PMID: 8699127 DOI: 10.1002/(issn)1615-4061]
42 Sivapalaratnam S, Farrugia R, Nieuwdorp M, Langford CF, van Beem RT, Maiwald S, Zwaginga JJ, Gusnanto A, Watkins NA, Trip MD, Ouwehand WH. Identification of candidate genes linking systemic inflammation to atherosclerosis; results of a human in vivo LPS infusion study. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 64 [PMID: 21827714 DOI: 10.1186/1755-8794-4-64]
43 Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, Bäckhed F, Nielsen J. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012; 3: 1245 [PMID: 23212374 DOI: 10.1038/ncomms2266]
44 Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4592-4598 [PMID: 20937873 DOI: 10.1073/pnas.1011383107]
45 李超, 崔立红. 高脂血症、高脂饮食与肠道菌群的关系. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1273-1277
46 Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, Gu X, Huang Y, Zamanian-Daryoush M, Culley MK, DiDonato AJ, Fu X, Hazen JE, Krajcik D, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell* 2015; 163: 1585-1595 [PMID: 26687352 DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.055]
47 Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, Hajjar DP, Hazen SL, Hoff HF, Sharma K, Silverstein RL. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1049-1056 [PMID: 10772649 DOI: 10.1172/JCI9259]
48 Miyake JH, Duong-Polk XT, Taylor JM, Du EZ, Castellani LW, Lusis AJ, Davis RA. Transgenic expression of cholesterol-7-alpha-hydroxylase prevents atherosclerosis in C57BL/6J mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 121-126 [PMID: 11788471 DOI: 10.1161/hq0102.102588]
49 Post SM, de Crom R, van Haperen R, van Tol A, Princen HM. Increased fecal bile acid excretion in transgenic mice with elevated expression of human phospholipid transfer protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 892-897 [PMID: 12649089 DOI: 10.1161/01.ATV.0000067702.22390.20]
50 Zong C, Yu Y, Song G, Luo T, Li L, Wang X, Qin S. Chitosan oligosaccharides promote reverse cholesterol transport and expression of scavenger receptor BI and CYP7A1 in mice. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237: 194-200 [PMID: 22302708 DOI: 10.1258/ebm.2011.011275]
51 Schleifer KH, Kandler O. Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications. *Bacteriol Rev* 1972; 36: 407-477 [PMID: 4568761]
52 Jin Y, Gupta D, Dziarski R. Endothelial and epithelial cells do not respond to complexes of peptidoglycan with soluble CD14 but are activated indirectly by peptidoglycan-induced tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 from monocytes. *J Infect Dis* 1998; 177: 1629-1638 [PMID: 9607843 DOI: 10.1086/515318]
53 Georgiadi A, Wang Y, Stienstra R, Tjeerdema N, Janssen A, Stalenhoef A, van der Vliet JA, de Roos A, Tamsma JT, Smit JW, Tan NS, Müller M, Rensen PC, Kersten S. Overexpression of angiopoietin-like protein 4 protects against atherosclerosis development. *Arterioscler Thromb*

Vasc Biol 2013; 33: 1529-1537 [PMID: 23640487 DOI: 10.1161/ATVBA.113.301698]
54 Tahri K, Grill JP, Schneider F. Bifidobacteria strain behavior toward cholesterol: coprecipitation with bile salts and assimilation. *Curr Microbiol* 1996; 33: 187-193 [PMID: 8672088 DOI: 10.1007/s002849900098]
55 吕锡斌, 何腊平, 张汝娇, 李翠芹, 张玲, 朱秋劲. 双歧杆菌生理功能研究进展. 食品工业科技 2013; 6: 353-358
56 Bordoni A, Amaretti A, Leonardi A, Boschetti E, Danesi F, Matteuzzi D, Roncaglia L, Raimondi S, Rossi M. Cholesterol-lowering probiotics: in vitro selection and in vivo testing of bifidobacteria. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97: 8273-8281 [PMID: 23872958 DOI: 10.1007/s00253-013-5088-2]
57 Terpstra AH. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 352-361 [PMID: 14985207]
58 Wang Z, Tang WH, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA, Levison BS, Fan Y, Wu Y, Hazen SL. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J* 2014; 35: 904-910 [PMID: 24497336 DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002]
59 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63 [PMID: 21475195 DOI: 10.1038/nature09922]
60 Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575-1584 [PMID: 23614584 DOI: 10.1056/NEJMoa1109400]
61 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108 [PMID: 21885731 DOI: 10.1126/science.1208344]
62 黄莹, 谭超超. 急性心肌梗死患者肠道优势菌群分析. 中国微生态学杂志 2014; 26: 1004-1008
63 李林岭, 谢文光, 李敏, 吕湛. 冠心病患者肠道对尿酸代谢的活性分析. 心脏杂志 2012; 24: 503-506
64 王玲, 李群. 冠心病患者肠道菌群分布及其与尿酸代谢的关系分析. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 327-330
65 李金龙. 肠道菌群移位在小鼠急性心肌梗死后单核细胞亚群表型调节中的作用及意义. 天津: 天津医科大学, 2015
66 Tang WH, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, Wu Y, Hazen SL. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1908-1914 [PMID: 25444145 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.617]
67 Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, Verri M, Dioguardi F. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 220-227 [PMID: 26682791 DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.009]
68 Nakamura Y, Masuda O, Takano T. Decrease of tissue angiotensin I-converting enzyme activity upon feeding sour milk in spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60: 488-489 [PMID: 8901109 DOI: 10.1271/bbb.60.488]
69 Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Takano T. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. *J Dairy Sci* 1995; 78: 1253-1257 [PMID: 7673515 DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(95)76745-5]
70 Kim B, Park KY, Ji Y, Park S, Holzapfel W, Hyun CK. Protective effects of Lactobacillus rhamnosus GG against dyslipidemia in high-fat diet-induced obese mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473: 530-536 [PMID: 27018382 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.107]
71 吴正钧. 干酪乳杆菌LC2W菌体的抗高血压作用. 天然产物研究与开发 2011; 23: 228-231, 257
72 徐丽丹, 邹积宏, 文姝, 李华军, 袁杰利. 降血压乳酸菌发酵乳对原发性高血压大鼠的降压效果. 中国微生态学杂志 2011; 22: 880-882
73 Derrien M, van Hylckama Vlieg JE. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends Microbiol* 2015; 23: 354-366 [PMID: 25840765]
74 Ebel B, Lemetais G, Beney L, Cachon R, Sokol H, Langella P, Gervais P. Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014; 54: 175-189 [PMID: 24188267 DOI: 10.1080/10408398.2011.579361]
75 Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2014; 64: 897-903 [PMID: 25047574 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469]
76 Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19: 576-585 [PMID: 23563705 DOI: 10.1038/nm.3145]
77 Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1402S-1406S [PMID: 7754995]
78 Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189-1196 [PMID: 20810976 DOI: 10.3945/ajcn.2010.29673]
79 Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, Fung TT, Li S, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 172-180 [PMID: 24172306 DOI: 10.3945/ajcn.113.068106]

80 Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol* (Paris) 2008; 56: 305-309 [PMID: 18178333 DOI: 10.1016/j.patbio.2007.09.008]
81 李兰娟. 国际人类微生物组最新研究进展-第五届国际人类微生物组联盟学术会议纪要. 中华临床感染病杂志 2015; 8: 188-190

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.43

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 43-48
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

宁夏密点麻蜥含药大鼠血清对人胃癌BCG-823细胞凋亡的影响

侯卓成, 白鲁根, 李卫强

侯卓成, 宁夏医科大学中医学院 宁夏回族自治区银川市 750004

白鲁根, 宁夏医科大学临床学院 宁夏回族自治区银川市 750004

李卫强, 宁夏医科大学中医学院中医临床基础系 宁夏回族自治区银川市 750004

侯卓成, 在读硕士, 主要从事脾胃病的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81560769; 2015宁夏自然科学基金资助项目, No. NZ15089; 2016宁夏高校科研基金资助项目, No. NGY2016110.

作者贡献分布: 李卫强与侯卓成对此文所作贡献均等; 此课题由李卫强设计; 研究过程由侯卓成与白鲁根操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由侯卓成及白鲁根提供; 数据分析与论文写作由侯卓成完成.

通讯作者: 李卫强, 副教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利街1160号, 宁夏医科大学中医学院中医临床基础系. lwq200309@163.com
电话: 0951-6880510

收稿日期: 2016-10-03
修回日期: 2016-10-27
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2017-01-08

Influence of rat drug containing serum of Ningxia *Eremias multiocellata* on human gastric cancer BCG-823 cell proliferation and apoptosis

Zhuo-Cheng Hou, Lu-Gen Bai, Wei-Qiang Li

Zhuo-Cheng Hou, College of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Lu-Gen Bai, Clinical College of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Wei-Qiang Li, Traditional Chinese Medicine Clinical Basic Department of TCM College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560769; Natural Science Foundation of Ningxia in 2015, No. NZ15089; Ningxia University Research Projects in 2016, No. NGY2016110.

Correspondence to: Wei-Qiang Li, Associate Professor, Traditional Chinese Medicine Clinical Basic Department of TCM College, Ningxia Medical University, 1160 Shengli Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. lwq200309@163.com

Received: 2016-10-03
Revised: 2016-10-27
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To evaluate the influence of high-, medium- and low-dosage Ningxia *Eremias multiocellata* on human gastric cancer BCG-823 cell proliferation and apoptosis, and to clarify the interventional action and mechanism of Ningxia *Eremias multiocellata* on gastric cancer cells.

METHODS

Fifty SPF grade male SD rats were randomly divided into five groups: normal saline control group (group S), high-dosage Ningxia *Eremias multiocellata* group (group XH), mediun-

背景资料
胃癌(gastric cancer, GC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 2005年GC已经成为中国癌症发病率和死亡率首位的恶性肿瘤, 严重威胁人类的健康, 因此寻求有效合理的干预GC的方法具有重要的意义. 而中医药在肿瘤临床治疗方面具有其独特的优势和广阔的研究前景.

同行评议者
沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科; 肖秀英, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院

研发前沿
宁夏密点麻蜥(Ningxia *Eremias multiocellata*)具有养血活血、消瘿散结的作用, 含蛋白质、氨基酸及Fe、Zn等多种微量元素, 可提高机体免疫力, 有较好的抗癌作用. 细胞凋亡是一种由基因所控制的细胞自主的有序的死亡, 是机体内细胞死亡的重要途径. 药物宁夏密点麻蜥在诱导人GC BCG823细胞的凋亡的机制方面尚未见有报道, 因此此次研究其能填补此方向一定的内容.

dosage group (group XM), low-dosage group (group XL), and cinobufagin tablet control group (group HC), with 10 rats in each group. All these rats were killed after gavage of normal saline or corresponding drug for 1 wk. Blood samples were taken from the aorta abdominalis, and then drug-containing serum was prepared after centrifugation. The influence of drug-containing serum on BCG-823 cell proliferation was detected by MTT method. The protein expression of P53, Bax, matrixmetalloproteinase-9, and E-cadherin was measured by Western blot.

RESULTS
MTT assay showed that cell proliferation was inhibited in all intervention groups compared with group S, and there was a significant difference among groups XH, XM and XL ($P < 0.05$). Compared with group S, P53, Bax and E-card protein expression levels were obviously increased, and MMP-9 protein expression level was reduced in all intervention groups. With the increase in drug-containing serum concentration, MMP-9 expression was gradually decreased, but P53, Bax and E-cad expression gradually increased.

CONCLUSION
Ningxia *Eremias multiocellata* can alter the expression of P53, Bax, MMP-9, and E-cad proteins, inhibit gastric cell proliferation, and induce cell apoptosis, thus having good anticancer effects.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ningxia *Eremias multiocellata*; Drug containing serum; Human gastric cancer; Cell apoptosis

Hou ZC, Bai LG, Li WQ. Influence of rat drug containing serum of Ningxia *Eremias multiocellata* on human gastric cancer BCG-823 cell proliferation and apoptosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 43-48 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/43.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.43

相关报道
一些研究发现, 复方蜥蜴散能够进一步降低凋亡促进基因*p53*的突变, 下调凋亡抑制基因*Survivin*的表达, 也能抑制凋亡相关蛋白P65、IkB-a的表达, 从而实现有效干预PLGC和延缓癌变进程的作用.

摘要
目的
研究宁夏密点麻蜥高、中、低剂量对人胃癌(gastric cancer, GC)BCG-823细胞增殖凋亡的影响, 同时测定细胞P53、Bax、基质金属蛋白酶-9(matrixmetalloproteinase-9, MMP-9)及E-cad蛋白表达水平, 阐明宁夏密点麻蜥对GC细胞的干预作用及其机制.

方法
50只SPF级♂SD大鼠, 随机分为生理盐水对照组(S组), 宁夏密点麻蜥高(XH组)、中(XM组)、低(XL组)剂量组、华蟾素片对照组(HC组), 共5组, 每组10只. 各组用生理盐水及相应浓度宁夏密点麻蜥药物灌胃1 wk后处死, 腹主动脉取血, 离心, 制备含药血清. 用MTT法检测药物血清对人GC BCG-823细胞增殖活性的影响; 用Western blot检测方法测定GC细胞P53、Bax、MMP-9及E-cad蛋白表达水平, 并进行统计分析.

结果
含药大鼠血清各干预组OD均值小于生理盐水对照组; 宁夏密点麻蜥高、中、低剂量组之间比较, $P<0.05$; P53、Bax以及E-cad蛋白表达水平与生理盐水组比显著升高, MMP-9蛋白表达水平与生理盐水组比降低. 随着血清药物浓度的增高, MMP-9的表达呈依赖性降低, P53、Bax以及E-cad的表达呈依赖性增强.

结论
宁夏密点麻蜥能影响P53、Bax、MMP-9及E-cad蛋白表达水平, 抑制人GC BCG-823细胞增殖, 并诱导细胞凋亡, 具有良好的抗癌作用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 宁夏密点麻蜥; 含药血清; 人胃癌细胞; 细胞凋亡

核心提要: 本文采用MTT法测含药血清抗肿瘤活性及Western blot法检测相关因子P53、Bax、基质金属蛋白酶-9(matrixmetalloproteinase-9, MMP-9)及E-cad的表达, 以观察宁夏密点麻蜥高、中、低剂量含药血清对人胃癌BCG-823细胞增殖凋亡的影响, 以及测定细胞P53、Bax、MMP-9及E-cad蛋白表达水平, 提示宁夏密点麻蜥药物能有效诱导人胃癌BCG823细胞的凋亡的机制可能与促进*p53*、*Bax*、*E-cad*基因和抑制*MMP9*基因蛋白表达有关.

侯卓成, 白鲁根, 李卫强. 宁夏密点麻蜥含药大鼠血清对人胃癌BCG-823细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 43-48 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/43.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.43

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率约为36.21/10万, 死亡率为25.88/10万[1], 严重威胁人类的健康. 有研究[2]认为胃黏膜癌变过程中存在细胞凋亡的异常. 细胞凋亡是一种由基因所控制的细胞自主的有序的死亡, 是机体内细胞死亡的重要途径, 能够及时清除机体内多余和受损伤的细胞, 维持组织器官的稳定性[3]. 目前来说, 诱导细胞凋亡已经能够成为评估抗癌药物作用的重要指标之一[4]. 若能抑制肿瘤细胞增殖并诱导其发生凋亡, 肿瘤就有可能停止生长[5].

近年来, 中医药在肿瘤临床治疗中有较多地应用, 其优势主要体现在多靶点、不良反应小、不易产生耐药性等方面, 能够有效缓解患者的症状, 减轻放疗及化疗的不良反应[6]. 导师李卫强副教授开展以宁夏密点麻蜥为主的蜥蜴胃康方治疗GC前病变及GC的相关临床和实验研究, 取得了较好的效果[7,8]. 本研究在以往研究的基础上, 进一步采用血清药理学研究方法, 观察宁夏密点麻蜥高、中、低剂量含药血清对人GC BCG-823细胞增殖凋亡的影响, 同时测定细胞P53、Bax、基质金属蛋白酶-9(matrixmetalloproteinase-9, MMP-9)及E-cad蛋白表达水平, 阐明宁夏密点麻蜥对GC细胞的干预作用及其机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: SPF级SD大鼠50只, ♂, 6-7周龄, 体质量140-180 g(动物合格证编号: SCXX(宁)2011-0001). SPF大鼠生长繁殖饲料(北京科澳协力有限公司). 大鼠及饲料均由宁夏医科大学实验动物中心提供.

1.1.2 药物及配置剂量: 将宁夏密点麻蜥根据浓度不同分为高、中、低3个剂量组, 其中高剂量组浓度为0.17 g/mL; 中剂量组浓度为0.08 g/mL; 低剂量组浓度为0.04 g/mL, 以上各组煎液装瓶备用. 以上药物由宁夏医科大学附属回医中医医院制剂室提供. 中药给药量为每只大鼠2.5 mL/100 g. 华蟾素片, 0.3 g×20片/瓶, 安徽金蟾生化有限公司. 华蟾素片用蒸馏水配成浓度为9 mg/mL的混悬液, 给药量为每只大鼠1 mL/100 g. 阴性对照组给予等量生理盐水.

1.1.3 主要试剂和仪器: 人GC细胞BCG-823(中国科学院上海生科院细胞资源中心); DMEM高糖培养基、胎牛血清(Gibco公司); 0.25g/L胰蛋白酶(Hyclone公司); 总蛋白提取及定量试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司); 兔抗MMP-9多克隆抗体; 兔抗P53多克隆抗体; 兔抗BAX多克隆抗体;(武汉三鹰生物技术有限公司). 超净工作台(美国NUAIR公司); 恒温水浴锅、微型离心机(其林贝儿仪器制造有限公司), HealForce二氧化碳培养箱(香港力康公司); 显微镜BH2-RFCA(OLYMPUS公司); 微量移液器(Germany); 超低温冰箱BCD-201/HC(广东科龙电器公司); C400曝光仪(AZURE).

1.2 方法

1.2.1 含药血清的制备: 将实验大鼠正常饲养1 wk后, 随机分为宁夏密点麻蜥高、中、低剂量组、生理盐水对照组和华蟾素片对照组. 其中宁夏密点麻蜥高剂量组给予宁夏密点麻蜥熬制滤取浓度为0.17 g/mL的煎液灌胃; 中剂量组给予宁夏密点麻蜥熬制滤取浓度为0.08 g/mL的煎液灌胃; 低剂量组给予宁夏密点麻蜥熬制滤取浓度为0.04 g/mL的煎液灌胃. 华蟾素片组用蒸馏水配成浓度为9 mg/mL的混悬液灌胃. 阴性对照组给予等量生理盐水. 给药量为每只大鼠1 mL/100 g, 灌胃1次/d, 连续7 d. 各组末次给药后1 h, 腹腔麻醉, 无菌条件下腹主动脉取血, 3000 r/min, 离心15 min, 血清于56 ℃水浴下30 min灭活, 于3000 r/min, 离心15 min, 转移至新的无菌管中经0.22 μm的滤器过滤, 封装, -20 ℃环境下冷藏备用.

1.2.2 MTT法测含药血清抗肿瘤活性: 人GC细胞BCG-823于实验室中进行常规培养, 将其接种于含10%小牛血清的RPMI 1640完全培养液中培养, 并置于恒温培养箱中培养48-72 h, 其中恒温培养箱为37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度. 每24 h更换1次培养液. 等GC细胞铺满培养瓶底后, 弃去培养液, 用PBS洗2次, 并用0.25%的胰蛋白酶消化GC细胞, 含10%小牛血清的RPMI 1640培养液调整细胞浓度为1.4×10^6/mL分别接种于60 mm培养皿中. 生理盐水组及宁夏密点麻蜥高、中、低剂量组、华蟾素片组予常规培养液的同时, 分别加用相应的含药大鼠血清, 各组所加大鼠血清占总培养液体积的10%. 继续培养48 h, 更换不含血清培养液每孔100 μL, 加入10 μL的CCK-8, 4 h后测定吸光度

创新盘点

本文是在前阶段对GC前病变研究的基础上, 阐明宁夏密点麻蜥对GC细胞的干预作用及其机制. 研究结果提示宁夏密点麻蜥药物可诱导人GC BCG823细胞的凋亡, 表明其能够抑制GC细胞的增殖. 目前此方面研究较少, 具有一定的创新性.

应用要点

采用血清药理学研究方法, 观察宁夏密点麻蜥含药血清对人GC BCG-823细胞增殖凋亡的影响, 可较好地克服了中药粗制剂直接进入体外实验的缺点, 适合中药及中药复方制剂的研究. 在将来, 会有更多的中药被引入抗肿瘤细胞凋亡及诱导细胞凋亡方面的研究, 以更好地服务于临床, 让中医在治疗GC上体现出其自身独特的优势.

表 1　干预后药物血清不同浓度组OD值 (mean ± SD)

分组	OD值
华蟾素对照组(HC)	0.79 ± 0.05
生理盐水组(S)	1.47 ± 0.03
宁夏密点麻蜥高剂量组(XH)	0.49 ± 0.04[ac]
宁夏密点麻蜥中剂量(XM)	0.65 ± 0.04[ac]
宁夏密点麻蜥低剂量组(XL)	0.80 ± 0.06[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* S组比较; [c]*P*<0.05 *vs* HC组.

(optical density, OD值). 实验共重复3次.

1.2.3 Western blot检测相关因子MMP-9、E-cad、Bax及P53的表达: 各实验组大鼠分别加用生理盐水、宁夏密点麻蜥高、中、低剂量及华蟾素片含药血清. 继续培养48 h后收集细胞后提取蛋白, 用BCA试剂盒测定蛋白浓度. 取20 μL样品上样于十二烷基硫酸钠-上样缓冲液, 电泳至溴酚蓝跑到胶底部. 将其转至硝酸纤维脂膜上, 以5%脱脂奶粉于4 ℃封闭1 h; 分别加入MMP-9、E-cad、Bax及P53一抗(稀释比例MMP-9为1∶1000, E-cad为1∶300, Bax、P53为1∶400), 摇床孵育3 h, 洗膜3次, 每次10 min; 分别加入辣根过氧化物酶标记的二抗(稀释比例均为1∶4000), 摇床孵育1 h, 洗膜3次, 每次10 min; 加入发光液, 进行图像采集, 分别计P53、Bax、MMP-9及E-cad及灰度值的比值.

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行数据处理. 实验数据以mean±SD表示, 采用完全随机设计资料的方差分析, 检验水准为α = 0.05, 其中以*P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 宁夏密点麻蜥不同剂量含药血清对人GC BCG-823细胞凋亡的影响 不同药物含药血清干预48 h后各组OD如表1, 2及图1.

2.2 宁夏密点麻蜥不同剂量含药血清对人GC BCG-823细胞凋亡的影响

2.2.1 对GC细胞凋亡相关蛋白P53、Bax的影响: Western blot检测结果显示: 宁夏密点麻蜥不同浓度含药血清作用于人GC BCG-823细胞48 h后, 凋亡相关蛋白P53和Bax蛋白表达水平与生理盐水组比较显著升高. 随着药物浓度的升高, P53和Bax蛋白的表达变化也具有明显的剂量依赖性(图2).

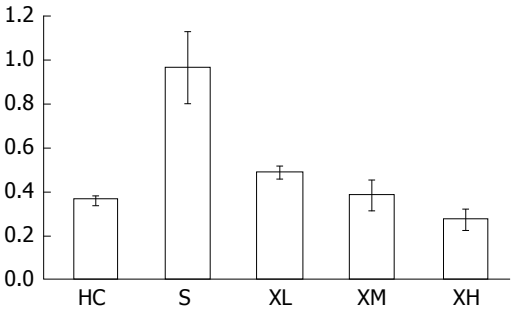


图 1　干预后药物血清不同浓度组OD值. HC: 华蟾素对照组; S: 生理盐水组; XL: 宁夏密点麻蜥低剂量组; XM: 宁夏密点麻蜥中剂量; XH: 宁夏密点麻蜥高剂量组.

2.2.2 对人GC BCG823细胞中MMP-9、E-cad表达的影响: Western blot检测结果显示: 不同浓度宁夏密点麻蜥血清作用于人GC BCG-823细胞48 h后, 细胞内MMP-9的表达较生理盐水组显著减弱, 随着血清药物浓度的增高, MMP-9的表达呈依赖性降低. 细胞内E-cad的表达较生理盐水组显著增高, 随着血清药物浓度的增高, E-cad的表达呈依赖性增强. 差异有统计学意义(*F*>0.05, *P*<0.05)(图3).

3 讨论

研究[9]表明, GC的发生主要与饮食不当、情绪失调、HP湿热“虫”毒感染等相关, 此类因素可引起脾胃运化失调, 气血生化乏源, 加之浊毒内留, 血络瘀阻, 胃燥失养而致胃络癥瘕形成, 热毒血瘀积聚[10,11]. 因此, 气阴不足、毒瘀交阻是GC的主要病机, 而益气养阴、解毒通络是其主要治法. 基于此, 我们组成了蜥蜴胃康基本方等治疗PLGC等病症取得较好疗效.

胃黏膜细胞在缺血缺氧状态下, 激活缺氧诱导因子HIF-1α等[12], 引起细胞异常凋亡、增殖, 黏膜增生肠化, 继而发生癌变. 此与中医学认为气阴不足、毒瘀交阻, 致使胃黏膜失却濡养、胃络癥瘕形成的GC病机相一致. 我们在以往以宁夏密点麻蜥为主的复方进行干预PLGC研究[7,8]的基础上, 采用中药血清药理学研究方法, 进一步观察宁夏密点麻蜥对GC细胞的干预作用. 中药血清药理学是近些年新发展起来的方法, 该方法将体外实验和体内实验相结合, 可更深入地揭示药物作用机制, 使结果具有真实性和科学性[13]. 能反映中药母体药物及其代谢产物及由药物诱导机体内源性成分所产生的作用[14], 适合中药及中药复方制剂的研究, 其中在诱导肿瘤细胞凋亡研究方面发

表 2　干预后药物血清不同浓度组OD值 (原始数据)

生理盐水	蜥蜴低剂量	蜥蜴中剂量	蜥蜴高剂量	华蟾素
1.4962	0.8869	0.6653	0.5263	0.8385
1.5076	0.7213	0.6168	0.4683	0.7484
1.4803	0.8229	0.7107	0.4453	0.7578
1.4452	0.7792	0.6388	0.5013	0.8489

名词解释

宁夏密点麻蜥是典型的荒漠草原蜥种, 含蛋白质、氨基酸及Fe、Zn等多种微量元素, 可提高机体免疫力, 有较好的抗癌作用. 中药血清药理学是以含药血清代替中药粗提物作为药物源加入离体反应系统中从而研究其药理作用的一种半体内实验方法.

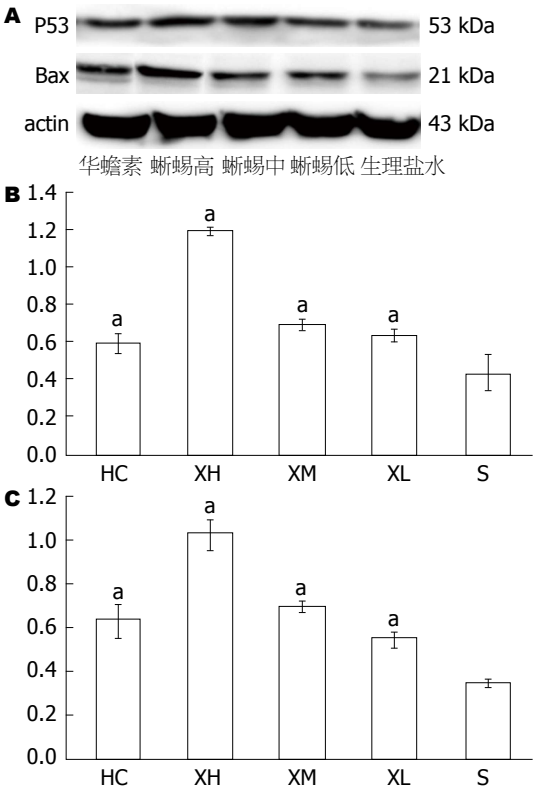


图 2　各组人胃癌BCG823细胞P53、Bax蛋白表达比较. A: Western blot检测各组细胞中P53、Bax的相对水平; B: 各组P53蛋白的相对表达量; C: 各组Bax蛋白的相对表达量. $^aP<0.05$ *vs* S组. HC: 华蟾素对照组; XH: 宁夏密点麻蜥高剂量组; XM: 宁夏密点麻蜥中剂量; XL: 宁夏密点麻蜥低剂量组; S: 生理盐水组.

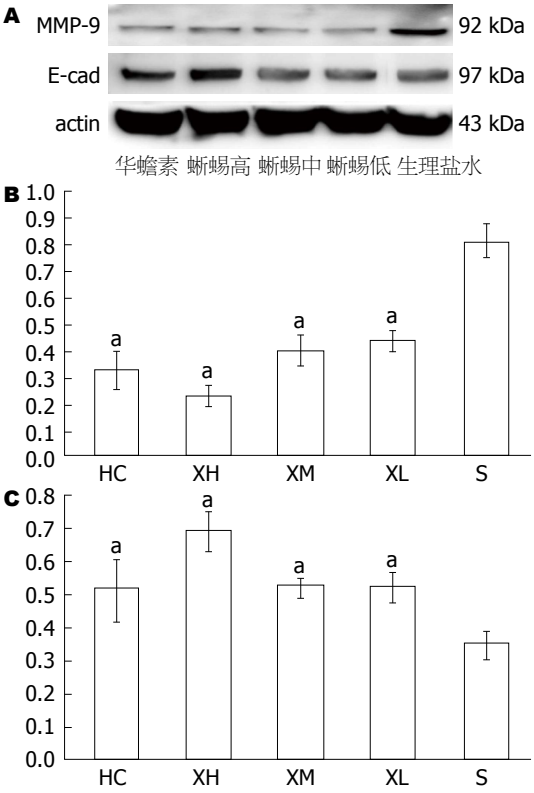


图 3　各组人胃癌BCG823细胞MMP-9、E-cad蛋白表达比较. A: Western blot检测各组细胞中MMP-9、E-cad的相对水平; B: 各组MMP-9蛋白的相对表达量; C: 各组E-cad蛋白的相对表达量. $^aP<0.05$ *vs* S组. HC: 华蟾素对照组; XH: 宁夏密点麻蜥高剂量组; XM: 宁夏密点麻蜥中剂量; XL: 宁夏密点麻蜥低剂量组; S: 生理盐水组.

挥着重要的作用[15]. 大鼠与人类生物特性尽量相似[16], 可作为实验动物. 给药途径一般采用灌胃方式[17]. 连续用药5-10 d后, 其制备含药血清的生物学效应是相似的[18]. 孙莉等[19]运用血清药理学方法, 发现六神丸含药血清能够有效抑制MCF-7细胞血管内皮生长因子、MMP-9的表达, 并且血清浓度升高, 其抑制作用增强. 从而认为六神丸可以通过抗肿瘤血管生成途径实现抗肿瘤作用. 李东峰等[20]通过采用血清药理学方法通过观察半夏泻心汤对人GC腹膜转移细胞GC9811-P的作用, 发现半夏泻心汤含药血清对其较为敏感, 而且对其增殖有明显的抑制作用.

*p53*是一类重要的抑癌基因, 属细胞生长周期中的负调节因子, 与细胞周期的调控、细胞分化、凋亡等重要生物学功能有关, 当其缺失或者突变能导致肿瘤的发生[21]. 目前诸多研究[22,23]表明其与GC的发生发展密切相关. *Bax*是*Bcl-2*基因家族的细胞凋亡促进基因, 他可以直接促进细胞凋亡[24], 在高中分化GC的表达率高[25]. MMP-9属于基质金属蛋白酶家, 能够破坏肿瘤基底膜的完整性, 降解基底膜及周围基质, MMP-9的过度表达可促进肿瘤血管生成, 癌细胞快速增殖[26]. 有研究发现[27], MMP-9

同行评价

本文采用血清药理学研究方法, 观察到宁夏密点麻蜥含药血清对人GC BCG-823细胞增殖凋亡的影响及其机制. 具有一定的科学性, 为宁夏密点麻蜥能否用于临床为患者服务提供了实验基础.

在GC中过表达与GC临床分期及淋巴结转移有关. 上皮钙依赖黏附蛋白(E-cadherin, E-cad)是一种跨膜糖蛋白, 是细胞膜上重要的黏附分子. 其表达异常可使得黏附功能丧失, 导致肿瘤细胞的浸润转移[28,29].

宁夏密点麻蜥是典型的荒漠草原蜥种, 始载于《中国药用动物志》, 《本草纲目》言其可“消水饮阴癀, 滑窍破血”, 《全国中草药汇编》载, 蜥蜴性寒味咸, 归肾、肝、肺经, 可养血活血、消癥散结, 亦为动物类血肉有情之品. 现代研究[30]表明, 蜥蜴含蛋白质、氨基酸及Fe、Zn等多种微量元素, 可提高机体免疫力, 有较好的抗癌作用.

本实验通过MTT法比较结果及Western blot结果提示宁夏密点麻蜥药物能有效诱导人GC BCG823细胞的凋亡, 并且含药血清浓度升高, 其抑制作用增强, 从而抑制GC细胞的增殖, 其机制可能与促进*p53*、*Bax*、*E-cad*基因和抑制*MMP9*基因蛋白表达有关.

4 参考文献

1 Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc* 2014; 47: 478-489 [PMID: 25505712 DOI: 10.5946/ce.2014.47.6.478]
2 伍冬梅, 李春鸣. Bcl-2、Bax在胃癌及胃癌前病变中的表达与细胞凋亡的关系. 遵义医学院学报 2014; 37: 201-203
3 李敏, 林俊. 细胞凋亡途径及其机制. 国际妇产科学杂志 2014; 41: 103-107
4 吴琼, 花根才, 李琦. 中医药诱导胃癌细胞凋亡的机制研究进展. 中国全科医学 2008; 11: 161-165
5 吴玲芳, 张家莹, 李师. 藏药余甘子抗肿瘤作用研究进展. 世界科学技术-中医药现代化 2016; 18: 1177-1181
6 张英, 侯祎, 林洪生. 中医药治疗恶性肿瘤临床研究成果与思考. 中医杂志 2014; 55: 523-525
7 李卫强, 朱西杰. 蜥蜴临证应用辨析. 时珍国医国药 2014; 25: 2724
8 张德英, 侯卓成, 李卫强. 蜥蜴胃康基本方及其拆方对胃癌前病变模型大鼠HIF-1α、VEGF表达影响的实验研究. 时珍国医国药 2016; 27: 1292-1294
9 邬伟, 张璐, 舒琦瑾. 胃癌中医证型构成及分布规律的文献分析. 中华中医药学刊 2014; 32: 173-175
10 廖楠君, 王常松. 胃癌及其术后中医病因病机临床研究进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 219-221
11 梁云麒, 沈克平, 胡兵. 中医胃癌病机与治法研究. 中华中医药学刊 2014; 32: 513-515
12 赵玉峰, 罗庆丰. HIF-1α和VEGF蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义. 实用癌症杂志 2008; 23: 135-137
13 林慧, 梅全喜. 单味中药及其复方制剂抗肿瘤血清药理学研究进展. 中国药房 2016; 27: 550-552
14 杨萃. 中药复方在体外实验的研究进展. 光明中医 2013; 28: 2229-2231
15 黄臣虎, 陆茵. 中药血清药理学研究进展. 中国实验方剂学杂志 2011; 17: 266-271
16 张君涛, 王平, 刘爱峰, 杨光, 李远栋, 张超. 中药含药血清制备方法的研究概述. 中华中医药杂志 2015; 30: 4006-4009
17 陈宁, 宋冬雪, 凌娜, 徐昶儒. 中药血清药理学方法的研究进展. 北京联合大学学报 2014; 28: 40-43
18 梁春敏, 王贤喜, 董群. 玉屏风散对小鼠免疫调节作用的血清药理学研究. 上海免疫学杂志 2003; 23: 385
19 孙莉. 六神丸抗肿瘤血管生成的实验研究. 中国现代药物应用 2010; 4: 141-142
20 李东峰, 赵闻平, 刘喜平, 明海霞, 孙少伯, 张炜. 半夏泻心汤含药血清对人胃癌腹膜转移细胞增殖的影响. 西部中医药 2014; 27: 14-6
21 张潇芸, 姜英, 杨军. p53非依赖性信号通路在DNA损伤致细胞凋亡中的研究进展. 浙江大学学报(医学版) 2013; 42: 217-222
22 张宏, 刘晓伟, 苏秀兰. 胃癌组织中p53蛋白及Ras p21蛋白的表达及意义. 现代肿瘤医学 2012; 20: 2344-2348
23 闫美凤, 张永胜. p53与Gadd45a蛋白在胃癌组织中的表达及临床病理学意义. 医学研究生学报 2014; 27: 282-285
24 吴军, 张志广, 李熳, 卢向东, 闻淑军, 齐凤祥. 胃癌组织中HIF-1α、Bax、Bcl-2的表达及意义. 天津医科大学学报 2010; 16: 226-228
25 徐丽, 金清东, 宫喜, 刘卉, 周瑞禔. 黑素的抗胃癌效应及其引起的Bcl-2、Bax、p21和p53的表达变化. 生理学报 2014; 66: 723-729
26 Lee LY, Wu CM, Wang CC, Yu JS, Liang Y, Huang KH, Lo CH, Hwang TL. Expression of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in gastric cancer and their relation to claudin-4 expression. *Histol Histopathol* 2008; 23: 515-521 [PMID: 18283635]
27 李桂青, 王兵. 胃癌组织中HSP60和MMP-9的表达及临床意义. 临床消化病杂志 2016; 28: 9-12
28 李德艳, 刘爱东, 高峰. MMP-7和E-cad在胃癌组织中表达的临床价值. 中国老年学杂志 2011; 31: 185-186
29 李义亮, 王海江, 王胜. P53、C-erbB-2、E-cad蛋白在胃癌组织中的表达及临床病理学意义. 新疆医学 2010; 40: 1-6
30 朱西杰, 李卫强, 钱月慧. 中华虫药-宁夏蜥蜴. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 16-21

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.49

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 49-55
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

苗族腌汤对急性肝衰竭大鼠肠黏膜Occludin及肝组织IL-22的影响

蒋玉杰, 吴亚云

蒋玉杰, 贵州医科大学感染科教研室 贵州省贵阳市 550004

吴亚云, 贵州医科大学附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

蒋玉杰, 在读硕士, 主要从事肝病防治的研究.

作者贡献分布: 本文由蒋玉杰与吴亚云共同完成.

通讯作者: 吴亚云, 教授, 550004, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵州医科大学附属医院感染科. gzwu56861@163.com

收稿日期: 2016-09-19
修回日期: 2016-10-31
接受日期: 2016-11-09
在线出版日期: 2017-01-08

Impact of An Soup of Miao nationality on expression of Occludin in intestinal mucosa and content of IL-22 in hepatic tissue in mice with acute liver failure

Yu-Jie Jiang, Ya-Yun Wu

Yu-Jie Jiang, Institute of Infectious Diseases, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Ya-Yun Wu, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ya-Yun Wu, Professor, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, 28 Guiyi Street, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. gzwu56861@163.com

Received: 2016-09-19
Revised: 2016-10-31
Accepted: 2016-11-09
Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of An Soup of Miao nationality on acute hepatic failure by detecting the expression of Occludin in the intestinal mucosa and the content of interleukin-22 (IL-22) in liver tissue.

METHODS

Forty male SD rats were randomly and equally divided into four groups, namely, normal control group, acute liver failure model group, bifid triple viable bacteria group, and An Soup group. The bifid triple viable bacteria group and An Soup group were gavaged with bifid triple viable bacteria and An Soup once a day for 9 d; the normal control group and acute liver failure model group were gavaged with equal volume of normal saline. At the 8th day, all groups except the normal control group were subcutaneously injected with 300 mg/kg thioacetamide (prepared with TAA and normal saline) once a day for two consecutive days to induce acute hepatic failure. At the 10th day, the rats were killed, serum samples were taken to detect the levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, and ileal tissue that was 3 cm away from the ileocecal junction and hepatic tissue were taken to detect the expression of Occludin in the intestinal mucosa and the content of IL-22 in hepatic tissue, respectively.

RESULTS

Except for the normal control group, the levels of serum transaminase and content of IL-22 in hepatic tissue increased significantly in the other

背景资料
急性肝衰竭(acute liverfailure, ALF)是肝衰竭的一种亚型, 起病急、死亡率高达90%以上, ALF时因肠道菌群失调等多种机制导致严重内毒素血症, 肝衰竭患者的肠道微生态失调与内毒素血症之间存在着密切联系, 互为因果, 形成恶性循环, 导致严重的临床后果.

同行评议者
范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 朱传武, 教授, 主任医师, 苏州市第五人民医院肝病科

相关报道
苗族腌汤是具特殊的腌味及富含乳酸菌为主的微生态菌群的食品, 袁林艳等已经证明了腌汤可以保护肝衰竭大鼠肠黏膜屏障, 减少肝衰竭大鼠血清内毒素的生成或释放, 防治由肿瘤坏死因子-α导致的继发性肝损伤.

three groups ($P < 0.01$). Compared with the model group, the levels of serum transaminase decreased significantly in the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P < 0.05$), but the difference between the bifid triple viable bacteria group and An Soup group was not significant ($P > 0.05$). Compared with the model group, the content of IL-22 in hepatic tissue increased significantly in the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P > 0.05$). Except the normal control group, the expression level of Occludin in the intestinal mucosa decreased in other three groups ($P < 0.01$). Compared with the model group, the expression of Occludin in the intestinal mucosa increased significantly in the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P < 0.05$), although the difference between the bifid triple viable bacteria group and An Soup group was not significant ($P > 0.05$).

CONCLUSION
An Soup has dietary effects on acute hepatic failure by protecting intestinal mucosal barrier and up-regulating IL-22 expression.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute liver failure; Tight junction protein; Interleukin-22

Jiang YJ, Wu YY. Impact of An Soup of Miao nationality on expression of Occludin in intestinal mucosa and content of IL-22 in hepatic tissue in mice with acute liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 49-55 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/49.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.49

摘要

目的
通过检测肠黏膜紧密连接蛋白Occludin的表达及肝组织中白介素-22(interleukin-22, IL-22)的含量, 初步探讨腌汤对急性肝衰竭(acute liverfailure, ALF)的食疗作用.

方法
40只♂SD大鼠随机分成正常组、模型组、双歧杆菌三联活菌组、腌汤腌组, 每组10只. 双歧杆菌三联活菌组、腌汤组分别予双歧杆菌三联活菌、腌汤灌胃, 1次/d, 连续9 d, 正常对照组、模型组则用等容积的生理盐水灌胃. 于实验第8天, 除正常组外, 其余3组予硫代乙酰胺(生理盐水配制)按300 mg/kg皮下注射, 1次/d, 连续2 d, 建立大鼠ALF模型. 于实验的第10天, 股动脉放血处死大鼠, 留取血清测血清谷丙转氨酶, 谷草转氨酶含量; 留取距回盲部3 cm回肠组织及肝组织行肠黏膜紧密连接蛋白Occludin及肝组织IL-22的检测.

结果
与正常组比, 各组大鼠血清转氨酶水平及肝组织IL-22含量明显增加($P<0.01$). 与模型组比, 双歧杆菌三联活菌组、腌汤组血清转氨酶的水平有所下降($P<0.01$), 双歧杆菌三联活菌组与腌汤组相比, 差别无统计学意义($P>0.05$); 与模型组相比, 双歧杆菌三联活菌组、腌汤组大鼠肝组织IL-22含量增加($P<0.05$), 与双歧杆菌三联活菌组比较, 腌汤组无明显差异($P>0.05$); 除正常组外, 各组大鼠肠黏膜Occludin表达水平下降($P<0.01$), 与模型组相比, 双歧杆菌三联活菌组、腌汤组肠黏膜Occludin的表达水平明显上升($P<0.05$), 与双歧杆菌三联活菌组相比, 腌汤组Occludin的表达水平差异无统计学意义($P>0.05$).

结论
苗族腌汤可能通过保护大鼠肠黏膜屏障, 上调IL-22的表达对ALF发挥食疗作用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性肝衰竭; 紧密连接蛋白; 白介素-22

核心提要: 本研究拟通过观察苗族腌汤、双歧杆菌三联活菌对急性肝衰竭(acute liverfailure, ALF)大鼠肝组织白介素-22、肠黏膜Occludin蛋白表达水平的影响, 探讨苗族腌汤对ALF的食疗作用.

蒋玉杰, 吴亚云. 苗族腌汤对急性肝衰竭大鼠肠黏膜Occludin及肝组织IL-22的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 49-55 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/49.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.49

0 引言
肝衰竭是多种因素(病毒、药物、酒精、肝毒性物质、遗传代谢性疾病等)引起的严重肝细胞损害, 导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝

血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群. 急性肝衰竭(acute liverfailure, ALF)是其中一种亚型, 起病急、死亡率高达90%以上[1], ALF时因肠道菌群失调[2]等多种机制导致严重内毒素血症[3], 内毒素及其代谢产物、白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、NO等炎性细胞因子异常升高, 一方面可以导致大量肝细胞坏死或凋亡, 另一方面影响或破坏肠黏膜屏障功能, 使得一些大分子物质、细菌及其毒素均可以随意通过肠黏膜屏障, 并且与自发性细菌性腹膜炎、肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)、肝性脑病等严重并发症的发生密切相关. 肝衰竭患者的肠道微生态失调与内毒素血症之间存在着密切联系, 互为因果, 形成恶性循环, 导致严重的临床后果. 肠道微生态调节治疗必须作为肝衰竭综合治疗的一个不可缺少的方面[4]. 苗族腌汤是具特殊的腌味及富含乳酸菌为主的微生态菌群的食品[5], 袁林艳等[6]已经证明了腌汤可以保护肝衰竭大鼠肠黏膜屏障, 减少肝衰竭大鼠血清内毒素的生成或释放, 防治由TNF-α导致的继发性肝损伤, 本研究拟通过观察苗族腌汤、双歧杆菌三联活菌对ALF大鼠肝组织IL-22、肠黏膜Occludin蛋白表达水平的影响, 进一步探讨苗族腌汤对ALF大鼠肝脏食疗保健作用机制.

创新盘点

本研究通过观察苗族腌汤、双歧杆菌三联活菌对ALF大鼠肝组织白介素-22、肠黏膜Occludin蛋白表达水平的影响, 进一步探讨苗族腌汤对ALF大鼠肝脏食疗保健作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 ♂SD大鼠40只, 体质量为250-300 g; 动物来源: 贵阳医学院实验动物中心; 清洁级动物房, 动物房使用许可证号: SYXK(黔)2002-0001; SPF级鼠饲料, 饲料生产许可证号: SCXK(渝)2007-0006. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(商品名: 贝飞达, 210 mg/粒; 晋城海斯制药), 苗族腌汤(取自贵州省黔东南苗族自治州农户家, 通过细菌培养活菌计数, 测得其总菌数为2.16×10^6 cfu/mL, 乳酸菌活菌数为1.68×10^6 cfu/mL); 硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)购自成都市科龙化工试剂厂; 兔抗大鼠Occludin抗体: sc-5562, 购自Santa cruz; 二抗(羊抗兔)购自上海基因公司; IL-22试剂盒购自北京永辉生物科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组及处理: 将40只♂SD大鼠随机分成: 正常组、ALF模型组、双歧杆菌三联活菌组、腌汤组, 每组10只. 双歧杆菌三联活菌组予双歧三联活菌胶囊(生理盐水配制, 6 mL/只, 10.5 mg/mL, 1次/d)、腌汤组(6 mL/只, 1次/d)灌胃, 连续9 d, 正常对照组及ALF模型组则用同等容积生理盐水灌胃, 1次/d, 连续9 d. 于实验第8天, 除正常组外, 予TAA(生理盐水配制)按300 mg/kg皮下注射, 1次/d, 连续2 d, 建立大鼠ALF模型, 期间大鼠均自由进食进水.

1.2.2 标本收集: 于第2次注射TAA后24 h处死大鼠. 用苯巴比妥钠注射液50 mg/kg腹腔注射麻醉. 股动脉取血, 2000 r/min离心10 min, 制备血清, 放入-20 ℃保存; 肝左叶40 g/L甲醛固定, 剩余肝组织及回肠组织用生理盐水清洗后-80 ℃保存.

1.2.3 指标测定: (1)肝组织病理组织学. 肝左叶用40 g/L甲醛固定, 石蜡包埋切片. HE染色, 光镜下观察肝脏病理变化; (2)大鼠血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)测定. 采用Siemens Advia 1650全自动生化分析仪, 由贵阳医学院附属医院生化科严格按试剂盒操作; (3)Western blot法测定肠黏膜Occludin蛋白表达量. 各组称取200 mg回肠组织, 加入1 mL组织蛋白裂解液, 充分匀浆后, 4 ℃, 12000 r/min, 离心10 min, 离心后取上清即为所提取蛋白. 采用BCA法法对蛋白样品进行定量, 将蛋白样品调成相同浓度, 加入相同体积上样缓冲液, 沸水煮10 min, 进行蛋白变性. 取80 μg总蛋白进行8%SDSPAGE凝胶电泳, 电泳后将蛋白转至硝酸纤维素膜上, 脱脂奶粉封闭1 h, 加入兔抗大鼠多克隆Occludin抗体(1∶500)4 ℃过夜. 然后加入碱性磷酸酶标记的羊抗兔-IgG抗体(1∶1000), 室温孵育1 h, 显色液显色. 结果通过天能图像分析系统进行分析; (4)ELISA检测肝组织IL-22的含量. 肝组织∶PBS(pH 7.4) = 1∶9, 肝组织100 mg, PBS 900 μmL进行匀浆取上清. 采用酶联吸附法, 严格按照试剂盒说明操作.

统计学处理 所有数据均用SPSS17.0统计软件分析, 计量资料以mean±SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA), 分析前行方差齐性检验, 方差齐时用LSD法; 方差不齐时用Dunnett T3法. 以P<0.05为差异有统计学意义.

同行评价
本文设计合理, 方法可靠, 研究结论正确, 具有一定的价值.

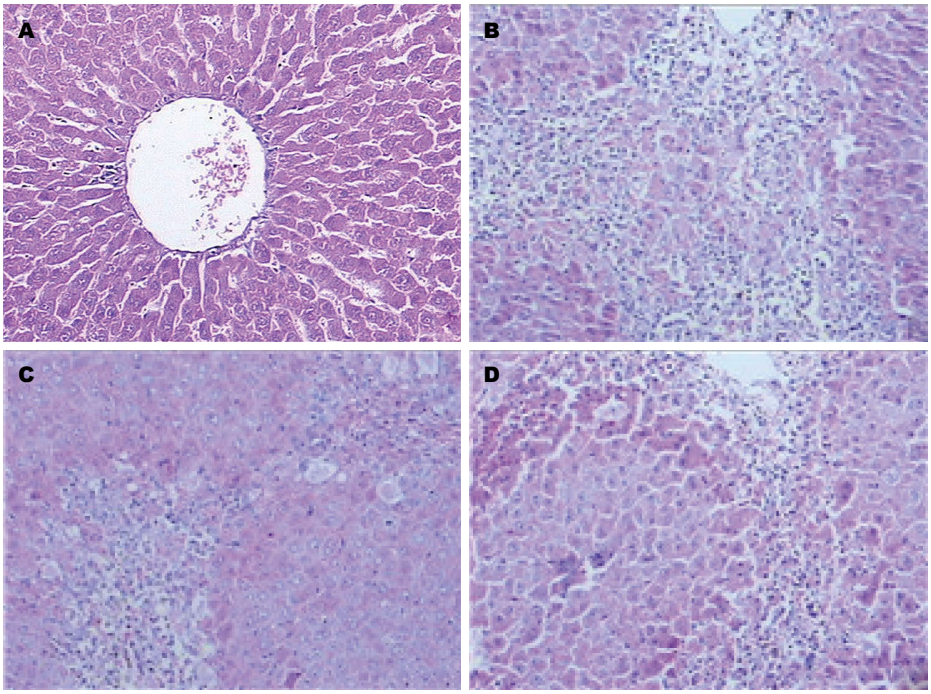


图 1 大鼠组织病理学变化(HE × 400). A: 正常组. 肝组织肝细胞未见变性及坏死, 肝组织小叶结构完整、清晰, 以中央静脉为中心, 肝细胞索呈放射状整齐排列, 肝门管区结构正常, 无炎性细胞浸润; B: 模型组; C: 双歧杆菌三联活菌组; D: 腌汤组. B, C, D组: 肝小叶结构破坏, 肝细胞索排列紊乱, 肝细胞呈灶状坏死及大片坏死, 坏死区大量炎性细胞浸润.

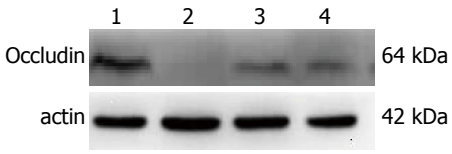


图 2 大鼠回肠上皮细胞紧密连接Occludin蛋白表达情况. 1: 正常组; 2: 模型组; 3: 双歧杆菌组; 4: 腌汤组.

2 结果

2.1 大鼠肝脏病理组织学改变 正常组肝组织肝细胞未见变性及坏死, 肝组织小叶结构完整、清晰, 以中央静脉为中心, 肝细胞索呈放射状整齐排列, 肝门管区结构正常, 无炎性细胞浸润; 模型组肝小叶结构破坏, 肝细胞索排列紊乱, 肝细胞呈灶状坏死及大片坏死, 坏死区大量炎性细胞浸润; 各干预组: 肝小叶结构破坏, 肝细胞索排列紊乱, 肝细胞不同程度变性、坏死, 坏死区可见大量炎性细胞. 双歧杆菌组及腌汤组与模型组损伤程度无明显区别(图1).

2.2 大鼠转氨酶水平 各组大鼠血清转氨酶水平明显高于正常组, 差异有统计学意义($P<0.01$); 与模型组比较, 双歧杆菌组和腌汤组大鼠转氨酶水平均不同程度低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与双歧杆菌组比较, 腌汤组转氨酶水平无明显升高, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.3 大鼠肝组织IL-22的水平 模型组、双歧杆菌组、腌汤高组大鼠肝组织IL-22明显高于正常组($P<0.05$); 与模型组比较, 双歧杆菌组和腌汤组大鼠转氨酶水平均不同程度升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与双歧杆菌组比较, 腌汤组差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.4 大鼠回肠上皮细胞Occludin表达情况 模型组Occludin的表达水平明显降低于正常对照组($P<0.01$); 各干预组Occludin的表达水平较模型组高($P<0.05$), 与双歧杆菌组比较, 腌汤组差异无统计学意义($P>0.05$)(图2).

3 讨论

肝衰竭时肠黏膜屏障功能障碍引起肠道菌群失调, 部分革兰阴性杆菌过度繁殖, 产生大量内毒素; 而受损的肝脏又无法完全将其清除, 不仅导致过量的内毒素进入体循环, 形成IETM, 同时也加剧了内毒素对肝脏的损害[7,8]. 内毒素诱导产生TNF-α、NO、IL-6等炎性细胞因子, 能通过一定的机制影响或是破坏肠黏膜屏障功能, 导致肠黏膜通透性增高. 肠道机械屏障主要由肠黏膜上皮细胞及细胞间紧密连接组成. 肠道机械屏障的跨膜蛋白Occludin是构成紧密连接的重要结构, 其存在决定肠选择

表 1　各组大鼠血清转氨酶的比较 (n = 10, mean ± SD, U/L)

分组	ALT	AST
正常组	64.59 ± 11.58	120.06 ± 10.38
模型组	2282.36 ± 911.61[b]	5280.29 ± 2396.45[b]
双歧杆菌组	1196.28 ± 445.38[ad]	3120.47 ± 1043.69[ad]
腌汤组	1218.57 ± 409.62[cd]	3045.23 ± 1185.62[cd]
F值	20.604	16.290
P值	<0.05	<0.05

[a]P<0.05, [c]P<0.05 *vs* 模型组; [b]P<0.01, [d]P<0.01 *vs* 正常组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

表 2　大鼠回肠上皮细胞紧密连接Occludin蛋白相对表达量 (mean ± SD)

分组	Occludin/actin
正常组	0.212 ± 0.074
模型组	0.042 ± 0.050[b]
双歧杆菌组	0.1421 ± 0.0050[ad]
腌汤高组	0.1351 ± 0.0559[cd]
F值	539.385
P值	<0.05

[a]P<0.05, [c]P<0.05 *vs* 模型组; [b]P<0.01, [d]P<0.01 *vs* 正常组.

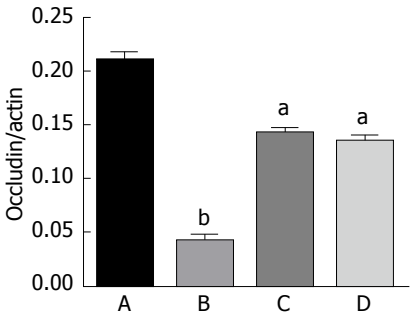


图 3　大鼠回肠黏膜Occludin/actin灰度值结果. [a]P<0.05 *vs* B组, [b]P<0.01 *vs* A组. A: 正常组; B: 模型组; C: 双歧杆菌组; D: 腌汤组.

性屏障和肠道的通透性, 一旦减少、缺失、变异, 会引起肠上皮细胞通透性增加[9-12], 细菌、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和大分子物质通过紧密连接进入体循环[13]. 肠黏膜的修复, 可以减少细菌、LPS和大分子物质通过紧密连接进入体循环, 以及降低肝内的炎症因子如IL-6、TNF-α、干扰素-γ的释放, 减轻对肝脏的再次损伤.

本实验通过腹腔注射TAA成功建立ALF大鼠模型, 肝细胞受损后, 存在于肝细胞浆的ALT和线粒体的AST从肝细胞中释放入血, 使血清ALT和AST同时增高, 其半衰期分别为151.2 h和48 h, 在肝损伤的第1周内, 血清中转氨酶的水平能很好地反映肝细胞炎症、坏死的程度, 转氨酶水平与肝细胞损伤呈正相关, 是较常用于反映肝功能的客观指标. 模型组血清ALT、AST、血浆内毒素水平表达均明显升高, 光镜下肝组织HE染色可见肝小叶结构紊乱, 肝细胞索消失, 多处出血坏死灶, 并有大量炎症细胞浸润, 符合肝衰竭的病理学改变.

本研究中肝衰竭组肝组织HE染色见到肝细胞呈灶状坏死及大片坏死, 提示成功制造了大鼠肝衰竭模型; 双歧杆菌组、腌汤组肝组织病理与模型组相比, 变化程度不明显, 但血清转氨酶的水平下降了. 说明其发挥了有效治疗作用. 一些研究[14,15]表明, 微生态制剂可以保护肠道黏膜免受大肠杆菌的侵蚀以及可以降低肠道通透性, 此外, 微生态制剂还可以保护表皮生长因子和促进损伤的肠黏膜的修复. 双歧杆菌三联活菌是微生态制剂中的益生菌, 与肠道黏膜屏障功能的保护作用有关[16,17], 有助于维持微环境的稳定及保护肠道的屏障功能[18,19]. 多项研究[20-22]证实能双歧杆菌能明显改善肝衰竭患者IETM, 我们的研究结果显示, 双歧杆菌三联活菌能保护肝细胞免受损伤, 与文献报道结果一致.

袁林艳等[6]应用免疫组织化学方法检测回肠上皮细胞紧密连接蛋白Occludin的表达, 显示出应用腌汤对TAA诱导的ALF大鼠可以上调大鼠回肠上皮细胞紧密连接蛋白Occludin的表达, 改善机械屏障. 本研究应用更准确的实验方法Western blot再次检测Occludin的表达, 表2和图3的结果同样显示: 模型组Occludin的表达水平明显降低于正常对照组, 腌汤组及双歧杆菌

组Occludin的表达水平较模型组高, 本研究结果还显示: 与双歧杆菌三联活菌组比较, 腌汤组回肠上皮细胞Occludin的表达略低, 但两组比较差异无统计学意义(P>0.05). 提示腌汤与双歧杆菌三联活菌在对TAA诱导的ALF在改善肠道通透性的方面的作用功效无明显区别.

IL-22是IL-10细胞因子家族成员之一, IL-22是一种新型的免疫介质, 他由激活的Th细胞(Th1、Th17、Th22细胞)以及天然免疫细胞(NK细胞, ILC细胞)分泌产生, 但却并不作用于这些细胞. 近年来的研究[23-25]发现在各种类型的肝细胞损伤过程中, IL-22对肝细胞的损伤有保护及促进肝细胞再生的作用. Wahl等[26]用重组IL-22干预T细胞介导的小鼠急性肝炎(ConA诱导)模型, 发现IL-22 mRNA以及IL-22在肝组织中显著高表达, IL-22的中和抗体还可以减少STAT3信号的活化并且加重肝损伤, 认为IL-22是肝细胞的存活因子, 能减轻T细胞介导的肝损伤. 在对乙酰氨基酚诱导的ALF模型的实验中, 预先单独注射IL-22, 通过激活STAT3, 降低转氨酶的水平, 从而保护了肝脏免受药物的损伤[27]. IL-22对LPS/D-乳酸诱导的ALF的干预实验中, 血清中ALT、总胆红素水平明显下降, 并证实了IL-22通过激活STAT3, 诱导抗凋亡蛋白表达, 减少细胞的凋亡, 保护肝脏[28]. 有研究[29]显示, 在急性肝炎疾病(如ConA性肝炎), 炎性刺激导致IL-22的大量产生, 升高的IL-22通过促进肝细胞的有丝分裂及提高肝细胞的修复功能, 在短期内起着抗炎和保护肝细胞的作用. 因此推测, IL-22是通过抑制炎症的反应, 降低转氨酶的水平, 达到对肝病的保护性作用. 我们的研究结果显示, 各干预组大鼠肝组织IL-22含量均较模型组明显增高, 提示双歧杆菌三联活菌、腌汤能通过上调IL-22水平, 从而对肝脏起保护性作用.

总之, 贵州苗族腌汤对TAA诱导的ALF大鼠有预防作用, 可能通过以下机制发挥预防作用: (1)上调肝细胞的存活因子IL-22抑制肝脏炎症反应; (2)保护肠道黏膜的机械屏障, 减少炎症因子对肝脏的再次损伤.

4 参考文献

1 Makhson NE, Grishin IG, Urazgil'deev ZI, Goncharenko IV, Golubev VG. [Free bone and skin-bone autoplasty on a vascular pedicle in patients with defects and pseudarthroses]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1986; 137: 108-112 [PMID: 3551290 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00824.x]

2 王保红, 葛建萍, 包琼玲. 慢乙肝急性肝衰竭患者肠道菌群多样性和分子特征的研究. 中华医学会第十六次全国病毒性肝炎及肝病学术会议论文汇编, 2013

3 赵军, 刘旭华, 陈煜, 张治国, 张立洁, 王泰龄. 急性肝衰竭大鼠TLR4 mRNA表达、血清肿瘤坏死因子-α、白介素-10及肝细胞凋亡的动态变化. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 29: 580-584

4 李兰娟. 肝衰竭研究进展. 中华医学会第十五次全国病毒性肝炎及肝病学术会议, 2011

5 袁玮. 贵州省苗族腌酸汤中产乳酸菌素菌的筛选与初步研究. 武汉: 华中农业大学, 2010

6 袁林艳, 吴亚云, 程明亮. 贵州苗族腌汤对大鼠急性肝衰竭肠道屏障功能的影响. 世界中联第五届肝病学术大会, 2013

7 Joost HG, Habberfield AD, Simpson IA, Laurenza A, Seamon KB. Activation of adenylate cyclase and inhibition of glucose transport in rat adipocytes by forskolin analogues: structural determinants for distinct sites of action. *Mol Pharmacol* 1988; 33: 449-453 [PMID: 3357486 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.019]

8 Myers DB, Highton TC, Rayns DG. Ruthenium red-positive filaments interconnecting collagen fibrils. *J Ultrastruct Res* 1973; 42: 87-92 [PMID: 4119259 DOI: 10.1007/s10620-014-3071-0]

9 张家平, 黄跃生, 杨宗城. 烧伤延迟复苏加重肠黏膜屏障功能损害的机制研究. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1329-1332

10 Vasilev N, Krŭstanov P, Miladinova E, Vasilev B, Poturian M. [Incidence, course and surgical treatment of Meckel's diverticulum]. *Khirurgiia* (Sofiia) 1986; 39: 17-21 [PMID: 3784380 DOI: 10.1091/mbc.E12-09-0688]

11 Al-Sadi R, Khatib K, Guo S, Ye D, Youssef M, Ma T. Occludin regulates macromolecule flux across the intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G1054-G1064 [PMID: 21415414 DOI: 10.1152/ajpgi.00055.2011]

12 Hoffmann K, Hoffmann R. Are jaw implants ready to be introduced into practice? *Zahnarztl Mitt* 1972; 62: 519-520 [PMID: 4503090]

13 吴国豪. 肠道屏障功能. 肠外与肠内营养 2004; 11: 44-47

14 Barac G. Action of some vasoactive substances and of blood hemolyzed by heat on the splenic blood flow in the dog. *C R Seances Soc Biol Fil* 1967; 161: 951-953 [PMID: 4229528 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15632]

15 Sato Y. Encounter with childbirth in a sitting position. *Josanpu Zasshi* 1985; 39: 802-803 [PMID: 3854811 DOI: 10.7812/TPP/12-144]

16 Singh B, Postic B. Enhanced resistance of mice to virulent Japanese B encephalitis virus following inactivated vaccine and poly I: C. *J Infect Dis* 1970; 122: 339-342 [PMID: 4323444 DOI: 3748/wjg.v21.i6.1691]

17 Quality assurance. *Nurs Clin North Am* 1988; 23: 613-677 [PMID: 3419994 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.3977]

18 Batista MC, Mendonça BB, Kater CE, Arnhold IJ, Rocha A, Nicolau W, Bloise W. Spironolactone-reversible rickets associated with 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency

syndrome. *J Pediatr* 1986; 109: 989-993 [PMID: 3023598 DOI: 10.4161/gmic.1.3.12484]
19 Zakrzewski A. Ernst Heinrich Weber--a researcher in psychophysics and the physiology of the nervous system. *Otolaryngol Pol* 1979; 33: 84, 110 [PMID: 375161 DOI: 10.1128/IAI.72.4.2240-2247.2004]
20 Zhang W, Gu Y, Chen Y, Deng H, Chen L, Chen S, Zhang G, Gao Z. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1481-1486 [PMID: 20739895 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833eb8b0]
21 曹伟, 赵彩彦, 王玮, 赵欣, 苏淼, 王亚东, 申川. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌对小鼠急性肝功能衰竭的保护作用及其分子机制. 中华传染病杂志 2015; 33: 38-43
22 Cherniakov IN, Shishov AA, Vorob'ev OA, Nekrasov VI, Popov NF. Effectiveness of hyperbaric oxygenation as a factor of increasing the resistance of the human body to space flight conditions. *Kosm Biol Aviakosm Med* 1990; 24: 21-23 [PMID: 2292865 DOI: 10.1128/IAI.00778-07]
23 Kraft R, Altermatt HJ, Nguyen-Tran Q. Differential diagnosis of atypical plasma cells in the cerebrospinal fluid. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 1729-1733 [PMID: 2806105 DOI: 10.1152/ajpgi.00075.2009]
24 Xing WW, Zou MJ, Liu S, Xu T, Wang JX, Xu DG. Interleukin-22 protects against acute alcohol-induced hepatotoxicity in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75: 1290-1294 [PMID: 21737938 DOI: 10.1271/bbb.110061]
25 Sunderland T, Alterman IS, Yount D, Hill JL, Tariot PN, Newhouse PA, Mueller EA, Mellow AM, Cohen RM. A new scale for the assessment of depressed mood in demented patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 955-959 [PMID: 3394879 DOI: 10.1002/hep.25744]
26 Wahl C, Wegenka UM, Leithäuser F, Schirmbeck R, Reimann J. IL-22-dependent attenuation of T cell-dependent (ConA) hepatitis in herpes virus entry mediator deficiency. *J Immunol* 2009; 182: 4521-4528 [PMID: 19342625 DOI: 10.4049/jimmunol.0802810]
27 Schumann K. The action of an oral rhinological agent on the nasal mucous membrane (author's transl). *MMW Munch Med Wochenschr* 1974; 116: 1089-1092 [PMID: 4135042 DOI: 10.4049/jimmunol.1400588]
28 Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1150-1159 [PMID: 22473749 DOI: 10.1002/hep.25744]
29 蔡欣, 杨永昌, 王园园, 王金凤, 邹民吉, 徐涛, 刘深, 王嘉玺, 徐东刚. 人白介素22对刀豆蛋白A致小鼠急性肝损伤的保护作用. 医学研究杂志 2009; 38: 27-30

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.56

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 56-63
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

3T3-L1细胞中*FoxO1*基因沉默对高分子量脂联素表达的影响

沈 震, 刘旭东, 赵晓芳

背景资料
非酒精性脂肪性肝病中(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 高分子量脂联素作为唯一有益的细胞因子发挥重要作用. 其表达和合成主要在脂肪细胞中进行, 且受分子伴侣二硫键A氧化还原酶样蛋白(disulfide-bond A oxidoreductase-like protein, DsbA-L)的调控. 而叉头状转录因子O1(fork head box transcription factor O1, FoxO1)在NAFLD脂代谢中起重要的作用. 阐明*FoxO1*基因对高分子量(high molecular weight, HMW)脂联素的作用, 可能对NAFLD及脂肪代谢紊乱性疾病的治疗有一定的理论意义.

同行评议者
潘光栋, 主任医师, 柳州市人民医院肝胆外科; 张新晨, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

沈震, 鄂东医疗集团市中医医院(市传染病医院)肝病科 湖北省黄石市 435000

刘旭东, 赵晓芳, 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科 广西壮族自治区南宁市 530011

沈震, 副主任医师, 主要从事脂肪性肝脏疾病的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81360596; 广西自然科学基金重点资助项目, No. 2014GXNSFDA118029; 广西八桂学者建设专项经费基金资助项目.

作者贡献分布: 此课题由刘旭东设计; 研究过程由沈震与赵晓芳完成; 研究数据分析由赵晓芳完成; 本论文写作由刘旭东与沈震完成.

通讯作者: 刘旭东, 副主任医师, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中药大学附属瑞康医院肝病科.
lxdlhx@163.com
电话: 0771-2183081

收稿日期: 2016-10-06
修回日期: 2016-10-28
接受日期: 2016-11-07
在线出版日期: 2017-01-08

Silencing *FoxO1* expression promotes expression of high molecular weight adiponectin in 3T3-L1 cells

Zhen Shen, Xu-Dong Liu, Xiao-Fang Zhao

Zhen Shen, Division of Liver Disease, E-Dong Medical Group of Traditional Chinese Medicine Hospital (Infectious Disease Hospital), Huangshi 435000, Hubei Province, China

Xu-Dong Liu, Xiao-Fang Zhao, Division of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360596; Key Project of Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region of China, No. 2014GXNSFDA118029; Bagui Scholars Program Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region.

Correspondence to: Xu-Dong Liu, Associate Chief Physician, Division of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, 10 Huadong Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lxdlhx@163.com

Received: 2016-10-06
Revised: 2016-10-28
Accepted: 2016-11-07
Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To observe the effect of fork head box transcription factor O1 (*FoxO1*) gene silencing on the expression of disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) and high molecular weight (HMW) adiponectin.

METHODS

Lentiviral vector carrying short hairpin RNAs (shRNAs) targeting the *FoxO1* gene was constructed, and the shRNA with the highest inhibition of *FoxO1* expression (shRNA-FoxO1) in 3T3-L1 fat cells was selected by real-time quantitative PCR and Western blot and used for subsequent experiments. The expression of DsbA-L and HMW adiponectin in 3T3-L1 fat cells was determined by Western blot after infection with lentiviral vector carrying shRNA-FoxO1.

RESULTS

The lentiviral vector carrying the shRNA-FoxO1 had the most significant effect on the expression of FoxO1 in 3T3-L1 cells. The inhibition rate reached over 60%, and the relative expression levels of *FoxO1* gene between the shRNA-FoxO1 and control groups were 0.37 ± 0.05 and 1.04 ± 0.04, respectively (P < 0.001). Western blot analysis showed that compared with the control group, the expression of FoxO1 was significantly inhibited (1.02 ± 0.08 *vs* 0.38 ± 0.08, P < 0.001), but the expression of DsbA-L and HMW adiponectin was significantly increased (0.28 ± 0.06 *vs* 0.53 ± 0.07, P = 0.009; 0.05 ± 0.02 *vs* 0.11 ± 0.03, P = 0.043) in the shRNA-FoxO1 group.

CONCLUSION

In 3T3-L1 cells, silencing *FoxO1* gene promotes the expression of DsbA-L and HMW adiponectin.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Short hairpin RNA; 3T3-L1; DsbA-L; HWM adiponectin

Shen Z, Liu XD, Zhao XF. Silencing *FoxO1* expression promotes expression of high molecular weight adiponectin in 3T3-L1 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 56-63 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/56.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.56

摘要

目的

观察其受抑制后对二硫键A氧化还原酶样蛋白(disulfide-bond A oxidoreductase-like protein, DsbA-L)和高分子量(high molecular weight, HMW)脂联素表达的影响.

方法

利用短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)构建慢病毒载体, 沉默3T3-L1细胞的叉头状转录因子O1(fork head box transcription factor O1, *FoxO1*)基因, 建立携带shRNA-FoxO1的慢病毒载体, 用qPCR和Western blot法从基因和蛋白水平筛选出最佳干扰效果的shRNA-FoxO1慢病毒载体. 在后续实验中利用此FoxO1-shRNA慢病毒载体沉默3T3-L1 *FoxO1*基因, 通过Western blot检测DsbA-L、HMW脂联素的表达.

结果

在3T3-L1细胞中筛选出shRNA-1组对*FoxO1*基因的表达的沉默效果最佳, 抑制率达到60%以上(与对照组相比, 基因相对表达量1.04±0.04 *vs* 0.37±0.05, P<0.001); 在后续实验选用shRNA-1干预3T3-L1细胞, 用Western blot检测, 并与对照组比较, 结果FoxO1蛋白表达显著减少(与GAPDH光密度比值分别是1.02±0.08和0.38±0.08, P<0.001), 而DsbA-L和HMW表达明显增加(DsbA-L与GAPDH光密度比值分别是0.28±0.06和0.53±0.07, P = 0.009; HMW脂联素与GAPDH光密度比值分别是0.05±0.02和0.11±0.03, P = 0.043).

结论

在3T3-L1细胞中, 沉默*FoxO1*基因后可促进DsbA-L和HMW脂联素的表达.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 短发夹RNA; 3T3-L1; DsbA-L; 高分子量脂联素

核心提要: 脂联素是现在发现的体内对非酒精性脂肪性肝病唯一有益的细胞因子, 主要有脂肪细胞分泌合成. FoxO1是脂肪细胞中重要的信号分子, 作者发现, 利用短发夹RNA构建慢病毒载体, 沉默3T3-L1脂肪细胞的FoxO1后, 可促进二硫键A氧化还原酶样蛋白和高分子量脂联素的表达.

沈震, 刘旭东, 赵晓芳. 3T3-L1细胞中*FoxO1*基因沉默对高分子量脂联素表达的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 56-63 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/56.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.56

0 引言

叉头状转录因子O1(fork head box transcription factor O1, FoxO1)属于Fox转录因子亚家族的重要成员, 具有调节细胞的氧化应激、增殖及凋亡等多种生理作用, 与生物体的生长发育、代谢及肿瘤形成均有关[1]. *FoxO1*基因广泛表达于成人各个组织器官中, 在胚胎时期主要表达于肌肉组织, 成年后主要表达于脂肪组织. 其在白色脂肪及褐色脂肪组织中含量最丰富, 在肝脏可促进脂肪酸合成, 并在脂肪细胞分

研发前沿

NAFLD作为一种脂代谢异常的疾病, 发病率越来越高, 其可发展为肝硬化、肝癌等. 寻求抑制疾病进展的治疗方法和基础研究成为一个热点. 高分子量脂联素是对NAFLD有益的细胞因子, 围绕他进行的研究正日益深入. 其中, 明确怎么促进他表达是亟待解决的研究问题.

相关报道
Liu等发现脂肪特异的DsbA-L过表达促进了脂联素的多聚化, 在糖尿病模型中对胰岛素抵抗有保护作用. 该研究为大家以后在NAFLD中开展相关研究奠定了基础.

化和转录级联反应中发挥重要作用[2]. 已有研究[2,3]表明*FoxO1*基因与脂联素的表达关系密切. 而高分子量(high molecular weight, HMW)脂联素的表达和合成主要在脂肪细胞中进行, 且受分子伴侣二硫键A氧化还原酶样蛋白(disulfide-bond A oxidoreductase-like protein, DsbA-L)的调控. 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), HMW脂联素作为唯一有益的细胞因子发挥重要作用, 且FoxO1在NAFLD脂代谢中起重要的作用. 阐明*FoxO1*基因对HMW脂联素的作用, 可能对NAFLD及脂肪代谢紊乱性疾病的治疗有一定的理论意义.

本实验采用短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)慢病毒沉默*FoxO1*基因的表达, 在3T3-L1细胞中观察了对DsbA-L和HMW脂联素表达水平的影响, 为阐明FoxO1在NAFLD中的作用提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验材料及试剂: 慢病毒载体质粒使用pll3.7, 购自美国Invitrogen公司; DH5α感受态细胞(9057), T4连接酶(2011), 限制性内切酶*Hpa* Ⅰ(1064)和*Xho* Ⅰ(1094)均购自TAKARA公司, Lipofectamine 2000 Transfection Reagent(11668-019)购自美国Invitrogen公司, 3T3-L1细胞购自南京科佰生物有限公司(3582F); 胎牛血清FBS(C2027050)和DMEM(C12430-062)培养基购自美国invitrogen公司; Polybrene购自SIGMA公司(H9268); 动物总RNA快速提取试剂盒购自上海捷瑞生物工程有限公司; qPCR试剂盒RealMasterMix购自TIANGEN公司; PrimeScript RT Master Mix购自TAKARA公司(RR036A); FoxO1抗体购自CST公司(2880S); GAPDH抗体购自BIOWORLD(AP0063); DsbA-L抗体购自美国Abcam公司(ab92819); HMW脂联素抗体购自美国Bioworld公司(bs-0471R); P-FoxO1购自CST公司(9461S); 二抗Goat anti-Rabbit抗体购自联科公司(GAR0072), shRNA及引物等由Invitrogen公司合成.

1.1.2 主要使用的设备: 超微量高精度分光光度计(Nanodrop ND-2000, 美国Thermo公司); 定量PCR仪(CFX Connect Real-Time System 96孔), 配套使用的分析软件为BIO-RAD CFX Manager; 酶标仪(SPECTRA max Plus 384, Molecular Devices公司); 电泳系统(Mini-Proten Tetra System, Bio-RAD公司); 凝胶成像仪(ChemiDoc XRS+ System, Bio-RAD公司).

1.2 方法

1.2.1 FoxO1-shRNA慢病毒载体构建: 我们用pll3.7慢病毒载体质粒构建FoxO1-shRNA慢病毒载体. 根据FoxO1sequence设计shRNA, 在3'端引入*Xho* Ⅰ酶切位点, 5'端引入*Hpa* Ⅰ酶切位点, 从invitrogen公司合成shRNA片段, 合成序列如表1. 分别用ddH_2O充分溶解合成的DNA片段至100 μmol/L. 各取1 μL正反(F/R)向引物片段, 加入至48 μL退火Buffer中, 充分混匀, 100 ℃水浴5 min, 自然冷却至室温. 载体pll3.7用限制性内切酶*Xho* Ⅰ和*Hpa* Ⅰ37 ℃酶切过夜, 1%琼脂糖电泳, 切取大片段, 琼脂糖凝胶回收试剂盒回收骨架载体片段. 质粒pll3.7酶切回收片段与FOXO1-shRNA退火产物用T4DNA连接酶连接(根据试剂说明书操作), 将连接产物转化DH5a感受态细胞接种在LB平板, 分别挑取6个单菌落接种于含500 μL, 100 μg/mL Ampicillin抗性的LB培养液中, 250 r/min, 37 ℃恒温摇床培养4 h, 进行PCR鉴定. PCR引物序列为: F: 5'-TAGGCTTGGATTTCTATAAG-3', R: 5'-GGAACCCTTAATATAACTTCGT-3'. 挑取鉴定正确的阳性菌测序, 测序引物为U6-S: 5'-CAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGAC-3'.

1.2.2 FoxO1-shRNA慢病毒载体包装: 培养293T细胞, 待细胞生长至70%密度时即可开始转染. 转染前1 h换成无血清培养基, 取10 μg FoxO1-shRNA质粒及3种包装质粒各5 μg用500 μL 无血清培养基稀释, 充分混匀, 制成DNA 稀释液, 再取50 μL Lipofectamine 2000加入到DNA稀释液中, 充分混匀, 室温静置15 min后将转染复合物逐滴加入到含有细胞和培养基的平皿中, 轻柔混匀. 将细胞置于含50 mL/L CO_2的37 ℃培养箱中孵育4-6 h后换液. 转染48 h后观察转染效率并拍照记录; 收集病毒上清; 离心去除细胞碎片及其他杂质; 0.22 μm针式滤头过滤, 得到的慢病毒液即可用于后续细胞感染.

1.2.3 3T3-L1细胞复苏、传代与铺板: 取对数生长期的3T3-L1细胞接种于10 cm培养皿中, 置于

表 1　shRNA-FoxO1序列

名称	序列
NC	F: 5'-TTTCTCCGAACGTGTCACGTTTCAAGAGAACGTGACACGTTCGGAGAATTTTTTC-3'
NC	R: 5'-TCGAGAAAAAATTCTCCGAACGTGTCACGTTCTCTTGAAACGTGACACGTTCGGAGAAA-3'
FoxO1-shRNA-1	F: 5'-TGACTTTGATAACTGGAGTATTCAAGAGATACTCCAGTTATCAAAGTCTTTTTTC-3'
FoxO1-shRNA-1	R: 5'-TCGAGAAAAAAGACTTTGATAACTGGAGTATCTCTTGAATACTCCAGTTATCAAAGTCA-3'
FoxO1-shRNA-2	F: 5'-TGCCCTGGGTCTCACAGCAATTCAAGAGATTGCTGTGAGACCCAGGGCTTTTTTC-3'
FoxO1-shRNA-2	R: 5'-TCGAGAAAAAAGCCCTGGGTCTCACAGCAATCTCTTGAATTGCTGTGAGACCCAGGGCA-3'
FoxO1-shRNA-3	F: 5'-TGGAGAACCTTCTGGATAATTTCAAGAGAATTATCCAGAAGGTTCTCCTTTTTTC-3'
FoxO1-shRNA-3	R: 5'-TCGAGAAAAAAGGAGAACCTTCTGGATAATTCTCTTGAAATTATCCAGAAGGTTCTCCA-3'
FoxO1-shRNA-4	F: 5'-TGAGGATTGAACCAGTATAATTCAAGAGATTATACTGGTTCAATCCTCTTTTTTC-3'
FoxO1-shRNA-4	R: 5'-TCGAGAAAAAAGAGGATTGAACCAGTATAATCTCTTGAATTATACTGGTTCAATCCTCA-3'

F: 上游引物; R: 下游引物.

表 2　基因名称与引物序列

基因名称	引物序列
Mus Actin	上游引物: GGCTGTATTCCCCTCCATCG
Mus Actin	下游引物: CAGTTGGTAACAATGCCATGT
Mus FoxO1	上游引物: CTCATCACCAAGGCCATCGAG
Mus FoxO1	下游引物: CCATGGACGCAGCTCTTCTC

创新盘点

本文发现了在脂肪细胞中沉默FoxO1, 可促进高分子量脂联素的表达. 这可能是一个较新的发现, 对于在脂肪细胞中建立二者的联系有重要意义.

培养箱37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱内培养; 待细胞生长成均匀单层细胞并达90%汇集度时传代, 于37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱内继续培养, 待细胞重新生长至一定密度时进行计数. 计数后, 调整细胞密度按2×10^5 cell/孔细胞接种于6孔板中, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱内培养24 h.

1.2.4 实验分组: 为筛选出最佳FoxO1沉默效果的shRNA, 实验分为CK(空白3T3-L1细胞组)、NC(3T3-L1感染干扰病毒对照组)、shRNA-1(3T3-L1感染干扰病毒FoxO1-shRNA-1组)、shRNA-2(3T3-L1感染干扰病毒FoxO1-shRNA-2组)、shRNA-3(3T3-L1感染干扰病毒FoxO1-shRNA-3组)、shRNA-4(3T3-L1感染干扰病毒FoxO1-shRNA-4组).

1.2.5 FoxO1-shRNA慢病毒感染3T3-L1细胞: DMEM完全培养基+终浓度8 μg/ml Polybrene进行病毒感染前换液, 换液后按NC组、shRNA-1组、shRNA-2组、shRNA-3组、shRNA-4组每孔各自加入500 μL病毒上清液, 轻柔混匀, CK组不做处理, 再将全部细胞置于含50 mL/L CO_2的37 ℃培养箱中继续孵育24 h后换液, 48 h后拍照记录.

1.2.6 qPCR筛选FoxO1-shRNA感染3T3-L1后*FoxO1*基因的表达: TRIzol法提取3T3-L1细胞总RNA, 详细操作严格按照说明书进行. 通过Nanodrop ND-2000鉴定RNA的浓度及纯度. 按RNA 1 μg, 5×PrimeScript RT Master Mix 4 μL, RNase-free H_2O 15 μL配置后混匀, 37 ℃干浴15 min; 85 ℃干浴5 s终止反应; cDNA置于-20 ℃保存. 引物序列采用Primer 5.0软件设计(表2), 按顺序加入96孔PCR板中, 设置污染质控、阴性对照. qPCR反应体系包括: 2×SuperReal PreMix Plus 10 μL、Forward Primer(10 μmol/L)0.5 μL、Reverse Primer (10 μmol/L)0.5 μL、RNase-free H_2O 4 μL、cDNA模板5 μL. 反应条件: 95 ℃预变性15 min; 95 ℃ 10 s, 60 ℃ 35 s, 40个循环. CFX Connect Real-Time System进行定量PCR. 采用△△Ct 计算各组基因相对表达量.

1.2.7 Western blot筛选FoxO1-shRNA感染3T3-L1后FoxO1蛋白的表达: 3T3-L1细胞感染48 h后提取细胞总蛋白, BCA法蛋白定量, 根据标准曲线计算样品的蛋白浓度. 取300 μg蛋白进行10%SDS-PAGE凝胶电泳, 电泳结束后转移蛋白至PVDF膜, 将PVDF膜浸入含5%脱脂奶粉的封闭液中, 置摇床上缓慢摇动, 室温封闭过夜后加入一抗, 室温孵育2 h; 浸于1×TBST缓冲液中, 于摇床上洗涤3次后加入二

应用要点

FoxO1信号通路与DsbA-L和HMW脂联素的表达调节均有关, 这可能为今后治疗NAFLD及脂肪代谢障碍相关疾病的奠定部分理论基础.

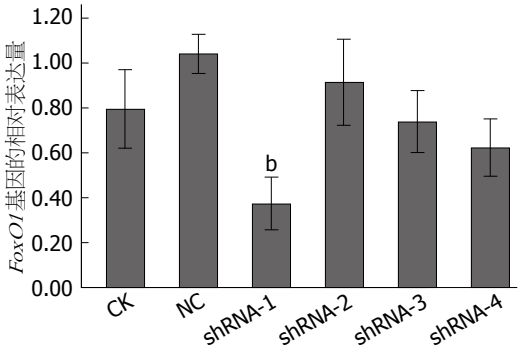


图 1 不同组别*FoxO1*基因表达柱状图. $^{b}P<0.01$ *vs* NC对照组.

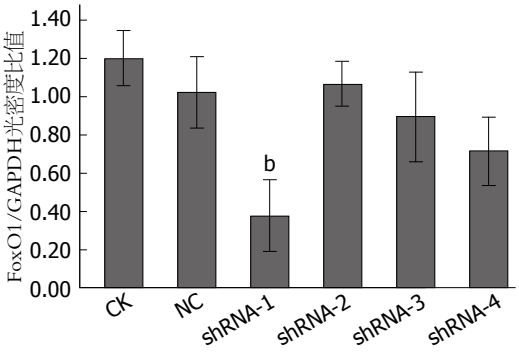


图 3 各组FoxO1/GAPDH光密度比值柱状图. $^{b}P<0.01$ *vs* NC对照组.

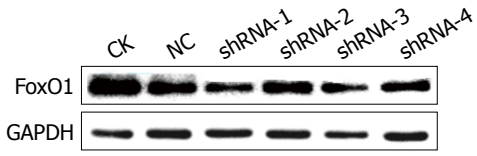


图 2 Western bolt检测各组FoxO1蛋白表达情况.

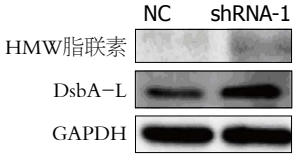


图 4 shRNA-FoxO1对DsbA-L和HMW脂联素表达的影响.

抗, 于室温摇床上孵育1 h; 将PVDF膜浸于1×TBST缓冲液中, 于摇床上洗涤3次后置于保鲜膜上, 取适量ECL试剂盒中等体积的A液和B液混合, 混匀后加在膜的表面, 移入ChemiDoc XRS+System凝胶成像分析仪中, 化学光敏模式曝光显影. QUANTITY One4.5.0分析软件定量分析各组FoxO1及内参蛋白GAPDH的OD值, 以相对积分光密度OD值进行比较, 每组实验重复3次.

1.2.8 Western blot检测FoxO1-shRNA感染3T3-L1后DsbA-L、HMW脂联素的表达: 根据筛选出最佳的FoxO1-shRNA慢病毒, 感染3T3-L1细胞, Western blot检测3T3-L1 细胞中DsbA-L和HMW脂联素的表达情况. 具体操作同前一步骤.

统计学处理 用SPSS13.0进行统计分析, 数据以mean±SD表示, 组间差异用*t*检验分析, $P<0.05$认为有统计学差异.

2 结果

2.1 qPCR检测各组*FoxO1*基因表达情况 CK、NC、shRNA-1、shRNA-2、shRNA-3和shRNA-4组基因的相对表达量分别为0.79±0.07、1.04±0.04、0.37±0.05、0.92±0.08、0.74±0.06和0.62±0.05. shRNA-1组的*FoxO1*基因的相对表达量较其他各组明显降低, 对*FoxO1*基因的抑制超过60%, 与其他各组相比均$P<0.001$(图1).

2.2 Western blot法检测各组FoxO1蛋白表达情况 CK、NC、shRNA-1、shRNA-2、shRNA-3和shRNA-4组与GAPDH的光密度比值分别是1.20±0.06、1.02±0.08、0.38±0.08、1.07±0.05、0.90±0.09和0.72±0.07, 其中shRNA-1与其余各组相比, 均$P<0.01$, 其敲低效率可达到60%以上, 故选择shRNA-1完成后续实验(图2, 3).

2.3 shRNA-FoxO1对DsbA-L和HMW脂联素表达的影响 *DsbA-L*和HMW脂联素是已知的受*FoxO1*调控的下游基因, 本实验通过检测sh-FoxO1对DsbA-L和HMW表达活性的影响, 来确定shRNA-FoxO1的生物学活性. 参照前面实验的结果, 加入shRNA-1病毒液48 h后, 裂解细胞, 取上清检测DsbA-L和HMW脂联素的活性. 结果与NC组比较, DsbA-L和HMW的表达水平明显升高, DsbA-L/GAPDH光密度比值, NC与shRNA-1组分别是0.28±0.06和0.53±0.07(P = 0.009), HMW脂联素/GAPDH光密度比值, NC与shRNA-1组分别是0.11±0.03、0.05±0.02(P = 0.043)(图4, 5).

3 讨论

随着生活水平不断提高, 我国NAFLD的发病率呈逐年上升的趋势. 研究[4-6]表明, NAFLD患者极易发生高脂血症、糖尿病、高血压、冠心病、脑卒中等, 严重威胁到人民的身体健康. 然而, NAFLD的发病机制至今仍未完全阐明.

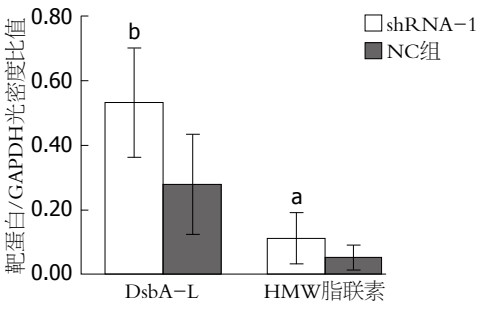


图 5　shRNA-FoxO1对DsbA-L和HMW脂联素表达光密度比值柱状图. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* NC组.

脂联素作为脂肪组织分泌的一种主要脂肪因子, 与非酒精性脂肪肝的发病有很重要的关系. 其通过在肝脏和肌肉细胞中激活AMPK通路和以及激活PPARα抑制肝脏脂肪合成, 增加脂肪酸氧化分解[7,8], 并且其主要抑制炎症因子TNF-α减轻肝脏炎症[9,10], 还可通过抑制Kupffer细胞而减少肝星状细胞活化, 改善肝纤维化[11-14]. 脂联素在血液循环中至少以3种复合物的形式存在, 包括三聚物、六聚物和包含18-36个单体的HMW形式[15]. 研究[16]表明, 发挥脂联素生物学作用并不在于总的脂联素水平, 而在于HMW形式所占总脂联素的比例多少. 脂联素的多聚化与DsbA-L关系又是密切相关的. DsbA-L是近年来发现的一个新的伴侣分子, 在不同的组织中均有所表达, 如肝脏、肾脏、胰腺、心脏, 但是在脂肪组织中表达量最高(脂联素也从这里被合成和分泌)[17]. 在3T3-L1脂肪细胞中, 用RNAi抑制DsbA-L后, 不仅减少了脂联素的分泌, 也减少了脂联素, 特别是HMW脂联素在细胞内的表达; 而用腺病毒载体过表达DsbA-L后增加了脂联素的细胞内水平和他的分泌, 这说明了在脂肪细胞中DsbA-L是一个脂联素复合物生成和分泌的重要组件[18].

FoxO1属于Fox转录因子家族, 是胰岛素信号通路磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路的下游因子. FoxO1广泛表达于胰岛素作用的靶器官(如胰腺、肝脏、骨骼肌、脂肪组织), 并且通过其乙酰化水平的不同发挥不同的能量调节作用[19,20].

FoxO1不仅能够抑制前脂肪细胞系的分化[21], 同时还能够上调脂肪细胞中抵抗素的基因表达从而抑制脂肪细胞的分化成熟[22]. 沉默信息调节因子1(SIRT1)和沉默信息调节因子2(SIRT2)这2种NAD依赖的去乙酰化酶, 可将FoxO1去乙酰化并促进其从细胞核内转运到细胞质失去其生物活性, 即为P-FoxO1, 这一过程会调节一些细胞因子的表达水平[23,24], 从而影响脂肪细胞的分化. HMW脂联素是体内对NAFLD唯一有益的细胞因子, 但并不知道其表达是否与FoxO1有关. 理清FoxO1和脂联素的关系, 是明确FoxO1作用机制的一个重要方向, 同时也为研究治疗NAFLD及相关代谢性疾病提供帮助.

本实验采用的shRNA是根据siRNA 靶序列, 构建了的靶向FoxO1的siRNA慢病毒载体, 其转录产物可在细胞内形成一个具有反向重复序列的茎环结构的发夹样RNA, 该RNA随后被加工成siRNA, 可通过降解FoxO1的mRNA阻断*FoxO1*基因表达的目的, 其干扰效果等同于siRNA, 而且能够解决siRNA干扰时间短的缺点. 最终qPCR及Western blot法证实, 实验中所选取的4条shRNA均能有效抑制*FoxO1*基因的表达, 最好的一条抑制率达到60%以上.

已有研究[25]表明, 用Akt特异性阻断剂AKTi VIII来处理3T3-L1细胞后, 可同时阻断Akt和FoxO1的磷酸化, 并同时伴随着DsbA-L和脂联素表达的增加. 从而说明Akt/FoxO1信号通路与DsbA-L和脂联素的表达调节均有关. 本实验进一步证明, 在3T3-L1脂肪细胞中采用shRNA直接沉默*FoxO1*基因, 结果导致FoxO1表达的减少, 同时伴随着DsbA-L和HMW脂联素表达的增加, 由此证明了FoxO1信号通路与DsbA-L和HMW脂联素的表达调节均有关, 这可能为今后治疗NAFLD及脂肪代谢障碍相关疾病的奠定部分理论基础.

4　参考文献

1　Daitoku H, Fukamizu A. FOXO transcription factors in the regulatory networks of longevity. *J Biochem* 2007; 141: 769-774 [PMID: 17569704 DOI: 10.1093/jb/mvm104]
2　Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, Biggs WH, Arden KC, Accili D. The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation. *Dev Cell* 2003; 4: 119-129 [PMID: 12530968]
3　Nakae J, Cao Y, Oki M, Orba Y, Sawa H, Kiyonari H, Iskandar K, Suga K, Lombes M, Hayashi Y. Forkhead transcription factor FoxO1 in adipose tissue regulates energy storage and expenditure. *Diabetes* 2008; 57: 563-576 [PMID: 18162510 DOI: 10.2337/db07-0698]
4　Süsleyici-Duman B, Zengin K, Kayhan FE, Koldemir M, Dağıstanlı FK, Cağatay P, Oztürk M,

同行评价
文章题目清晰, 说明了研究的主要问题. 文笔简练、引言详实、实验方法先进. 对照设计合理、统计方法恰当. 结果可靠, 讨论条理清晰, 具有一定的科学性. 参考文献引用较新, 恰当并充分.

Taşkın M. FTO mRNA expression in extremely obese and type 2 diabetic human omental and subcutaneous adipose tissues. *Obes Surg* 2011; 21: 1766-1773 [PMID: 21598006 DOI: 10.1007/s11695-011-0446-6]

5 Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, Farzadfar F, Stevens GA, Lim SS, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5·4 million participants. *Lancet* 2011; 377: 568-577 [PMID: 21295844 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62036-3]

6 Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5: 782-794 [PMID: 27617201 DOI: 10.1016/j.molmet.2016.06.003]

7 Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueta Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, Kadowaki T. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007; 6: 55-68 [PMID: 17618856 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.06.003]

8 You M, Considine RV, Leone TC, Kelly DP, Crabb DW. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology* 2005; 42: 568-577 [PMID: 16108051 DOI: 10.1002/hep.20821]

9 Zhou M, Xu A, Tam PK, Lam KS, Chan L, Hoo RL, Liu J, Chow KH, Wang Y. Mitochondrial dysfunction contributes to the increased vulnerabilities of adiponectin knockout mice to liver injury. *Hepatology* 2008; 48: 1087-1096 [PMID: 18698578 DOI: 10.1002/hep.22444]

10 Thakur V, Pritchard MT, McMullen MR, Nagy LE. Adiponectin normalizes LPS-stimulated TNF-alpha production by rat Kupffer cells after chronic ethanol feeding. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G998-1007 [PMID: 16410364 DOI: 10.1152/ajpgi.00553.2005]

11 Park PH, Thakur V, Pritchard MT, McMullen MR, Nagy LE. Regulation of Kupffer cell activity during chronic ethanol exposure: role of adiponectin. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S30-S33 [PMID: 16958668 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04580.x]

12 Abenavoli L, Peta V. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9: 134-140 [PMID: 25514909]

13 Kumar R, Prakash S, Chhabra S, Singla V, Madan K, Gupta SD, Panda SK, Khanal S, Acharya SK. Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & amp; oxidative stress with insulin resistance & amp; non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Med Res* 2012; 136: 229-236 [PMID: 22960889]

14 Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 412-421 [PMID: 18081738 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03586.x]

15 Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications fpr metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-9085 [PMID: 12496257 DOI: 10.1074/jbc.M207198200]

16 Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-40363 [PMID: 12878598 DOI: 10.1074/jbc.M300365200]

17 Ladner JE, Parsons JF, Rife CL, Gilliland GL, Armstrong RN. Parallel evolutionary pathways for glutathione transferases: structure and mechanism of the mitochondrial class kappa enzyme rGSTK1-1. *Biochemistry* 2004; 43: 352-361 [PMID: 14717589 DOI: 10.1021/bi035832z]

18 Liu M, Xiang R, Wilk SA, Zhang N, Sloane LB, Azarnoush K, Zhou L, Chen H, Xiang G, Walter CA, Austad SN, Musi N, DeFronzo RA, Asmis R, Scherer PE, Dong LQ, Liu F. Fat-specific DsbA-L overexpression promotes adiponectin multimerization and protects mice from diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2012; 61: 2776-2786 [PMID: 22807031 DOI: 10.2337/db12-0169]

19 Zhou X, Zeng XY, Wang H, Li S, Jo E, Xue CC, Tan M, Molero JC, Ye JM. Hepatic FoxO1 acetylation is involved in oleanolic acid-induced memory of glycemic control: novel findings from Study 2. *PLoS One* 2014; 9: e107231 [PMID: 25222566 DOI: 10.1371/journal.pone.0107231]

20 Susanti VY, Sasaki T, Yokota-Hashimoto H, Matsui S, Lee YS, Kikuchi O, Shimpuku M, Kim HJ, Kobayashi M, Kitamura T. Sirt1 rescues the obesity induced by insulin-resistant constitutively-nuclear FoxO1 in POMC neurons of male mice. *Obesity* (Silver Spring) 2014; 22: 2115-2119 [PMID: 25044690 DOI: 10.1002/oby.20838]

21 Pang WJ, Yu TY, Bai L, Yang YJ, Yang GS. Tissue expression of porcine FoxO1 and its negative regulation during primary preadipocyte differentiation. *Mol Biol Rep* 2009; 36: 165-176 [PMID: 18293098 DOI: 10.1007/s11033-007-9163-6]

22 Liu CW, Yang SY, Lin CK, Liu HS, Ho LT, Wu LY, Lee MJ, Ku HC, Chang HH, Huang RN, Kao YH. The forkhead transcription factor FOXO1 stimulates the expression of the adipocyte resistin gene. *Gen Comp Endocrinol* 2014; 196: 41-51 [PMID: 24291305 DOI: 10.1016/j.ygcen.2013.11.018]

23 Jing E, Gesta S, Kahn CR. SIRT2 regulates adipocyte differentiation through FoxO1 acetylation/deacetylation. *Cell Metab* 2007; 6: 105-114 [PMID: 17681146 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.07.003]

24 Liu X, Liu G, Tan X, Zhao H, Cheng H, Wan F, Wu N, Song E. Gene expression profiling of SIRT1, FoxO1, and PPARγ in backfat tissues and

subcutaneous adipocytes of Lilu bulls. *Meat Sci* 2014; 96: 704-711 [PMID: 24200561 DOI: 10.1016/j.meatsci.2013.09.019]

25 Wang A, Liu M, Liu X, Dong LQ, Glickman RD, Slaga TJ, Zhou Z, Liu F. Up-regulation of adiponectin by resveratrol: the essential roles of the Akt/FOXO1 and AMP-activated protein kinase signaling pathways and DsbA-L. *J Biol Chem* 2011; 286: 60-66 [PMID: 20980258 DOI: 10.1074/jbc.M110.188144]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.64

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 64-70
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

广西人群TGF-β1 rs1800469基因多态性与肝癌易感性的Meta分析

马晓聪, 郑景辉, 唐友明, 荣 震, 黎军宏, 张因彪, 郑韦平

背景资料
肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在全球所有癌症死亡率位列第3位, 广西壮族自治区是中国HCC患病率及死亡率较高的地区, 其病因与发病机制尚不明确, 目前认为乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒、饮酒、黄曲霉素、环境因素与HCC密切相关. 此外, 遗传因素和HCC易感性之间有密切的关系, 寻找广西人群HCC相关的遗传位点对当地肝癌的防治具有重要意义.

马晓聪, 张因彪, 广西中医药大学 广西壮族自治区南宁市 530001

郑景辉, 唐友明, 广西中医药大学附属瑞康医院 广西壮族自治区南宁市 530011

荣震, 黎军宏, 郑韦平, 广西中医药大学第一附属医院 广西壮族自治区南宁市 530023

马晓聪, 医师, 主要从事循证中医药的相关研究.

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划基金资助项目, No. 桂科攻-1598013-5.

作者贡献分布: 此课题由唐友明与郑景辉设计; 研究过程及数据分析由荣震、马晓聪、黎军宏、张因彪及郑韦平操作完成; 本论文写作由马晓聪完成; 唐友明审校.

通讯作者: 唐友明, 教授, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科.
tang530011@163.com
电话: 0771-2188088

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-10-25
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2017-01-08

同行评议者
丁惠国, 教授, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科; 刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心; 肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

Association between TGF-β1 rs1800469 polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese Guangxi populations: A meta-analysis

Xiao-Cong Ma, Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Zhen Rong, Jun-Hong Li, Yin-Biao Zhang, Wei-Ping Zheng

Xiao-Cong Ma, Yin-Biao Zhang, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Rui Kang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zhen Rong, Jun-Hong Li, Wei-Ping Zheng, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Science Research and Technology Development Program of Guangxi, No. 1598013-5.

Correspondence to: You-Ming Tang, Professor, Department of Gastroenterology, Rui Kang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, 10 Huadong Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. tang530011@163.com

Received: 2016-08-30
Revised: 2016-10-25
Accepted: 2016-11-14
Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To systematically evaluate the association between the transforming growth factor-β1 (TGF-β1) rs1800469 (C-509T) polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese Guangxi populations.

METHODS

An electronic search of PubMed, EMBASE, CNKI, Weipu, and Wanfang database for relevant articles was conducted. The difference of TGF-β1 rs1800469 (C-509T) genotypes (T *vs* C, TT *vs* CC, TC *vs* CC, TT+TC *vs* CC, and TT *vs* TC+CC) between cases and controls was analyzed through meta-analysis.

RESULTS

A total of six studies involving 2202 cases and 2382 controls were finally included. There was evidence of association between TGF-β1 rs1800469 (C-509T) polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in Guangxi populations (TC *vs* CC: OR = 1.18; 95%CI: 1.03-1.36, *P* = 0.02).

CONCLUSION

Our meta-analysis suggested that the TGF-β1 rs1800469 (C-509T) polymorphism is more likely to be associated with hepatocellular carcinoma risk in Guangxi populations, and TGF-β1 rs1800469 (C-509T) TC genotype increases the susceptibility to hepatocellular carcinoma in Guangxi populations.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Transforming growth factor-β1; Polymorphism; Guangxi Chinese population; Meta-analysis

Ma XC, Zheng JH, Tang YM, Rong Z, Li JH, Zhang YB, Zheng WP. Association between TGF-β1 rs1800469 polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Guangxi Chinese populations: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 64-70 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/64.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.64

摘要

目的

系统评价广西人群转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1) rs1800469(C-509T)基因多态性与肝癌易感性之间的关系.

方法

全面检索PubMed、EMBASE、CNKI、VIP及万方数据库, 搜集关于广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与肝癌易感性相关性的研究. 对TGF-β1 rs1800469(C-509T)各基因型比较模型(T *vs* C、TT *vs* CC、TC *vs* CC、TT+TC *vs* CC、TT *vs* TC+CC)在病例组及对照组的分布情况进行定量综合分析.

结果

共纳入6篇文献, 共有2202例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者和2382例健康对照. Meta分析结果显示, 广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与肝癌易感性之间具有相关性(TC *vs* CC: OR = 1.18; 95%CI: 1.03-1.36, *P* = 0.02).

结论

广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与肝癌易感性之间具有相关性, 基因型TC增加广西人群罹患HCC的风险.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 转化生长因子β1; 基因多态性; 广西人群; Meta分析

核心提要: 目前, 有多项研究报道了广西人群TGF-β1 rs1800469基因多态性与肝癌易感性的关系, 但是他们的研究结果不相一致, 本研究旨在采用Meta分析的方法对相关文献进行系统评价, 以明确广西人群TGF-β1 rs1800469多态性与肝癌易感性的关系.

马晓聪, 郑景辉, 唐友明, 荣震, 黎军宏, 张因彪, 郑韦平. 广西人群TGF-β1 rs1800469基因多态性与肝癌易感性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 64-70 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/64.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.64

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在全球所有癌症发病率中位居第6位同时死亡率位列第3位, 且全球HCC的发病率仍在增加[1-3]. 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒、饮酒、黄曲霉素、地理分布、环境风险和一些遗传基因等几个重要的危险因素已被证实为HCC的高发因素[4,5]. 遗传和HCC之间的关联已被证实为HCC的分子发病机制. 一些基因的突变已被证明增加HCC患病的风险, 如COX-2、LAPTM4B、ERCC1、转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)[6-9]. TGF-β是一种多功能细胞因子, 其作用包括多种细胞正常生长的调控、血管生成的调控、免疫抑制及肿瘤的发展, TGF-β家族由三种亚型构成TGF-β1、TGF-β2和TGF-β3[10,11]. TGF-β1基因位于19q13.2上, 由7个外显子和6个内含子. 目前, 已发现该基因有十多个突变点, 与疾病密切相关的有7个, rs1800469(C-509T)作为其中一个重要突变点. TGF-β1参与慢性肝病的炎症变化、纤维化、

研发前沿

转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, *TGF-β1*)基因作为TGF-β家族的一种亚型, 位于19q13.2上, 由7个外显子和6个内含子. 目前, 已发现该基因有7个突变点与疾病密切相关, rs1800469(C-509T)作为其中一个重要突变点被报道和癌症的易感性有关, 其中包括HCC, 有关广西人群不同研究的结果尚存在差异.

相关报道

张慧、李敏惠和谭晶等对TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与癌症的关系曾进行Meta分析, 但大部分是针对胃癌、结直肠癌、IgA肾病等, 针对HCC高发病地区的较少.

创新盘点

目前关于广西壮族自治区肝癌高发地区TGF-β1 rs1800469(C-509T)多态性与HCC易感性的单个研究结果不尽一致, 且相关Meta分析鲜有报道, 且存在纳入文献较少, 纳入基因不全面的缺点. 本文广泛搜集相关文献, 更加全面准确的评价广西壮族自治区人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)多态性与HCC的易感性之间的关系.

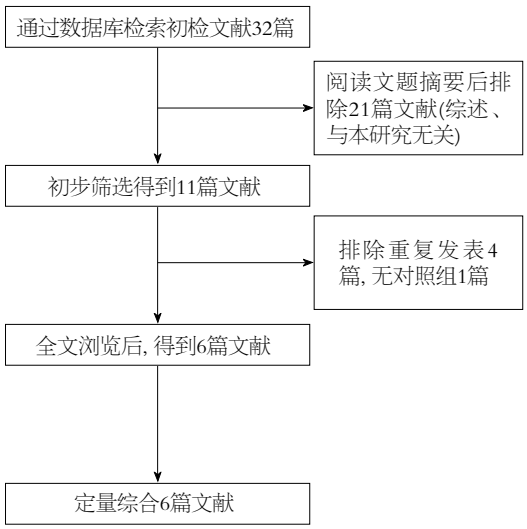


图 1　文献筛选流程.

肝硬化及HCC等各个环节的调控[12]. 广西壮族自治区是中国HCC患病率及死亡率较高的自治区之一[13]. 近年来, 大量研究[14-19]报道广西壮族自治区TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC易感性之间的关系, 但是研究结果不相一致. 张慧[20]、李敏惠等[21]和谭静等[22]对TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与癌症的关系曾进行Meta分析, 但大部分是针对胃癌、结直肠癌、IgA肾病等, 针对HCC高发病地区的较少. 因此, 本研究采用Meta分析的方法对目前相关研究进行合并分析, 以期得到广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC易感性之间更为可靠的结论.

1 材料和方法

1.1 材料 以“广西”、“肝癌”、“TGF-β1”、“rs1800469”、“C-509T”、“多态性”等为主题词检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方等数据库; 以“guang xi”、“hepatocellular cancer”、“liver cancer”、“hepatoma”、“TGF-β1”、“rs1800469”、“C-509T”、“mutation”、“polymorphism”等为主题词检索PubMed、EMASE等数据库, 所有文献检索从各数据库建库到2016-7-30.

1.2 方法

1.2.1 文献纳入: (1)文献探讨了广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC易感性之间的关系; (2)研究对象为人类的临床对照研究; (3)文献中数据完整, 能够完整提取病例组与对照组TGF-β1 rs1800469(C-509T)各基因型的分布频数, 可供计算比值比(odds ratio, OR)和95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI).

1.2.2 排除标准: (1)文献未探讨TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与广西人群HCC易感性之间的关联; (2)综述、摘要、其他类似Meta分析; (3)非病例对照研究; (4)文献数据不能完整; (5)对于重复发表、不同数据库重复收录情况, 选用近期发表和数据完整的文献.

1.2.3 数据资料提取: 由两位评价员独立对文献数据资料提取, 意见不一致由第3位评价员协助解决. 资料提取内容包括: 纳入文献第一作者、文献发表年份、各文献病例组和对照组的样本量、各病例组和对照组的基因型分布频数及对照组Hardy-Weinberg平衡检验值.

统计学处理 采用StataSE12.0进行发表偏倚性评估. 首先对各纳入研究中对照组基因型分布进行H-W遗传平衡检验, 计算各组的χ^2值, 以P<0.05为不符合H-W遗传平衡[23]; 采用Q检验和I^2检验评估各项研究之间的异质性[24], 若PQ>0.10且I^2<50%, 表明各项研究之间不存在异质性, 用固定效应模型进行数据合并分析[25]; 反之则使用随机效应模型[26]; Meta分析结果的敏感性分析采用依次剔除单个研究, 重新合并效应量, 再判断结果的可靠性; 发表偏倚性采用Begg检验、Egger检验量化检测, 若P<0.05为存在发表偏倚性[27,28]; 采用RevMan5.2对资料进行定量综合分析并绘制森林图, 定量合成各项研究的OR及95%CI, 并对合并OR值进行Z检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况 初检文献共计32篇, 其中中国知网14篇、万方数据库7篇、维普数据库0篇、PubMed数据库6篇、EMBASE数据库4篇. 经过查阅摘要及全文后, 初步纳入文献11篇, 对文献进一步阅读, 排除中英文重复发表2篇, 无对照组1篇, 与作者硕士论文重复2篇, 共计纳入研究6篇[14-19], 其中中文文献4篇, 外文文献2篇, 包括2202例HCC患者和2382例对照者. 文献筛选流程如图1, 纳入研究的基本特征如表1.

2.2 Meta分析结果 本研究分析了T *vs* C、TT *vs* CC、TC *vs* CC、TT+TC *vs* CC、TT *vs* TC+CC等基因模型与广西人群HCC易感性

表 1　纳入文献基本特征 (*n*)

纳入研究	样本量(病例组/对照组)	病例组					对照组					HWE(*P*值)
		TT	TC	CC	T	C	TT	TC	CC	T	C	
Wan等[14]2015	214/214	101	88	25	290	138	72	97	45	241	187	0.249
Yang等[15]2012	772/852	109	360	303	578	966	118	384	350	620	1084	0.440
杨艳等[16]2011	608/612	87	285	236	459	757	84	277	251	445	779	0.587
秦佳宁[17]2009	392/475	147	197	48	491	293	201	213	61	615	335	0.697
覃玲等[18]2012	114/114	54	49	11	157	71	51	45	18	147	81	0.139
韦忠恒等[19]2012	102/102	26	57	19	109	95	16	53	41	85	135	0.865

TT: TT(纯合子)基因型; TC: TC(杂合子)基因型; CC: CC(纯合子)基因型; T: T等位基因; C: C等位基因. HWE: Hardy-Weinberg平衡检验.

表 2　TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与广西人群HCC易感性Meta分析结果 (*n* = 6)

基因模型	合并模型	OR(95%CI)	*P*值(*Z*检验)
T *vs* C	随机效应模型	1.18(0.98-1.42)	0.07
TT *vs* CC	随机效应模型	1.43(1.01-2.02)	0.05
TC *vs* CC	固定效应模型	1.18(1.03-1.36)	0.02
TT+TC *vs* CC	随机效应模型	1.47(1.04-2.09)	0.17
TT *vs* TC+CC	随机效应模型	1.12(0.86-1.46)	0.41

TT: TT(纯合子)基因型; TC: TC(杂合子)基因型; CC: CC(纯合子)基因型; T: T等位基因; C: C等位基因.

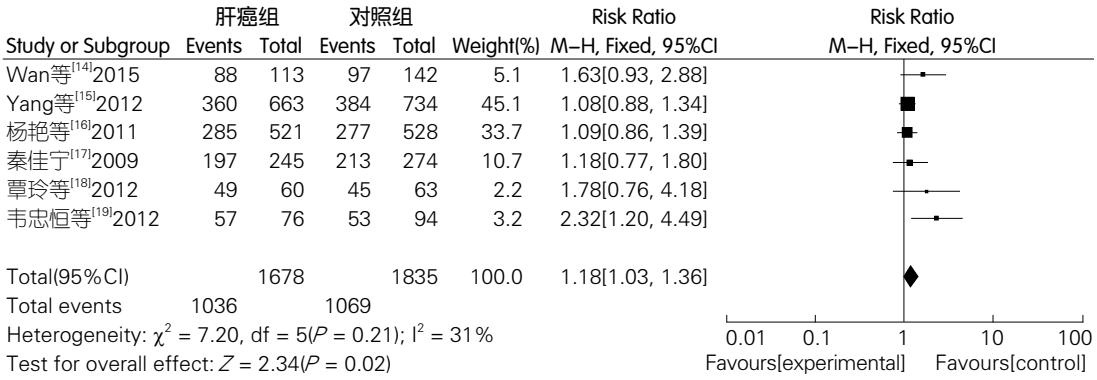


图 2　TC *vs* CC的Meta分析森林图. TT: TT(纯合子)基因型; CC: CC(纯合子)基因型.

的关系, 分析结果所示: TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与广西人群HCC易感性具有相关性(TC *vs* CC: OR = 1.18; 95%CI: 1.03-1.36, *P* = 0.02)(表2, 图2).

2.3 敏感性分析　为评估研究结果的可靠性, 对本次Meta分析进行敏感性分析, 结果发现本次Meta分析结果不稳定: 在TC *vs* CC的比较模型中, Wan等[14]、韦忠恒等[19]的研究对合并效应量有影响, 依次剔除Wan等[14]、韦忠恒等[19]的研究后, 合并OR值由1.18(95%CI: 1.03-1.36, *P* = 0.02)分别变为1.16(95%CI: 1.00-1.33, *P* = 0.05)、1.14(95%CI: 0.99-1.32, *P* = 0.07); 在T *vs* C的比较模型中, 秦佳宁[17]的研究对合并效应量有影响, 剔除秦佳宁[17]的研究后, 合并OR值由1.18(95%CI: 0.98-1.42, *P* = 0.07)变为1.26(95%CI: 1.12-1.56, *P* = 0.03); 在TT *vs* CC的比较模型中, 秦佳宁[17]的研究对合并效应量有影响, 剔除秦佳宁[17]的研究后, 合并OR值由1.43(95%CI: 1.01-2.02, *P* = 0.05)变为1.60(95%CI: 1.06-2.42, *P* = 0.03); 而在TT+TC *vs* CC的比较模型中, 杨艳等[16]的研究对合并效应量有影响, 剔除杨艳[16]的研究后, 合并

■应用要点

本研究采用Meta分析的方法综合评价广西壮族自治区人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)多态性与HCC易感性, 发现TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与肝癌易感性之间具有相关性, 基因型TC增加广西人群罹患HCC的风险.

名词解释
TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与肝癌: 目前认为*TGF-β1*基因位于19q13.2上, 由7个外显子和6个内含子. 目前, 已发现该基因有十多个突变点, 与疾病密切其中rs1800469(C-509T)作为其中一个重要突变点, 该位点-C/T基因型被报道与HCC的易感性相关联.

表 3 Begg漏斗图及Egger线性回归偏倚性检测结果 (n = 6)

基因模型	Begg	Egger
T *vs* C	0.452	0.077
TT *vs* CC	0.707	0.056
TC *vs* CC	0.060	0.005
TT+TC *vs* CC	0.091	0.127
TT *vs* TC+CC	1.000	0.672

TT: TT(纯合子)基因型; TC: TC(杂合子)基因型; CC: CC(纯合子)基因型; T: T等位基因; C: C等位基因.

OR值由1.28(95%CI: 0.90-1.83, P = 0.17)变为1.47(95%CI: 1.04-2.09, P = 0.03).

2.4 发表偏倚性分析 为评估纳入文献发表的偏倚性, 本研究采用Begg漏斗图及Egger线性回归分析(未将图形纳入本研究中)(表3), 结果表明在TC *vs* CC的比较模型中, 其Egger线性回归P<0.05, 表明纳入文献存在一定的偏倚性, 其余比较模型Begg漏斗图及Egger线性回归分析均P>0.05.

3 讨论

HCC的发生涉及多种因素、多环节的复杂病病理过程, 其中部分细胞因子在肝癌的发病中发挥重要作用[29]. TGF-β1作为细胞生长、分化的重要调控细胞因子, 他的异常表达与大量实体肿瘤如HCC、肺癌、结肠癌等相关[30-33]. 而rs1800469(C-509T)作为*TGF-β1*基因一个重要突变点与HCC的发病也有密切相关, Qi等[34]对中国汉族人群*TGF-β1*基因与HCC的研究中表明, 对于rs1800469(C-509T)这一突变点而言, 与携带TT基因型的人群比较, 携带CC基因型的人群有较高的患HCC趋势.

近年来多项研究报道了广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC易感性之间的相关性. Wan等[14]、韦忠恒等[19]通过对HCC患者和健康对照人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)位点基因多态性, 结果表明TGF-β1 rs1800469(C-509T)位点增加HCC的患病风险. 而秦佳宁等[17]、杨艳等[16]研究发现, *TGF-β1*基因rs1800469(C-509T)位点多态性与患HCC风险无明显关联性. 因此本研究采用Meta分析方法定量综合分析, 以期得到更为可靠的结论.

本研究分析了广西人群人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC的易感性, 共纳入6篇文献, 其中4篇中文, 2篇外文, 包括2202例HCC患者和2382例对照者. Meta分析结果显示, 携带TC基因型患HCC的危险性是携带CC基因型的1.18倍(OR = 1.18, 95%CI: 1.03-1.36, P = 0.02). Meta分析结果表明, 广西人群人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC的发病具有相关性, 携带TC基因型患HCC的风险较高, 提示可将TGF-β1 rs1800469(C-509T)作为HCC易感基因位点, 可以作为HCC的早期诊断的参考.

本次Meta分析尚存在一定的不足, 首先在进行基因模型比较时, 存在一定的异质性, 而在敏感性分析时发现, 部分基因模型比较中合并OR值不稳定, 在一定程度上影响了本研究结果的可靠性; 其次, 由于广西人群癌症的高发病率, 而且广西以壮族聚居人群为多, 本研究纳入的文献多是关于广西人群的研究, 纳入文献中没有对民族进行限定, 由于不同民族具有不同的遗传背景, 这在一定程度上对本研究结果造成局限性; 再次, 本研究纳入文献数量及样本含量均较少; 最后, 本研究未考虑的基因与基因以及基因与环境的交互作用的影响.

总之, 本研究发现TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC易感性之间具有相关性, 由于目前存在的局限性, 仍需要开展大量的、多中心的、同质性较好的病例对照研究, 将大量的研究结果纳入Meta分析中, 对广西人群人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC发病风险做出更加合理、可靠的结论.

4 参考文献

1 Kirk GD, Bah E, Montesano R. Molecular epidemiology of human liver cancer: insights into etiology, pathogenesis and prevention from The Gambia, West Africa. *Carcinogenesis* 2006; 27: 2070-2082 [PMID: 16679307 DOI: 10.1093/carcin/bgl060]

2 Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett* 2009; 286: 9-14 [PMID: 19091458 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.10.040]
3 Villanueva A, Forns X, Llovet JM. Molecular epidemiology in HCV-related hepatocellular carcinoma: first steps. *J Hepatol* 2012; 57: 213-214 [PMID: 22282033 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.002]
4 Srivatanakul P, Sriplung H, Deerasamee S. Epidemiology of liver cancer: an overview. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5: 118-125 [PMID: 15244512]
5 Hussain SP, Schwank J, Staib F, Wang XW, Harris CC. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene* 2007; 26: 2166-2176 [PMID: 17401425 DOI: 10.1038/sj.onc.1210279]
6 He JH, Li YM, Zhang QB, Ren ZJ, Li X, Zhou WC, Zhang H, Meng WB, He WT. Cyclooxygenase-2 promoter polymorphism -899G/C is associated with hepatitis B-related liver cancer in a Chinese population of Gansu province. *Chin Med J* (Engl) 2011; 124: 4193-4197 [PMID: 22340386]
7 Wang S, Zhang QY, Zhou RL. Relationship between LAPTM4B gene polymorphism and susceptibility of primary liver cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 1864-1869 [PMID: 22156622 DOI: 10.1093/annonc/mdr538]
8 Hu ZJ, Xue JF, Zhang XY, Shi XS, Zhou H. [Relationship between genetic polymorphism of ERCC1 and susceptibility to liver cancer]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2010; 31: 1288-1291 [PMID: 21176695]
9 万裴琦, 李仕来, 玉艳红, 陈茂伟, 吴健林, 韦颖华, 吴继周. 转化生长因子β1基因多态性与HCC家族聚集性的关系. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 3687-3689
10 Dong ZZ, Yao DF, Yao M, Qiu LW, Zong L, Wu W, Wu XH, Yao DB, Meng XY. Clinical impact of plasma TGF-beta1 and circulating TGF-beta1 mRNA in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 288-295 [PMID: 18522884]
11 Sánchez-Capelo A. Dual role for TGF-beta1 in apoptosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 15-34 [PMID: 15733830 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.11.002]
12 Dooley S, ten Dijke P. TGF-β in progression of liver disease. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 245-256 [PMID: 22006249 DOI: 10.1007/s00441-011-1246-y]
13 利基林, 邓伟, 余家华, 叶司原, 张春燕, 周德南, 何平, 周信娟, 黄天壬. 广西HCC高发区人群防癌知识调查. 中国公共卫生 2011; 27: 472-473
14 Wan PQ, Wu JZ, Huang LY, Wu JL, Wei YH, Ning QY. TGF-β1 polymorphisms and familial aggregation of liver cancer in Guangxi, China. *Genet Mol Res* 2015; 14: 8147-8160 [PMID: 26345741 DOI: 10.4238/2015.July.27.3]
15 Yang Y, Qiu XQ, Yu HP, Zeng XY, Bei CH. TNF-α -863 polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med* 2012; 3: 513-518 [PMID: 22969921 DOI: 10.3892/etm.2011.418]
16 杨艳, 仇小强, 余红平, 曾小云, 贝春华, 范雪娇, 黄金梅. 广西肝细胞癌与TGF-β1及IL-12B基因多态性关系. 中国公共卫生 2011; 27: 1383-1385
17 秦佳宁. TGF-β信号通路相关基因多态性与肝癌、鼻咽癌遗传易感性研究. 南宁: 广西医科大学, 2009
18 覃玲, 吴继周, 吴健林, 万裴琦, 韦颖华, 宁秋悦, 庞裕. TGF-β1rs1800469基因多态性与HBV感染及肝癌家族聚集的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20: 514-518
19 韦忠恒, 陆建勋, 浦涧, 王子锡, 牙韩年, 唐任光, 龙显科. 转化生长因子-β1基因启动子多态性与肝癌关系的研究. 肿瘤研究与临床 2012; 24: 447-450
20 张慧. TGFβ1和TGFβRII基因多态性与胃癌关系的Meta分析. 重庆: 重庆医科大学, 2012
21 李敏惠, 袁杰, 李华, 邹强, 刘阳, 杨平. 转化生长因子-β1基因多态性与结直肠癌相关性的Meta分析. 医学研究生学报 2011; 8: 803-807
22 谭静, 代志鹏, 郭明好, 吴银, 刘云, 刘向东, 许清玉. 转化生长因子β1-509C/T基因多态性与IgA肾病发生的Meta分析. 实用医学杂志 2012; 17: 2877-2879
23 Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 887-893 [PMID: 15789306 DOI: 10.1086/429864]
24 Davey Smith G, Egger M. Meta-analyses of randomised controlled trials. *Lancet* 1997; 350: 1182 [PMID: 9343537]
25 MANTEL N, HAENSZEL W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-748 [PMID: 13655060]
26 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-188 [PMID: 3802833]
27 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634 [PMID: 9310563]
28 Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088-1101 [PMID: 7786990]
29 程林, 向广阳, 陈德. TGF-β1及其受体与肝癌转移复发关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3231-3236
30 Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, Daikoku M, Abiru S, Ueki T, Yano K, Nagaoka S, Matsumoto T, Nakao K, Hamasaki K, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection--association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42: 505-510 [PMID: 15763337 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.026]
31 Mamiya T, Yamazaki K, Masugi Y, Mori T, Effendi K, Du W, Hibi T, Tanabe M, Ueda M, Takayama T, Sakamoto M. Reduced transforming growth factor-beta receptor II expression in hepatocellular carcinoma correlates with intrahepatic metastasis. *Lab Invest* 2010; 90: 1339-1345 [PMID: 20531292 DOI: 10.1038/labinvest.2010.105]
32 Xu CC, Wu LM, Sun W, Zhang N, Chen WS, Fu XN. Effects of TGF-β signaling blockade on human A549 lung adenocarcinoma cell lines. *Mol Med Rep* 2011; 4: 1007-1015 [PMID: 21725601 DOI: 10.3892/mmr.2011.530]
33 Liu XQ, Rajput A, Geng L, Ongchin M, Chaudhuri A, Wang J. Restoration of transforming growth factor-beta receptor II expression in colon cancer

同行评价

本文对广西人群TGF-β1 rs1800469基因多态性与肝癌易感性的关系进行了Meta分析. 题目清晰明了, 摘要明确, 研究背景较深入, 统计学方法合理. 本文讨论部分条理分明, 有一定的科学价值和创新性, 对临床工作和研究有较好的指导作用.

cells with microsatellite instability increases metastatic potential in vivo. *J Biol Chem* 2011; 286: 16082-16090 [PMID: 21454688 DOI: 10.1074/jbc.M111.221697]

34 Qi P, Chen YM, Wang H, Fang M, Ji Q, Zhao YP, Sun XJ, Liu Y, Gao CF. -509C& gt; T polymorphism in the TGF-beta1 gene promoter, impact on the hepatocellular carcinoma risk in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 1433-1440 [PMID: 19169878 DOI: 10.1007/s00262-009-0660-4]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.71

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 71-76
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

早期百普力肠内营养支持对重症急性胰腺炎的影响

朱宏波, 章华萍, 潘田君

朱宏波, 章华萍, 潘田君, 浙江省台州市中心医院重症医学科 浙江省台州市 318000

朱宏波, 主治医师, 主要从事重症医学的研究.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程、数据分析及论文写作由朱宏波完成; 试剂提供与资料搜集由章华萍与潘田君完成.

通讯作者: 朱宏波, 主治医师, 318000, 浙江省台州市椒江区东海大道999号, 浙江省台州市中心医院重症医学科.
tercy138@163.com
电话: 0576-88526165

收稿日期: 2016-09-20
修回日期: 2016-10-13
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2017-01-08

Clinical effects of early enteral nutrition support with peptison in patients with severe acute pancreatitis

Hong-Bo Zhu, Hua-Ping Zhang, Tian-Jun Pan

Hong-Bo Zhu, Hua-Ping Zhang, Tian-Jun Pan, Intensive Care Unit, Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Bo Zhu, Attending Physician, Intensive Care Unit, Taizhou Central Hospital, 999 Donghai Avenue, Jiaojiang District, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. tercy138@163.com

Received: 2016-09-20
Revised: 2016-10-13
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To investigate the influence of early enteral nutrition support with peptison on postoperative nutrition, immune function, and intestinal mucosal barrier function in patients with severe acute pancreatitis.

METHODS

One hundred and twelve patients with severe acute pancreatitis treated from October 2012 to October 2015 were randomly divided into two groups: 56 patients receiving parenteral nutrition support as a control group and 56 patients receiving early enteral nutrition support with peptison as an observation group. Postoperative nutrition status, changes in immune function and intestinal mucosal barrier function, gastrointestinal function recovery, and complications were compared between the two groups.

RESULTS

After nutritional support, total protein, albumin, pre-albumin, transferrin, $CD4^+$ T cells, $CD4^+/CD8^+$ ratio, IgM, and IgG in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Calcitonin, D-lactic acid, blood amylase, blood lipase, and complication rate in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Time to bowel sound recovery, time to first anal exhaust, time to defecation, time to food intake, and hospitalization time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Early enteral nutrition support with peptison is helpful to improve postoperative nutrition status in patients with severe acute pancreatitis,

背景资料
重症急性胰腺炎是临床常见的急腹症, 患者常伴有多脏器功能衰竭、继发感染、假性囊肿等并发症, 起病急且病情进展快, 可直接危及患者生命, 影响其预后.

同行评议者
白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科; 郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

研发前沿
重症急性胰腺炎患者常伴有不同程度的肠黏膜屏障受损, 易引发肠道细菌移位, 而增加死亡率. 如何保护肠道功能, 是重症急性胰腺炎患者临床治疗的重要措施. 因而开展此次研究, 给予患者早期百普力肠内营养支持.

and it can enhance immune function and intestinal mucosa barrier function, shorten the recovery time of gastrointestinal function and has higher safety.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptison; Enteral nutrition; Severe acute pancreatitis; Postoperative nutrition; Immune function; Intestinal mucosal barrier function; Influence

Zhu HB, Zhang HP, Pan TJ. Clinical effects of early enteral nutrition support with peptison in patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 71-76 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/71.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.71

摘要

目的

探讨早期百普力肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者术后营养、免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响.

方法

选取台州市中心医院2012-10/2015-10诊治的重症急性胰腺炎患者112例, 采用数字随机法分为两组, 对照组56例实施肠外营养支持, 观察组56例实施早期百普力肠内营养支持, 比较两组术后营养状况、免疫功能改变、肠黏膜屏障功能改变、胃肠功能恢复、并发症.

结果

营养支持后, 观察组总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、IgM、IgG高于对照组($P<0.05$). 观察组降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶、并发症发生率低于对照组($P<0.05$). 观察组肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、排便时间、进食时间早于对照组($P<0.05$). 观察组住院时间少于对照组($P<0.05$).

结论

早期百普力肠内营养支持有助于改善重症急性胰腺炎患者术后营养状况, 并提高免疫功能及肠黏膜屏障功能, 可缩短胃肠功能恢复时间, 具有较高安全性, 值得临床推广使用.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 百普力; 肠内营养; 重症急性胰腺炎; 术后营养; 免疫功能; 肠黏膜屏障功能; 影响

核心提要: 早期百普力肠内营养支持有助于改善重症急性胰腺炎患者术后营养状况, 并提高免疫功能及肠黏膜屏障功能, 可缩短胃肠功能恢复时间, 具有较高安全性, 值得临床推广使用.

朱宏波, 章华萍, 潘田君. 早期百普力肠内营养支持对重症急性胰腺炎的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 71-76 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/71.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.71

0 引言

重症急性胰腺炎是临床常见的急腹症之一, 是指多种病因造成的胰酶在胰腺内被激活而引发的胰腺组织自身消化、水肿、出血、坏死的急性化学性炎症, 常伴有多脏器功能衰竭、继发感染、假性囊肿等并发症, 起病急且病情进展快, 可直接危及患者生命, 影响其预后. 其发病率约占所有胰腺炎的20%[1,2]. 有研究[3,4]显示, 患者常伴有不同程度的肠黏膜屏障受损, 易引发肠道细菌移位, 而增加死亡率. 如何保护肠道功能, 是重症急性胰腺炎患者临床治疗的重要措施. 此次研究对56例重症急性胰腺炎患者实施了早期百普力肠内营养支持, 疗效显著, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 台州市中心医院2012-10/2015-10诊治的重症急性胰腺炎患者112例, 入选标准: 符合2007年中华医学会外科胰腺学组制定的诊断标准[5], 研究取得患者同意, 签订知情同意书, 经医院伦理委员会通过. 排除标准: 患有器质性疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病、精神性疾病、无法配合治疗者, 妊娠或哺乳期患者. 采用数字随机法分为两组, 对照组56例, 男39例, 女17例, 年龄为21-68岁, 平均年龄为38.7岁±6.4岁, 致病原因: 胆源性31例、暴饮暴食18例、其他7例. 观察组56例, 男37例, 女19例, 年龄为20-67岁, 平均年龄为38.5±6.9岁, 致病原因: 胆源性30例、暴饮暴食17例、其他9例. 两组患者年龄、性别、致病原因比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法 患者入院后均行禁食、胃肠道减压、解禁、抗感染、止痛、抑制胰腺分泌等基础

相关报道
肠内营养较肠外营养支持治疗更有利于肠源性感染的控制. 早期肠内营养治疗能明显减少重症急性胰腺炎患者白细胞计数降至正常的时间, 加快C反应蛋白、内毒素下降的速度, 缩短重症急性胰腺炎的肠源性感染病程. 利于患者恢复. 结直肠疾病术后早期肠内营养能有效改善患者术后营养不良状态, 减少肠黏膜损害, 促进肠道功能恢复, 缩短住院时间, 并不会增加吻合口瘘的风险.

表 1 两组术后营养状况比较 (n = 56, g/L)

分组	总蛋白	白蛋白	前白蛋白	转铁蛋白
对照组				
营养支持前	53.7 ± 4.1	30.5 ± 1.8	1.8 ± 0.3	1.7 ± 0.2
营养支持后	61.5 ± 6.0	34.9 ± 2.2	2.4 ± 0.4	2.1 ± 0.3
t值	4.453	4.442	6.238	5.351
P值	0.000	0.000	0.000	0.000
观察组				
营养支持前	53.8 ± 3.9	30.4 ± 1.7	1.9 ± 0.4	1.7 ± 0.3
营养支持后	69.4 ± 2.6	39.2 ± 2.3	2.8 ± 0.5	2.5 ± 0.4
t值	5.899	5.794	7.738	7.705
P值	0.000	0.000	0.000	0.000
两组营养支持后比较				
t值	4.284	4.232	4.667	4.904
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

创新盘点
早期百普力肠内营养支持用于重症急性胰腺炎患者的临床治疗，相关报道罕见.

治疗. 对照组实施肠外营养支持, 参考Harris-Bendict公式计算患者每日所需热量, 在开始时, 非蛋白热量为72.6 kJ/(kg•d)±8.5 kJ/(kg•d), 逐渐增加至116.7 kJ/(kg•d)±19.3 kJ/(kg•d), 糖脂比值为1∶1-2∶1, 氮量为0.2 g/(kg•d), 热氮比值为(492.3 kJ±86.4 kJ)∶1 g, 适当补充电解质、维生素和微量元素, 将营养成分配置成混合液, 放入3 L袋中, 经中心静脉24 h均匀输注, 疗程7-15 d, 根据患者耐受程度而定.

观察组实施早期百普力[纽迪希亚制药(无锡)有限公司生产, 国药准字H20010285, 规格500 mL]肠内营养支持. 术前将鼻胃减压管和鼻空肠营养管一起置入胃内, 术后12-24 h经鼻肠营养管输入5%葡萄糖300-500 mL, 于术后24-48 h输入百普力500 mL, 在术后3-7 d输入百普力1500-2000 mL/d, 1 wk后逐渐过渡到经口饮食.

于营养支持前后, 检测营养指标(总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白)、免疫功能指标($CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、IgM、IgG)、肠黏膜屏障功能指标(降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶), 记录肠功能恢复状况(肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、排便时间、进食时间、住院时间), 观察并发症(切口感染、肺部感染、尿路感染、吻合口瘘).

统计学处理 数据资料用SPSS16.0软件行统计学分析, 计量资料均符合正态分布, 采用mean±SD表示, 运用t检验, 计数资料用率(%)表示, 运用χ^2检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组术后营养状况比较 营养支持后, 两组总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白增加(P<0.05). 观察组总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白高于对照组(P<0.05)(表1).

2.2 两组免疫功能改变比较 营养支持后, 两组$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、IgM、IgG增加(P<0.05). 观察组$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、IgM、IgG高于对照组(P<0.05)(表2).

2.3 两组肠黏膜屏障功能改变比较 营养支持后, 两组降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶降低(P<0.05). 观察组降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶低于对照组(P<0.05)(表3).

2.4 两组胃肠功能恢复比较 观察组肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、排便时间、进食时间早于对照组(P<0.05). 观察组住院时间少于对照组(P<0.05)(表4).

2.5 两组并发症比较 对照组发生切口感染3例(5.4%), 肺部感染1例(1.8%), 尿路感染4例(7.1%), 吻合口瘘1例(1.8%), 并发症发生率为16.1%. 观察组发生切口感染1例(1.8%), 尿路感染1例(1.8%), 并发症发生率为3.6%. 经统计学分析, χ^2 = 4.940, P = 0.026.

3 讨论

重症急性胰腺炎是指急性胰腺炎伴有脏器功能障碍, 出现全身或局部并发症, 如弥散性血管内凝血、严重代谢紊乱、胰腺坏死、胰腺脓肿和假性囊肿等, 病情凶险, 死亡率高[6,7]. 其病

应用要点

早期百普力肠内营养支持用于重症急性胰腺炎患者, 疗效显著, 可显著提高患者的免疫功能及肠黏膜屏障功能, 临床应用价值很高.

表 2　两组免疫功能改变比较 (n = 56)

分组	$CD4^+$(%)	$CD4^+/CD8^+$	IgM(g/L)	IgG(g/L)
对照组				
营养支持前	31.4 ± 1.3	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2	5.9 ± 0.8
营养支持后	39.2 ± 1.1	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.1	8.1 ± 1.3
t值	5.484	4.538	5.142	6.729
P值	0.000	0.000	0.000	0.000
观察组				
营养支持前	31.2 ± 1.0	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.3	6.0 ± 0.9
营养支持后	47.3 ± 1.5	1.7 ± 0.2	1.9 ± 0.4	10.6 ± 1.2
t值	8.160	6.076	6.571	10.683
P值	0.000	0.000	0.000	0.000
两组营养支持后比较				
t值	5.066	4.339	4.176	6.086
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3　两组肠黏膜屏障功能改变比较 (n = 56)

分组	降钙素原(ng/mL)	D-乳酸(mg/L)	血淀粉酶(U/L)	血脂肪酶(U/L)
对照组				
营养支持前	5.4 ± 1.2	12.6 ± 2.0	967.5 ± 58.3	2147.8 ± 213.2
营养支持后	3.5 ± 0.7	9.3 ± 1.5	782.6 ± 31.4	1752.1 ± 197.0
t值	8.428	6.548	5.365	5.229
P值	0.000	0.000	0.000	0.000
观察组				
营养支持前	5.5 ± 1.0	12.8 ± 1.9	961.4 ± 60.2	2139.7 ± 180.5
营养支持后	2.3 ± 0.6	6.4 ± 0.8	672.9 ± 26.5	1412.3 ± 127.9
t值	16.913	13.724	7.328	8.106
P值	0.000	0.000	0.000	0.000
两组营养支持后比较				
t值	8.217	7.531	4.635	5.412
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

因至今尚未完全清晰, 但其病因和基础发病机制与急性胰腺炎相同, 起病初期, 多种因素导致胰腺腺泡损伤, 后期, 胰腺大量渗出液的刺激和腹腔炎性反应与重症急性胰腺炎有关[8,9].

重症急性胰腺炎患者多伴有不同程度的胃肠功能降低, 营养物质的摄入减少, 使得负氮平衡和营养不良出现, 从而导致机体免疫功能降低和肠黏膜功能下降[10,11]. 术后机体处于应激状态, 易出现高分解代谢, 将进一步加重营养不良状况, 进一步加深免疫功能和肠黏膜屏障功能降低, 会显著增加患者术后感染风险[12,13], 不利于术后恢复. 因而改善机体营养状况, 提高机体免疫功能和肠黏膜屏障功能是促进患者术后恢复的重要环节.

肠外营养支持是从静脉内供给营养作为手术前后及危重患者的营养支持, 全部营养从肠外供给称为全胃肠道营养. 肠外营养的途径有周围静脉营养和中心静脉营养[14-16]. 经静脉途径供应患者所需要的营养要素, 包括热量(碳水化合物、脂肪乳剂)、必需和非必需氨基酸、维生素、电解质及微量元素, 目的是使患者在无法正常进食的状况下仍可以维持营养状况的一种方法.

肠内营养支持是经胃肠道提供代谢需要的营养物质及其他各种营养素的营养支持方式[17-19]. 其决定于时间长短、精神状态与胃肠道功能[20,21]. 肠内营养的途径有口服和经导管输入两种, 其中经导管输入以包括鼻胃管, 鼻十二指肠管, 鼻空肠管和胃空肠造瘘管. 此次研究选用了鼻空肠管. 给予患者肠内营养, 有

表 4 两组胃肠功能恢复比较 (n = 56)

分组	肠鸣音恢复时间(h)	肛门排气时间(h)	排便时间(d)	进食时间(d)	住院时间(d)
对照组	42.6 ± 3.1	66.4 ± 7.0	3.9 ± 0.8	2.8 ± 0.6	14.7 ± 1.3
观察组	37.4 ± 2.9	52.8 ± 6.7	3.1 ± 0.5	2.5 ± 0.4	10.3 ± 1.1
t值	4.390	5.692	5.581	4.203	7.272
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

助于改善机体术后胃肠功能状况, 具有一定保护作用, 同时, 对肠道菌群移位具有抑制作用, 对于改善患者术后病情具有重要意义.

本次研究结果显示, 营养支持后, 两组总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白增加. 观察组总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白高于对照组. 说明早期百普力肠内营养支持有助于改善重症急性胰腺炎患者术后营养状况. 百普力为肠内营养混悬液, 适用于有胃肠道功能或部分胃肠道功能而不能或不愿吃足够数量的常规食物以满足机体营养需求的肠内营养治疗的患者[22-24]. 百普力作为一种以短肽链乳清蛋白、植物油、中链甘油三酯和麦芽糖胡精为基本在分的液体管饲要素膳, 具有诸多优势[25-27], 营养素可直接经肠吸收、利用, 更符生理, 能有效促进机体营养指标改善.

营养支持后, 两组CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$、IgM、IgG增加. 观察组CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$、IgM、IgG高于对照组. 说明早期百普力肠内营养支持有助于改善重症急性胰腺炎患者的免疫功能. T细胞是参与人体细胞免疫的重要淋巴细胞, CD4$^+$是人体免疫系统中的一种重要免疫细胞, 而CD4$^+$/CD8$^+$直接体现着人体免疫调节功能状况. IgM是人的免疫球蛋白之一, 而IgG的功能作用主要在机体免疫中起保护作用.

营养支持后, 两组降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶降低. 观察组降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶低于对照组. 说明早期百普力肠内营养支持有助于改善重症急性胰腺炎患者的肠黏膜屏障功能. 降钙素原是一种蛋白质, 可直接反映全身炎症反应的活跃程度. D-乳酸常用来评估肠道屏障功能, 具有实用性和临床意义[28-30]. 淀粉酶对食物中多糖化合物的消化起重要作用, 而血清淀粉酶活性测定主要用于急性胰腺炎的诊断. 血脂肪酶是血清及尿淀粉酶来自胰腺和唾液腺的分泌, 对于诊断急性胰腺炎很有价值.

观察组肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、排便时间、进食时间早于对照组. 观察组住院时间少于对照组. 说明早期百普力肠内营养支持有助于缩短重症急性胰腺炎患者的恢复时间. 可能与机体营养状况改善有关. 观察组并发症发生率低于对照组, 说明早期百普力肠内营养支持应用于重症急性胰腺炎患者的临床治疗是安全有效的, 不会引发过多的并发症, 具有较高安全性, 值得临床推广使用. 但此次研究也存在一定弊端, 样本量较少, 仍需要进一步扩大再研究, 患者年龄跨度较大, 仍有待进一步细化研究.

名词解释

重症急性胰腺炎: 指急性胰腺炎伴有脏器功能障碍, 出现全身或局部并发症, 如弥散性血管内凝血、严重代谢紊乱、胰腺坏死、胰腺脓肿和假性囊肿等, 病情凶险, 死亡率高.

4 参考文献

1 胡大碧. 重症急性胰腺炎非手术治疗的研究现状. 重庆医学 2012; 41: 1429-1431
2 陈洁, 王兴鹏, 汪佩文, 徐敏, 吴恺, 于晓峰. 早期肠内营养联合肠屏障保护合剂对重症急性胰腺炎肠屏障功能的影响. 胰腺病学 2004; 4: 145-149
3 丁凯, 李维勤. 重症急性胰腺炎病人的肠黏膜屏障功能障碍. 肠外与肠内营养 2008; 15: 373-376
4 黎辉, 苏津蕊, 曹宇皎, 谢红梅, 孟繁杰. 重症急性胰腺炎肠屏障功能障碍细菌移位的研究现状. 临床急诊杂志 2011; 12: 426-430
5 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 现代消化及介入诊疗 2007; 12: 206
6 昌毓穗, 刘季春, 傅华群, 邹书兵, 喻本桐. 重症急性胰腺炎外科治疗策略及临床转归变化的分析及其再认识. 上海医学 2012; 35: 927-930
7 陈瑶, 尹万红, 王波, 邓一芸, 康焰, 刘进. 重症急性胰腺炎早期液体治疗与中转手术率的关系探讨. 中国呼吸与危重监护杂志 2012; 11: 576-579
8 王映珍, 牛天平. 重症急性胰腺炎相关肠屏障功能障碍发生机制的研究进展. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2013; 8: 261-263
9 张诚, 林中. 重症急性胰腺炎伴胃肠动力障碍发生机制的研究进展. 华夏医学 2014; 27: 161-163
10 张俊烁, 周家德, 彭淮都, 蔡楚东, 方喜. 益生菌联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者肠道免疫功能的影响. 中国临床研究 2016; 29: 55-58
11 郑晓博, 汤礼军. 分泌型免疫球蛋白A与重症急性胰腺炎肠道免疫功能关系的研究进展. 解放军医药杂志 2012; 24: 68-71
12 朱理, 代辉, 张诗锐, 黄强, 向毓明. 重症急性胰腺炎患者术后感染病原菌分布与耐药性分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 3473-3475
13 吴伟红, 林琦. ERCP术后急性胰腺炎并发症的危险

同行评价

本文讨论了肠内营养对重型胰腺炎患者术后营养和免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响分析, 科研设计及研究过程较为严谨, 讨论有一定临床意义.

因素及预防研究分析. 医学信息 2015; 28: 313-314

14 唐彪, 欧阳正晟. 合并肝硬化的原发性肝癌患者术后三种肠外营养支持方案的效果比较. 肝胆胰外科杂志 2015; 27: 149-152

15 钟方萍, 潘旅平, 陈映宇. 经中心静脉实施肠外营养的观察及护理. 医学信息 2014; 27: 229

16 李黎. 小儿胃肠道术后经周围静脉肠外营养支持. 中国保健营养(上旬刊) 2014; 1: 119-120

17 陈健, 王磊, 李炳庆, 尹春英, 刘志远, 张雷. 肠内营养支持治疗对急性重症胰腺炎肠黏膜屏障功能及细菌移位的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 3325-3326

18 李进展, 张会迎, 吴俊伟, 方喜. 早期应用肠内营养对急性重症胰腺炎预后的影响. 广东医学 2012; 33: 1597-1598

19 刘莹. 肠内营养支持治疗对胰腺炎患者预后的影响. 中国实用医药 2014; 9: 104-105

20 肖帅, 刘龙飞, 孙鑫国, 李峰, 张树友. 不同时机肠内营养对重症急性胰腺炎肠源性感染的影响. 实用医学杂志 2013; 29: 45-47

21 谭崇友, 曹丹丹, 覃雪莲. 重症急性胰腺炎患者不同时期肠内营养对肠源性感染影响的临床研究. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 5205-5207

22 王正卫, 叶培军, 吴贺文. 谷氨酰胺联合百普力肠内营养对胃癌患者术后营养状态及免疫功能的影响. 中国实用医药 2016; 11: 3-5

23 李薇, 李莉, 仇海燕. 肠内营养混悬液百普力和乳剂瑞素存在配伍禁忌. 中国实用护理杂志 2012; 28: 76

24 宋丹萍. 肠内营养乳剂瑞能与混悬液百普力存在配伍禁忌. 中华现代护理杂志 2014; 20: 2828

25 赵生凤. 脑梗死患者早期应用百普力肠内营养支持的疗效观察及护理. 海峡药学 2013; 25: 67-68

26 王开莲. 百普力肠内营养对结直肠疾病术后患者吻合口瘘风险的影响. 中国药业 2014; 23: 77-78

27 张海鸣, 潘瑞蓉, 周科军. 早期谷氨酰胺强化联合百普力肠内营养支持对老年胃癌患者术后营养、免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响. 中国现代医学杂志 2015; 25: 107-110

28 彭韶, 杜天华, 张曼. 反复肺炎患儿的肠道菌群与血清D-乳酸变化及相关性研究. 中国当代儿科杂志 2016; 18: 113-116

29 娄朝胜. 双歧三联活菌胶囊对胆囊切除术后腹泻患者血清D-乳酸及肠道菌群的影响. 中国微生态学杂志 2015; 27: 1424-1426, 1430

30 陈韵名, 邓烈华, 姚华国. D-乳酸的临床研究进展. 医学研究杂志 2012; 41: 188-190

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.77

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 77-83
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制研究进展

刘玥宏, 徐敬东

刘玥宏, 徐敬东, 北京市首都医科大学病理生理学系 北京市 100069

刘玥宏, 在读本科, 主要从事消化生理学与临床医学方面的学习与研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81274173, 81673671; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7122017; 北京市教委科学基金资助项目, Nos. 201110025004, 201310025004; 首都医科大学基础与临床基金资助项目, Nos. 2015JL1, 2014JL15; 首都医科大学创新基金资助项目, No. xsky2015011.

作者贡献分布: 本文综述由刘玥宏与徐敬东完成; 徐敬东审校.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 硕士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系.
xujingdong@163.com
电话: 010-83911469

收稿日期: 2016-09-03
修回日期: 2016-10-26
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2017-01-08

Relationship between colonic inner mucus layer and pathogenesis of ulcerative colitis

Yue-Hong Liu, Jing-Dong Xu

Yue-Hong Liu, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81274173 and 81673671; Beijing National Science Foundation, No. 7122017; Science Foundation of Beijing Municipal Education Commission, Nos. 201110025004 and 201310025004; Basic and Clinical Foundation of Capital Medical University, Nos. 2015JL1 and 2014JL15; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. xsky2015011.

Correspondence to: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Beijing Capital Medical University, 10 You'anmenwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2016-09-03
Revised: 2016-10-26
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2017-01-08

Abstract

There is a mucus layer on the surface of the gastrointestinal tract, which is composed of two mucus layers with different structures and properties. The inner mucus layer is built by a network formed by the MUC2. Recent research on the colonic mucus layer indicates that the colon is protected by the normal inner mucus layer so that the commensal bacteria can live in friendly coexistence with the host. The damage to the inner mucus layer can cause its abnormal function, which may explain the pathogenesis of ulcerative colitis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inner mucus layer; MUC2; Commensal bacteria; Ulcerative colitis; Pathogenesis

Liu YH, Xu JD. Relationship between colonic inner mucus layer and pathogenesis of ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 77-83 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/77.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.77

摘要

胃肠道黏膜上皮细胞的表面覆盖了不同种类的黏蛋白构成的黏液层. 黏液层分内外两层, 外黏液层和内黏液层有着不同的结构和

背景资料
对于欧美国家和我国新疆维吾尔自治区相对高发的炎症性肠病, 其不甚清晰的发病机制一直是许多消化系统疾病研究者的探索方向, 近年研究表明: 肠道内的微生物群对于机体健康的维持必不可少, 但若得不到有效调节和控制, 则会成为机体的健康隐患. 肠道微生物群和机体免疫系统的失衡有可能引发腹泻、腹胀、炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等病症. 而肠道表面分泌有一层保护性的黏液, 以防止肠道内细菌直接侵入肠壁组织引发过度炎症反应. 这些发现或许能成为IBD尤其是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)带来突破性认识.

同行评议者
高峰, 主任医师, 新疆维吾尔自治区人民医院消化科

研发前沿

大量研究证实肠道黏液层是防止肠道细菌入侵的第一道防线. 这一发现很大程度上改变了人们对于肠道黏液层生物学作用的看法, 开创了一个全新的研究领域. 此后有关黏液的生成、分泌、破坏等各个过程的研究, 深化了生命科学研究者们对于肠道菌群与机体互动机制的认识, 而这些过程的异常变化与IBD的相关性成为目前的研究热点, 其中的细节问题包括分子机制, 及其能为IBD尤其是UC的发病机制和治疗方法带来的突破性思路还亟待研究.

性质. 由MUC2黏蛋白构成的内黏液层呈紧密的网状结构. 在对结肠的研究中发现, 这样的内黏液层能防止肠道细菌接近结肠黏膜上皮细胞, 是结肠黏膜上皮细胞的保护屏障, 这样机体能与数以万计的结肠寄生菌和平共处. 内黏液层的结构与功能的完整性受损或许可成为解释溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病机制之一, 减少黏液分泌或许可以成为建立新的UC的病理生理模型.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内黏液层; 黏蛋白; 肠道寄生菌; 溃疡性结肠炎; 发病机制

核心提要: 肠道表面有一保护性的黏液层, 这些黏液的主要成分为黏蛋白. 然而, 这层黏液并非“密不透风”, 时也会有“漏网之鱼”, 肠道黏液层如分子筛样抵御微生物和难溶物质的侵蚀和破坏, 调节肠道免疫与肠道刺激之间的平衡.

刘玥宏, 徐敬东. 内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 77-83 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/77.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.77

0 引言

肠道黏液层是肠道的保护层, 主要由杯状细胞分泌的网状MUC2黏蛋白组成, 也包含杯状细胞分泌的一些其他活性物质. 其为肠道抵御内源或外源性的刺激和微生物的侵袭提供了保障, 并有助于维持肠道共生菌群的平衡. 胃肠道的黏液层分为内、外两层, 外黏液层疏松而内黏液层紧密. 本文基于对肠道尤其是结肠内黏液层的最新研究, 就内黏液层的结构和功能及其与炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)尤其是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病理生理机制的联系予以综述.

1 内黏液层的结构及性质

1.1 胃肠道黏液层 迄今为止, 发现胃肠道黏膜上皮主要由4种细胞组成: 上皮细胞, 杯状细胞, 潘氏细胞, 肠内分泌细胞. 其中, 杯状细胞出现得最早(可在人类9-10 wk妊娠的胎儿小肠中发现)[1,2]. 在胃肠道上皮细胞表面有杯状细胞, 其内含大量黏蛋白颗粒, 黏蛋白是黏液层的重要组成部分, 为胃肠道黏膜上皮细胞提供保护[3]. 胃和结肠黏液层分为紧密内层和疏松外层, 而小肠仅有一层黏液层[4]. 杯状细胞持续分泌黏液, 构成板层状的内黏液层[1,5]. 在体研究显示大鼠结肠末端的黏液层每1-2 h更新1次, 即随着黏液持续分泌, 内黏液层向外黏液层移动. 其内黏液层厚约50 μm, 人类的约厚200 μm[6], 并且胃、回肠和结肠的黏液层厚于空肠[7], 这可能与各部位肠道抵御肠道中外源刺激, 尤其是抵御肠道细菌侵袭的能力相关.

1.2 肠道黏液层的组成和结构 研究[8]表明, 胃黏液层主要由MUC5AC和MUC6两种黏蛋白组成, 而肠道黏液层由MUC2黏蛋白组成. MUC2黏蛋白是一种高度糖基化的糖蛋白, 含有大量氧连接的糖基, 属于在人体中发现的4种凝胶状蛋白家族的一种, 从进化史上可追溯到与人类进化相关的早期多细胞生物[9]. 人类MUC2黏蛋白单体约包含5200个氨基酸[10], MUC2蛋白基因上的一串列重复序列引导翻译成富含脯氨酸(proline)、苏氨酸(threonie)、丝氨酸(serine)的区域(PTS区域), 两个PTS区域被两个小的CysD区域隔开, 整个分子含有大量富半胱氨酸的氨基末端(N-末端)和羧基末端(C-末端)[5], 在MUC2蛋白单体的N-末端和C-末端有一些vWD区域(von Willebrand D domain), 3个在N-末端, 1个在C-末端[5]. 在内质网中, MUC2黏蛋白的最初翻译产物约0.6 MDa, 两个单体通过C-末端远端的CK区域的分子内二硫键连接成二聚体[11,12], 此过程复杂且需要其他的催化二硫键形成的异构酶如AGR2蛋白的参与[13]. 当MUC2黏蛋白的内质网加工产物抵达高尔基体, PTS区域的氧连接的糖基化过程便开始. 由于这一糖基化过程, 二聚体的分子质量可以增加到约5 MDa[12,14]. MUC2蛋白进入杯状细胞的分泌囊泡, 在低pH环境下触发了MUC2蛋白分子二聚体的N-末端聚合[5], 许多证据包括可视化电镜都显示N-末端聚合成三聚体, 这对MUC2黏蛋白形成复杂的网状结构十分重要[15]. 在分泌颗粒中, 网状MUC2黏蛋白被包装得非常紧密, 当颗粒排出, 黏蛋白释放出来, MUC2黏蛋白空间骨架展开, 体积扩大百倍[16], 如胶冻状黏附在肠道黏膜上皮细胞表面(以上过程如图1所示). 免疫组织化学结果表明扩展后的网状MUC2黏蛋白聚集在内黏液层, 并随着时间推移, 不断更新, 形成板层状的内黏液层[5]. 当然, 除MUC2黏蛋白之外, 内黏液

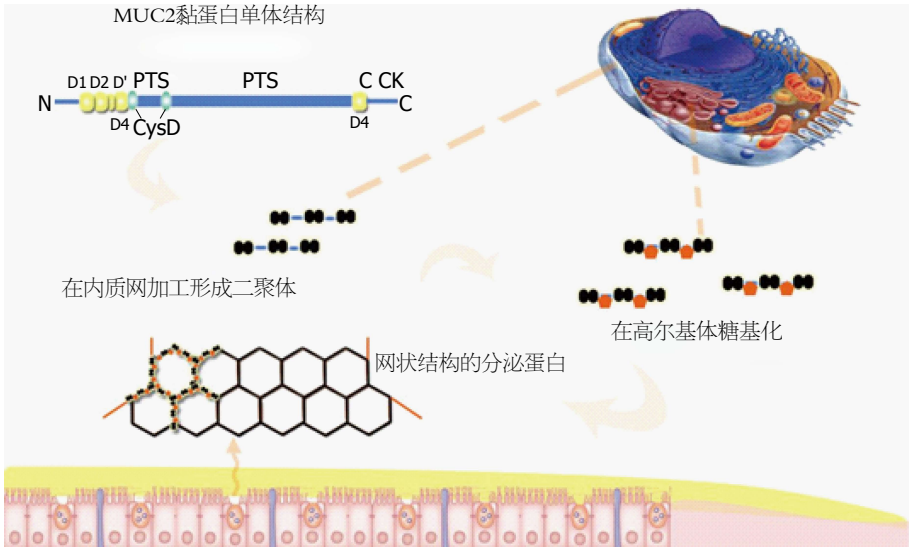


图 1 MUC2黏蛋白单体及多聚体结构及形成过程[5]. 从上至下依次为MUC2黏蛋白单体结构→黏蛋白最初翻译产物在内质网加工→加工后蛋白在高尔基体修饰→杯状细胞分泌颗粒分泌的MUC2黏蛋白结构.

相关报道 由MUC2黏蛋白构成的内黏液层呈紧密的网状结构. 在对结肠的研究中发现, 结构和功能完整的内黏液层能防止肠道细菌接近结肠黏膜上皮细胞, 是结肠黏膜上皮细胞的保护屏障, 一旦有细菌穿过黏液层, 这种类型的杯状细胞便会立即感知并通知周围的杯状细胞, 使其迅速"喷"出大量的黏液, 将细菌冲出黏液层. 这一重要发现发表于最近的*Science*上, 这些研究揭示了内黏液层与IBD尤其是UC的发病机制的联系, 从而有望为这些疾病的研究和治疗带来新的思路.

层也有其他一些杯状细胞产物, 包括小肠三叶因子、抵抗素样分子β[17,18]、Fcγ免疫球蛋白IgG结合蛋白抗体、抗菌肽以及分泌性IgA等[19-22]. 在内黏液层表面的外黏液层, MUC2蛋白微孔体积进一步扩大3-4倍, 形成疏松的黏液外层, 但其机制目前尚不清晰[5].

1.3 内黏液层的性质 MUC2黏蛋白作为内黏液层的主要组成成分, 其结构决定了内黏液层的性质. 网状结构的MUC2黏蛋白具有选择透过性, 其以物质的分子大小作为选择透过的机制[23], 小分子的物质很容易透过, 而细菌样分子大小的物质却被排除在外, 无法接近肠道黏膜上皮细胞.

2 黏液层与肠道菌群

2.1 肠道菌群 肠道作为庞大数量的微生物种群的家园, 其总数约为10^{13}-10^{14} cfu/mL, 区系组成包括: 双歧杆菌、拟杆菌、真杆菌、肠杆菌、乳酸菌、厌氧链球菌、肠球菌、梭菌、酵母菌, 肠道菌群与机体的诸多疾病有关, 其菌群谱呈明显的个体化特征, 被称之为人体的第二指纹[24]. 大致分为3类: 与宿主共生的生理性细菌: 以专性厌氧菌为主, 包括双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌、梭菌; 与宿主共栖的条件致病菌: 以兼性厌氧菌为主, 包括肠球菌、肠杆菌; 病原菌: 多为过路菌[25], 如: 金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、痢疾杆菌等. 肠道内的细菌数量在不同部位为: 胃约为0-10^2 cfu/mL, 十二指肠约为10^2 cfu/mL, 空肠约为10^2 cfu/mL, 近端回肠约为10^3 cfu/mL, 远端回肠约为10^7-10^8 cfu/mL, 结肠约为10^{11}-10^{12} cfu/mL[26]. 正常人体肠道环境拥有高厌氧菌水平和高B/E值(双歧杆菌与大肠杆菌比值)[25]. 有益的肠道寄生菌还可以在一定程度上对肠道致病菌产生制约, 对宿主的消化、吸收、维生素等其他营养物质的合成有着重要作用, 是宿主生命必需的组成部分.

2.2 内黏液层是抵御微生物侵袭的屏障 健康人的肠道中, 众多的肠道共生菌能与人类和平共处, 互利共生, 并不引起过度的免疫反应, 原先以为这是因为免疫细胞能区分共生菌和致病菌: 细胞表面的模式识别受体如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和NOD蛋白激活后又进一步通过一种信号转导通路激活核因子-κB, 促进了一些炎性因子和共刺激分子的释放[27,28]. 研究[1]表明, 正常人的肠道黏膜上皮细胞TLR1和TLR2都呈现低表达, 并且对受体的刺激呈低反应性. 还有一种观点认为: TLRs信号通路中的一个关键接头分子髓样分化因子可能在早期的细菌入侵过程中保护肠黏膜上皮细胞, 借助宿主自身的免疫反应使肠道微生物不能抵达肠黏膜上皮细胞表面[29].

现在, 新近的研究[5,6,30,31]提出了另外的观点: 结肠内黏液层能够作为结肠黏膜上皮细胞与结肠微生物的屏障, 实现将细菌与结肠黏膜上皮细胞分离开来, 从而结肠共生菌群也不至于引起宿主的过度免疫反应. 结肠内黏液层几乎是无菌的, 因为MUC2黏蛋白的网状结构赋

创新盘点

本文从肠道黏液层的组成、结构、性质及其如何协调肠道菌群与机体免疫的过程作出逻辑上较为完整的叙述; 配图并重点阐述了结肠内黏液层的重要组成成分MUC2黏蛋白的异常改变与UC发病机制的相关性; 对该领域上最新进的研究结果也就是肠道黏膜上皮杯状细胞上的Toll样受体感知肠道微生物的刺激, 并激活相应信号转导通路, 募集邻近的杯状细胞共同分泌大量黏液, 有力地将入侵的细菌冲回到肠腔的过程进行了总结.

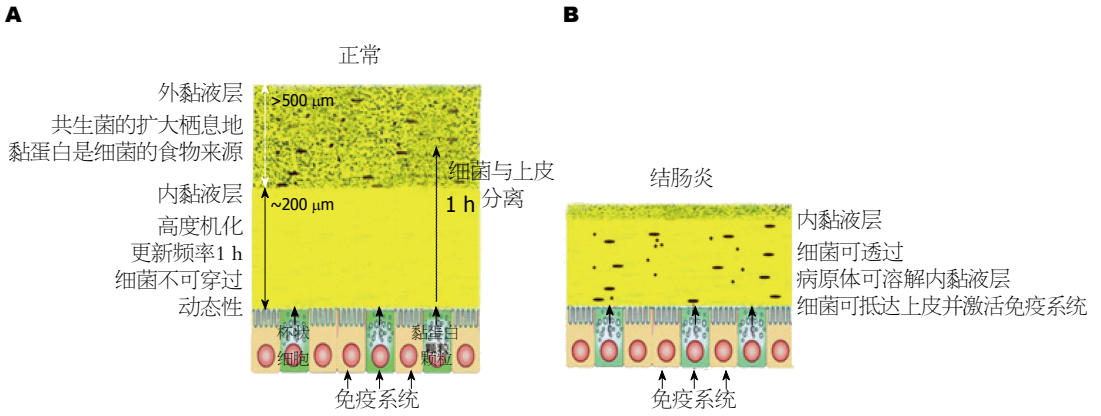


图 2 UC患者结肠黏膜层结构和性质变化模式图[44]. A: 正常人黏液层的结构和性质简述; B: 模拟结肠炎患者结肠黏液层结构和性质的变化.

予了内黏液层选择性通透的特性, 使其能像砂网一样滤过大小不同的物质, 包括细菌和细菌分泌物, 而他们可以轻易地透过外黏液层扩大的微孔, 于是内黏液层便将绝大多数细菌与结肠黏膜上皮细胞分开. 可以肯定的是, 完整的结构和功能的内黏液层的是保护结肠黏膜上皮细胞的基础, 加之杯状细胞可以为肠道黏膜上皮细胞“站岗放哨”, 在受到肠道菌的刺激之后, 可激活相应信号转导通路, 募集邻近的杯状细胞并触发MUC2黏蛋白的共同分泌, 有力地将入侵的细菌冲回到肠腔[32].

3 内黏液层与炎性肠病尤其是溃疡性结肠炎的发病机制的联系

3.1 IBD和UC IBD是一种原因不明的累及胃肠道的慢性炎症性疾病. 发病的高峰年龄在15-30岁和60-80岁. IBD的发病机制包括免疫细胞被不明刺激物(微生物、食物成分、细菌或自身抗原)激活而导致细胞因子和炎性介质的释放. 也就是说UC是属于IBD的一种, 在病理学上可见结肠黏膜炎症, 直肠大多受累, 炎症以不同程度连续性向近端扩展(无跳跃区域); 组织学特征包括上皮损害[33]、炎症、隐窝脓肿、杯状细胞减少或消失[34]和异形增生[35], 而杯状细胞减少甚至消失与*heth1*基因的表达过程受抑相关[36]. UC的发病还受到机体免疫因素(自身抗体、细胞免疫及一些细胞因子[37-39], 细菌肽类物质[40]等)、遗传因素、感染、精神因素及饮食习惯等的影响[41,42]. UC的临床表现为血便、黏液便、发热、腹痛、里急后重和体质量下降. 克罗恩病作为IBD的另一种, 其发病机制也与杯状细胞相关, 但在杯状细胞的分化上却与UC有所不同[43].

3.2 内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制的联系 在对MUC2黏蛋白缺陷的小鼠的研究中发现, 这些小鼠表现出类似UC的便血、体质量下降、脱肛等症状[44]. 有研究发现MUC2黏蛋白的缺陷与UC的发病机制有着直接的联系, 其可能的机制大概为以下2种.

3.2.1 MUC2黏蛋白糖基破坏: MUC2黏蛋白富含糖基, 其80%的成分都是糖基[45]. 这些糖基结构在MUC2黏蛋白发挥正常功能时扮演了重要的角色. 正常情况下, 宿主自身的肠道酶并不能破坏MUC2黏蛋白的糖基, 但某些细菌却可以. 一些肠道共生菌能分泌一种外切核苷酶将糖基一分为二[44]. 有一个缺乏一种能将半乳糖连接到N-乙酰半乳糖胺, 然后连接MUC2黏蛋白单体核心的糖基转移酶的小鼠模型[46], 在对这种模型鼠的内黏液层的研究[44,47]发现, 由于其没有形成正常的内黏液层结构, 细菌便透过内黏液层抵达了肠黏膜上皮细胞.

3.2.2 MUC2黏蛋白网状结构破坏: 结肠内阿米巴和一种口腔细菌-齿龈紫单胞菌属能分泌破坏MUC2黏蛋白网状结构的水解酶[48,49], 但这些水解酶水解MUC2黏蛋白的位点却受到MUC2黏蛋白糖基化的保护[44]. 有意思的是, 没有任何肠乳杆菌属和拟杆菌属的细菌分泌水解酶[50]. 于是有人推测[29]: 共栖菌需要更长更复杂结构的水解酶缓慢地消化降解黏蛋白, 而那些更具侵袭性的菌群则能将黏蛋白快速降解, 这表明MUC2黏蛋白分泌和降解的平衡是维持内黏液层功能稳定的关键因素.

3.3 溃疡性结肠炎的新病理生理模型 结肠内黏液层将结肠上皮细胞与大多数细菌分离开, 但

并不代表结肠黏膜上皮细胞是绝对无菌的. 结肠黏膜上皮细胞可以接触极少量的细菌, 但长期广泛的暴露便会触发强烈的免疫反应, 而免疫反应本身又会影响MUC2黏蛋白的分泌和结肠内黏液层的性质与功能[29]. 如图2所示, 结肠炎状态下的结肠黏液层变薄, 并且细菌穿过内黏液层抵达结肠黏膜上皮细胞, 刺激肠道发生强烈的免疫反应.

4 讨论

内黏液层是肠道黏膜上皮细胞的保护伞, MUC2作为肠道黏液层的主要组成成分, 其完整的网状结构决定了内黏液层具有选择性通透的性质. 尤其在对结肠的研究中, 结肠黏膜上皮细胞能成功抵御某些细菌的侵袭, 并与结肠共栖菌群和平共处, 离不开内黏液层. 结肠内黏液层的结构和功能破坏, 使结肠黏膜上皮细胞在大量细菌环境下长期暴露从而引起强烈免疫反应, 这或许能成为新的UC病理生理模型, 为UC的发病机制提出更明确地解释.

应用要点

在对结肠的研究中发现, 结肠内黏液层的结构和功能破坏, 使结肠黏膜上皮细胞在大量细菌环境下长期暴露从而引起强烈免疫反应, 这或许能成为新的UC的病理生理模型, 为该病的发病机制提出更明确地解释, 以及给UC等肠道炎症性疾病的研究和治疗提供全新的思路.

5 参考文献

1 Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 319-330 [PMID: 20703838 DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2]

2 Agawa S, Muto T, Sawada T, Saito Y, Adachi M, Kubota Y, Sugihara K, Konishi F, Kamiya J, Morioka Y. [A histochemical study of goblet cell mucin in ulcerative colitis with special reference to time sequence]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1985; 82: 58-64 [PMID: 2581006]

3 McCauley HA, Guasch G. Three cheers for the goblet cell: maintaining homeostasis in mucosal epithelia. *Trends Mol Med* 2015; 21: 492-503 [PMID: 26144290 DOI: 10.1016/j.molmed.2015.06.003]

4 Ermund A, Schütte A, Johansson ME, Gustafsson JK, Hansson GC. Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. I. Gastrointestinal mucus layers have different properties depending on location as well as over the Peyer's patches. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G341-G347 [PMID: 23832518 DOI: 10.1152/ajpgi.00046.2013]

5 Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15064-15069 [PMID: 18806221 DOI: 10.1073/pnas.0803124105]

6 Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 712-719 [PMID: 25872481 DOI: 10.1038/mi.2015.32]

7 Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G922-G929 [PMID: 11292601]

8 Johansson ME, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 352-361 [PMID: 23478383 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35]

9 Lang T, Hansson GC, Samuelsson T. Gel-forming mucins appeared early in metazoan evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16209-16214 [PMID: 17911254 DOI: 10.1073/pnas.0705984104]

10 Gum JR, Hicks JW, Toribara NW, Siddiki B, Kim YS. Molecular cloning of human intestinal mucin (MUC2) cDNA. Identification of the amino terminus and overall sequence similarity to prepro-von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1994; 269: 2440-2446 [PMID: 8300571]

11 Asker N, Baeckström D, Axelsson MA, Carlstedt I, Hansson GC. The human MUC2 mucin apoprotein appears to dimerize before O-glycosylation and shares epitopes with the 'insoluble' mucin of rat small intestine. *Biochem J* 1995; 308 (Pt 3): 873-880 [PMID: 8948445 DOI: 10.1042/bj3080873]

12 Asker N, Axelsson MA, Olofsson SO, Hansson GC. Dimerization of the human MUC2 mucin in the endoplasmic reticulum is followed by a N-glycosylation-dependent transfer of the mono- and dimers to the Golgi apparatus. *J Biol Chem* 1998; 273: 18857-18863 [PMID: 9668061 DOI: 10.1074/jbc.273.30.18857]

13 Park SW, Zhen G, Verhaeghe C, Nakagami Y, Nguyenvu LT, Barczak AJ, Killeen N, Erle DJ. The protein disulfide isomerase AGR2 is essential for production of intestinal mucus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 6950-6955 [PMID: 19359471 DOI: 10.1073/pnas.0808722106]

14 Axelsson MA, Asker N, Hansson GC. O-glycosylated MUC2 monomer and dimer from LS 174T cells are water-soluble, whereas larger MUC2 species formed early during biosynthesis are insoluble and contain nonreducible intermolecular bonds. *J Biol Chem* 1998; 273: 18864-18870 [PMID: 9668062 DOI: 10.1074/jbc.273.30.18864]

15 Godl K, Johansson ME, Lidell ME, Mörgelin M, Karlsson H, Olson FJ, Gum JR, Kim YS, Hansson GC. The N terminus of the MUC2 mucin forms trimers that are held together within a trypsin-resistant core fragment. *J Biol Chem* 2002; 277: 47248-47256 [PMID: 12374796 DOI: 10.1074/jbc.M208483200]

16 Garcia MA, Yang N, Quinton PM. Normal mouse intestinal mucus release requires cystic fibrosis transmembrane regulator-dependent bicarbonate secretion. *J Clin Invest* 2009; 119: 2613-2622 [PMID: 19726884 DOI: 10.1172/JCI38662]

17 Bergstrom KS, Morampudi V, Chan JM, Bhinder G, Lau J, Yang H, Ma C, Huang T, Ryz N, Sham HP, Zarepour M, Zaph C, Artis D, Nair M, Vallance BA. Goblet Cell Derived RELM-β Recruits CD4+ T Cells during Infectious Colitis to Promote Protective Intestinal Epithelial Cell Proliferation. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1005108 [PMID: 26285214

名词解释

内黏液层: 胃和结肠的黏液层为两层结构, 对于结肠来说外层疏松, 其中寄居有大量的肠道微生物; 内层紧密, 几乎无肠道微生物的寄居. 该黏液层的存在使肠黏膜上皮细胞并不与大量肠道微生物直接接触.

DOI: 10.1371/journal.ppat.1005108]

18 Busch RA, Heneghan AF, Pierre JF, Neuman JC, Reimer CA, Wang X, Kimple ME, Kudsk KA. Bombesin Preserves Goblet Cell Resistin-Like Molecule β During Parenteral Nutrition but Not Other Goblet Cell Products. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 1042-1049 [PMID: 25934045 DOI: 10.1177/0148607115585353]

19 Liévin-Le Moal V, Servin AL. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 315-337 [PMID: 16614252 DOI: 10.1128/CMR.19.2.315-337.2006]

20 Dharmani P, Srivastava V, Kissoon-Singh V, Chadee K. Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens. *J Innate Immun* 2009; 1: 123-135 [PMID: 20375571 DOI: 10.1159/000163037]

21 McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin TH, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 100-113 [PMID: 18623167 DOI: 10.1002/ibd.20539]

22 Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1131S-1141S [PMID: 11393191]

23 Gustafsson JK, Ermund A, Johansson ME, Schütte A, Hansson GC, Sjövall H. An ex vivo method for studying mucus formation, properties, and thickness in human colonic biopsies and mouse small and large intestinal explants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G430-G438 [PMID: 22159279 DOI: 10.1152/ajpgi.00405.2011]

24 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 350

25 刘玉婷, 郝微微, 历娜娜, 温红珠, 曹丽静, 李佳. 溃疡性结肠炎与肠道菌群研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2802-2807

26 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]

27 Moncada DM, Kammanadiminti SJ, Chadee K. Mucin and Toll-like receptors in host defense against intestinal parasites. *Trends Parasitol* 2003; 19: 305-311 [PMID: 12855381 DOI: 10.1016/S1471-4922(03)00122-3]

28 Fukata M, Abreu MT. Pathogen recognition receptors, cancer and inflammation in the gut. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 680-687 [PMID: 19828376 DOI: 10.1016/j.coph.2009.09.006]

29 Bhinder G, Stahl M, Sham HP, Crowley SM, Morampudi V, Dalwadi U, Ma C, Jacobson K, Vallance BA. Intestinal epithelium-specific MyD88 signaling impacts host susceptibility to infectious colitis by promoting protective goblet cell and antimicrobial responses. *Infect Immun* 2014; 82: 3753-3763 [PMID: 24958710 DOI: 10.1128/IAI.02045-14]

30 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariaz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]

31 McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 265-278 [PMID: 21407243 DOI: 10.1038/nrmicro2538]

32 Birchenough GM, Nyström EE, Johansson ME, Hansson GC. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science* 2016; 352: 1535-1542 [PMID: 27339979 DOI: 10.1126/science.aaf7419]

33 白爱平. 炎症性肠病肠黏膜屏障损伤机制. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3187-3191

34 Harrison TR, Longo DL. Harrison's manual of medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2013: 1003-1004

35 Vaiphei K, Saha M, Sharma BC, Bhasin DK, Singh K. Goblet cell status in idiopathic ulcerative colitis--implication in surveillance program. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47: 16-21 [PMID: 15471116]

36 Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M. Suppression of hath1 gene expression directly regulated by hes1 via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2251-2260 [PMID: 21987298 DOI: 10.1002/ibd.21611]

37 García-Posadas L, Hodges RR, Li D, Shatos MA, Storr-Paulsen T, Diebold Y, Dartt DA. Interaction of IFN-γ with cholinergic agonists to modulate rat and human goblet cell function. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 206-217 [PMID: 26129651 DOI: 10.1038/mi.2015.53]

38 Van Hauwermeiren F, Vandenbroucke RE, Grine L, Lodens S, Van Wonterghem E, De Rycke R, De Geest N, Hassan B, Libert C. TNFR1-induced lethal inflammation is mediated by goblet and Paneth cell dysfunction. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 828-840 [PMID: 25425265 DOI: 10.1038/mi.2014.112]

39 Imaeda H, Andoh A, Aomatsu T, Uchiyama K, Bamba S, Tsujikawa T, Naito Y, Fujiyama Y. Interleukin-33 suppresses Notch ligand expression and prevents goblet cell depletion in dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int J Mol Med* 2011; 28: 573-578 [PMID: 21667014 DOI: 10.3892/ijmm.2011.718]

40 Leiper K, Campbell BJ, Jenkinson MD, Milton J, Yu LG, Democratis J, Rhodes JM. Interaction between

bacterial peptides, neutrophils and goblet cells: a possible mechanism for neutrophil recruitment and goblet cell depletion in colitis. *Clin Sci* (Lond) 2001; 101: 395-402 [PMID: 11566077 DOI: 10.1042/CS20010078]
41 赵曼, 高峰. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 现代生物医学进展 2010; 10: 3160-3165
42 Lan A, Andriamihaja M, Blouin JM, Liu X, Descatoire V, Desclée de Maredsous C, Davila AM, Walker F, Tomé D, Blachier F. High-protein diet differently modifies intestinal goblet cell characteristics and mucosal cytokine expression in ileum and colon. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 91-98 [PMID: 25459886 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.09.007]
43 Gersemann M, Becker S, Kübler I, Koslowski M, Wang G, Herrlinger KR, Griger J, Fritz P, Fellermann K, Schwab M, Wehkamp J, Stange EF. Differences in goblet cell differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Differentiation* 2009; 77: 84-94 [PMID: 19281767 DOI: 10.1016/j.diff.2008.09.008]
44 Johansson ME, Hansson GC. Mucus and the goblet cell. *Dig Dis* 2013; 31: 305-309 [PMID: 24246979 DOI: 10.1159/000354683]
45 Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4659-4665 [PMID: 20615996 DOI: 10.1073/pnas.1006451107]
46 Fu J, Wei B, Wen T, Johansson ME, Liu X, Bradford E, Thomsson KA, McGee S, Mansour L, Tong M, McDaniel JM, Sferra TJ, Turner JR, Chen H, Hansson GC, Braun J, Xia L. Loss of intestinal core 1-derived O-glycans causes spontaneous colitis in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 1657-1666 [PMID: 21383503 DOI: 10.1172/JCI45538]
47 Boland CR, Lance P, Levin B, Riddell RH, Kim YS. Abnormal goblet cell glycoconjugates in rectal biopsies associated with an increased risk of neoplasia in patients with ulcerative colitis: early results of a prospective study. *Gut* 1984; 25: 1364-1371 [PMID: 6510769 DOI: 10.1136/gut.25.12.1364]
48 Lidell ME, Moncada DM, Chadee K, Hansson GC. Entamoeba histolytica cysteine proteases cleave the MUC2 mucin in its C-terminal domain and dissolve the protective colonic mucus gel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9298-9303 [PMID: 16754877 DOI: 10.1073/pnas.0600623103]
49 van der Post S, Subramani DB, Bäckström M, Johansson ME, Vester-Christensen MB, Mandel U, Bennett EP, Clausen H, Dahlén G, Sroka A, Potempa J, Hansson GC. Site-specific O-glycosylation on the MUC2 mucin protein inhibits cleavage by the Porphyromonas gingivalis secreted cysteine protease (RgpB). *J Biol Chem* 2013; 288: 14636-14646 [PMID: 23546879 DOI: 10.1074/jbc.M113.459479]
50 Subramani DB, Johansson ME, Dahlén G, Hansson GC. Lactobacillus and Bifidobacterium species do not secrete protease that cleaves the MUC2 mucin which organises the colon mucus. *Benef Microbes* 2010; 1: 343-350 [PMID: 21831773 DOI: 10.3920/BM2010.0039]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

同行评价

肠黏膜上皮细胞表面的黏液层是肠黏膜屏障的重要组成部分, 结肠的黏液层以黏蛋白MUC2为主. 内黏液层的黏蛋白渗透性改变后伴随的细菌定植可能是结肠炎发展的早期步骤. 活动性UC患者MUC2产生及分泌减少. 本文对内黏液层与UC发病机制的联系进行了综述, 将其归纳为黏蛋白MUC2糖基破坏和网状结构破坏, 对黏蛋白MUC2与UC发病机制关系进行了论述.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.84

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 84-90
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

功能性消化不良的相关研究进展

汪龙德, 毛兰芳, 杜晓娟, 张 晶, 吴溪玮

背景资料
功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)具有较高的发病率, 消化不良患者行内镜检查发现FD占70%以上. 根据罗马Ⅲ的诊断标准, FD在普通人群中的发病率5.3%-20.4%, 而FD的发病与多种因素相关, 同时存在不同地治疗方法.

汪龙德, 毛兰芳, 甘肃中医药大学附属医院脾胃病科 甘肃省兰州市 730020

杜晓娟, 张晶, 吴溪玮, 甘肃中医药大学中医临床学院 甘肃省兰州市 730000

汪龙德, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统疾病的中医药防治研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81360540; 甘肃省中医药管理局基金资助项目, Nos. GZK-2012-31, GZK-2013-29; 甘肃省科技厅自然基金资助项目, No. 1212RJZA081; 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室基金资助项目, No. ZDSYS-KJ-2013-003.

作者贡献分布: 本文写作由汪龙德与毛兰芳完成; 杜晓娟、张晶及吴溪玮审校.

通讯作者: 毛兰芳, 住院医师, 730020, 甘肃省兰州市嘉峪关西路732号, 甘肃中医药大学附属医院脾胃病科.
sue19890129@163.com

收稿日期: 2016-09-14
修回日期: 2016-11-03
接受日期: 2016-11-09
在线出版日期: 2017-01-08

Research progress on functional dyspepsia

Long-De Wang, Lan-Fang Mao, Xiao-Juan Du, Jing Zhang, Xi-Wei Wu

Long-De Wang, Lan-Fang Mao, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Gansu Traditional Chinese Medicine University, Lanzhou 730020, Gansu Province, China

Xiao-Juan Du, Jing Zhang, Xi-Wei Wu, School of Clinical Chinese Medicine, Gansu Traditional Chinese Medicine University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360540; Foundation of Administration of Traditional Chinese Medicine of Gansu Province, Nos. GZK-2012-31 and GZK-2013-29; Natural Science Foundation of Gansu Provincial Science and Technology Department, No. 1212RJZA081; Fund of Key Laboratory of TCM Pharmacology and Toxicology of Gansu Province, No. ZDSYS-KJ-2013-003.

Correspondence to: Lan-Fang Mao, Resident Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Gansu Traditional Chinese Medicine University, 732 Jiayuguan West Road, Lanzhou 730020, Gansu Province, China. sue19890129@163.com

Received: 2016-09-14
Revised: 2016-11-03
Accepted: 2016-11-09
Published online: 2017-01-08

Abstract

Functional dyspepsia (FD) is considered to be a series of integrated responses to dysfunction of the brain-gut axis caused by a combination of biological factors and socio-psychological factors. Gastrointestinal motility disorder and mental emotional disorder are important factors leading to the development of FD, and abnormal function of the brain-gut axis is the core mechanism of FD pathogenesis. The high incidence of FD has caused a high degree of attention. In this paper, we will review the latest advances in the understanding of the pathogenesis of FD and in its treatment.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional dyspepsia; Brain-gut axis; Gastrointestinal motility disorder; Mental emotional disorders; Research progress

Wang LD, Mao LF, Du XJ, Zhang J, Wu XW. Research progress on functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 84-90 URL: http://www.

同行评议者
沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 徐辉, 主任医师, 成都军区总医院消化内科

wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/84.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.84

摘要

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)被认为是生物因素和社会心理因素复合作用下, 引起脑肠轴功能失调的一系列综合反应. 胃肠动力障碍与精神情志障碍是导致FD发病的重要因素, 脑肠轴功能异常是发病的核心机制. FD的高发病率已引起高度的重视, 因此本文综述了FD在发病机制和治疗方面最新的研究进展.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 功能性消化不良; 脑肠轴; 胃肠动力障碍; 精神情志障碍; 研究进展

核心提要: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的发病与多种因素相关, 胃肠动力障碍与精神情志障碍是脑肠轴功能障碍的直接体现, 明确FD的发病机制及其选择合理的治疗方法对FD的治疗必不可少.

汪龙德, 毛兰芳, 杜晓娟, 张晶, 吴溪玮. 功能性消化不良的相关研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 84-90 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/84.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.84

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种排除了器质性、代谢性或系统性, 伴有特异性上腹痛、餐后饱胀不适、早饱、上腹烧灼感、恶心、呕吐、嗳气等症状, 在6 mo的时间内至少发生1次/wk的功能性胃肠病[1]. FD是消化不良最常见的病因, 消化不良患者行内镜检查发现FD占70%以上. 根据罗马III的诊断标准, FD在普通人群中的发病率5.3%-20.4%, 但因地域不同存在一定的差异性, FD在日本的发病率21.9%, 韩国为46.0%, 澳大利亚为24.4%, 亚洲为8%-23%[2,3]. 我国FD的发病率广东为18.20%, 天津为23.29%, 台湾为11.80%, 香港为18.40%[4].

1 FD的病因及发病机制

现代医学认为FD的发病因素与发病机制多元化且尚未阐明, 主要有胃肠动力障碍、精神心理因素、胃肠激素的改变、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、炎症相关、内脏高敏感性、特定基因型改变与遗传易感性、早期生活应激等观点[5,6]. FD的发病是生物因素和社会心理因素复合作用的体现, 脑肠轴功能的失调是FD发病的核心机制. 脑肠轴[7,8]的调节功能主要体现在一方面不同发病因素发起的各种信号从肠道传递到中枢神经系统(central nervous system, CNS), CNS整合各种传入信号后通过肠神经链和神经-内分泌系统传递到胃肠道内的各种靶细胞, 调控胃肠道的感觉、动力和分泌, 另一方面通过内脏作用又反作用于中枢的痛觉、情绪和行为. 其中, 胃肠动力障碍与精神情志障碍是生物因素和社会心理因素的直观表现, 胃肠激素分泌异常是脑肠轴功能失调的在胃肠道的直接体现.

研发前沿
FD被认为是生物因素和社会心理因素复合作用下, 引起脑肠轴功能失调的一系列综合反应. 胃肠动力障碍与精神情志障碍是导致FD发病的重要因素, 脑肠轴功能异常是发病的核心机制.

1.1 胃肠动力障碍 胃肠道动力障碍是FD发病的重要机制, 胃肠动力不足为FD最直接的表现, 其作用机制与胃排空延迟、餐后胃底容受性舒张受限及胃对容量扩张的敏感性增加有关. 目前研究[9]已经证实FD患者出现餐后胃底的过度时相性收缩, 引起胃底张力增高, 可能与餐后上腹不适相关. 大量动物实验电生理监测也证实了这一点, 程秋实等[10]采用夹尾刺激配合饮食节制的方法造模, 发现FD模型大鼠的胃肠电生理活动明显低于正常组大鼠, 体表胃电图的研究也报告了FD患者胃肌电活动明显减弱, 主要表现为频率、振幅等的显著性改变, 报告已证实约为30%的FD患者表现为胃排空延迟[11,12]; FD患者的胃排空较健康人明显减慢, 并且胃排空延缓在女性患者和有饱胀、恶心和呕吐症状的患者中更常见[13]; 因此, 治疗FD的关键在改善胃排空障碍. 但最新有学者认为快速胃排空障碍可能比胃排空延迟更容易引起FD[14]. 饮食刺激等因素常导致食管下括约肌一过性松弛引起胃底容受性舒张受限, 因此, 胃肠动力减弱引起的FD常与胃食管反流病重叠发生[15].

1.2 精神心理因素 FD是一种典型的身心疾病, 多数情况下FD多伴有不同程度的焦虑、抑郁、躯体化等精神障碍, 这些异常精神障碍主要来源于神经官能症、植物神经功能紊乱和焦虑、躯体疾病、不良生活应激事件、异常个性特征和应对方式等[16]. FD患者常伴有不同程度地心理压力, 尤以焦虑/抑郁明显, 部分患

相关报道
现代医学认为FD的发病因素与发病机制多元化且尚未阐明, 主要有胃肠动力障碍、精神心理因素、胃肠激素的改变、幽门螺杆菌感染、炎症相关、内脏高敏感性、特定基因型改变与遗传易感性、早期生活应激等观点.

者可能先于疾病发作, 而其他患者则发生在消化系症状出现之后, 这可能与胃肠道通过植物神经系统传入到CNS引起脑功能紊乱有关.

心理干预可改善FD患者的消化不良症状, 抗焦虑或抗抑郁治疗对FD亦有一定疗效, FD患者平均抑郁症状指数显著增高, 并且症状的加重与心理因素有关[17]. 研究采用生活事件量表、焦虑自评量表和抑郁自评量表量表研究[18]发现FD患者组各项分值均显著高于健康对照组. 精神心理因素通过下丘脑及内分泌、酶及免疫系统和神经递质等途径直接或间接影响胃肠激素的释放, 调节胃肠运动感觉功能. 李迎春等[19]研究提示FD患者存在自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)功能异常, 而伴随抑郁和/或焦虑状态的FD患者更易出现ANS功能受损. 吴改玲等[20]也通过研究认为存在抑郁和焦虑状态的FD患者更易出现自主功能受损, 从而影响胃肠道的感觉和运动. 国外有研究[21]对接受胃排空检查的患者开展了一项全面的心理评估, 此项研究共纳入209例患者, 其中约有151例患者(72%)满足罗马III FD的标准. 研究发现整个小组的患者在抑郁、焦虑、躯体化、感知压力的程度及情绪障碍较正常人群标准要高, 同时还发现满足罗马III标准的FD患者症状严重程度及求医行为明显高于其他消化不良患者. 因此, FD患者对心理障碍的评估可能会提高诊断, 找到合适的治疗方案.

1.3 脑肠轴功能障碍与胃肠激素改变 脑-肠轴是将CNS、肠神经系统及ANS连接的一种神经双向通路, 机体通过脑-肠轴之间神经-内分泌网络的双向环路进行脑肠互动, FD及肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的发病与脑肠轴功能的异常相关[22]. 脑肠轴功能障碍可以引起脑肠肽水平的异常表达, 其主要在血浆、下丘脑、脊髓背根及胃肠壁中出现脑肠肽的异常表达. 脑肠肽主要分为胃肠激素、胃肠神经肽、神经肽3种, 是内分泌细胞分泌的小分子物质. 毛兰芳等[23]系统回顾发现与FD的发病与多种脑肠肽相关, 尤以胃肠激素水平改变最为显著. BGP是连接和调控脑肠互动的中间环节, 不仅调节情绪障碍, 并且对胃肠道运动、感觉和分泌功能具有调节作用[24]. 动物实验研究[25]证实FD模型大鼠不仅胃排空障碍, 同时降低血清一氧化氮的含量; 大量临床研究[26]也发现FD患者血浆和胃黏膜组织中胆囊收缩素、胃促生长素、血管活性肠肽等胃肠激素的含量发生了改变. 脑肠轴对FD的调节机制主要通过多种复合因素共同作用, 因此, 脑肠轴功能的异常被认为是导致FD发生的核心机制.

1.4 感染与炎症相关因素 胃肠道感染后会导致IBS也可能会引起FD, 沙门氏菌、大肠杆菌、空肠弯曲菌、贾第鞭毛虫及诺如病毒都可能会诱发FD, 然而尚未有任何微生物符合科赫法则, 胃肠炎患者也可引起FD或FD合并IBS. 因此, 有学者[27]提出这样的假设, 当消化系统感染累及近端小肠和胃时可出现FD, 累及远端小肠和结肠时可出现IBS, 当累及全消化系统时可出现 FD与IBS的重叠综合征.

另一引起FD的感染性因素可能是*H. pylori*的感染, 约有5%的消化不良由*H. pylori*的感染引起, 目前对*H. pylori*感染作为FD的致病因素尚存在一定地争议. 最新的指南或共识未有足够的科学依据证明两者之间的相关性, 然而部分患者根除*H. pylori*后症状得到了长期缓解. 一项评估根除*H. pylori*治疗效果的前瞻性研究显示[28], 根除*H. pylori*治疗可明显改善上腹痛及上腹烧灼感, 而对早饱感与餐后饱胀不适未见疗效. 因此, 根除*H. pylori*治疗的效果在上腹痛综合征中更为显著.

在约有40%的FD患者中发现同时存在十二指肠炎, 特别是十二指肠嗜酸性粒细胞的增多, 部分患者可伴有过多的嗜酸性粒细胞和嗜酸性粒细胞脱颗粒与神经毗连, 十二指肠嗜酸性粒细胞的增多与吸烟、早饱感以及疼痛相关[29]. 因此, 器质性机制可能参与了部分FD患者症状的改善.

1.5 内脏高敏感性 FD患者对疼痛、餐后饱胀不适等刺激的阈值明显偏低, 称为内脏的敏感性增高, 这种高敏感性呈弥漫性及多部位分布, 在FD患者中以温度、胃酸等机械性扩张和化学性刺激为主. 因此, FD患者服用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和H_2受体拮抗剂后能够明显缓解症状. 一项关于内脏高敏感性的研究[30]证实了FD患者躯体耐受程度明显低于正常人群, 这与机体内脏感觉调节功能失常密切相关.

1.6 特定基因型改变与遗传易感性因素 FD的发病受遗传因素的影响, Kourikou等[31]系统回顾了与胃肠感觉与运动、相关炎症及免疫

等相关的基因型, 证实G-蛋白β_3亚族基因825是最早发现与FD相关的基因, 随后5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT_4)转运体、白介素-17F、巨噬细胞迁移抑制因子等被人

与FD的发生有一定地相关性, 但由于FD的亚型、样本量、地域、种族及环境因素的差异性, 目前尚未有足够的证据证实FD与遗传因素之间的关联性.

1.7 生活应激 生活应激在FD的发病中发挥重要作用, 食物不耐受或过敏可能诱发FD, 高脂饮食通过改变胃肠激素的水平来影响胃十二指肠的病理生理机制[32]. 胃液中存在胃生物菌群, 晨起空腹时FD患者胃液中的细菌群落明显高于正常人, 摄取不同种类的食物会导致胃菌群的不同. 同时, 婚姻状态、个性特点、睡眠状态均可影响FD患者的症状, 但生活应激并不会影响生存质量, 有针对性调查证明, 减少压力与忧虑及合理饮食(少量、规律、低脂)有益于减轻FD的症状, 因此, FD是一种生活应激诱导的综合征[33,34].

2 FD的治疗

2.1 药物治疗

2.1.1 胃肠促动力剂: 大部分FD患者主要表现为胃动力障碍和胃底容受性舒张的异常, 因此, 对FD的治疗主要以促动力为主, 已在包含27项随机试验[35]的Meta分析中被证实胃肠促动力剂的疗效优于安慰剂. 临床常见的促进胃肠动力药主要包括多巴胺D_2受体拮抗剂、5-HT_4受体激动剂、阿片受体拮抗剂、胃动素受体激动剂及其衍生物等4大类.

目前临床多使用莫沙必利等5-HT_4受体激动剂, 莫沙必利主要通过兴奋肠肌间神经丛节前和节后经元的5-HT_4受体. 莫沙必利起效迅速, 特异性地作用于上消化道, 间接增加乙酰胆碱的释放, 增强胃肠道平滑肌的蠕动和收缩, 增加胃与十二指肠收缩和胃与十二指肠协调运动, 促进胃十二指肠排空, 有效解除上消化道动力障碍症状. 可显著改善FD患者上腹痛、早饱、餐后饱胀不适、恶心呕吐、嗳气等症状[36]. 孙光裕等[37]发现西甲硅油联合莫沙必利治疗组总有效率为89.1%, 明显优于对照组(75.9%), 有显著性差异(P<0.05); 其中特别对餐后饱胀不适的疗效与对照组比较, 有显著性差异(P<0.01).

最新研究[38]发现乙酰胆碱酯酶抑制剂阿考替胺可明显改善餐后饱胀不适、早饱感等症状, 不仅能促进胃肠动力, 同时还具有改善胃底容受性舒张的作用, 且具有不良反应少、耐药性低的特点. 目前, 在日本的多项临床试验中证实了阿考替胺的有效性及安全性, 该药在日本已被批准用于FD, 而在西方国家正在进行3期药物临床试验.

2.1.2 根除*H. pylori*: 临床发现FD患者常伴有*H. pylori*感染, 一项为期随访12 mo的随机对照研究[39]证实根除*H. pylori*感染能够提高FD的疗效, 因此临床上FD患者可先进行$^{14}C/^{13}C$呼气试验等检查, 若阳性者可予根除治疗. “京都全球共识”[40]推荐慢性胃炎伴消化不良患者应根除*H. pylori*感染, 主要采用四联疗法(1种PPI联合2种抗生素及1种铋剂), 但胃内PH值对抗生素的敏感性及*H. pylori*的根除率有一定地影响, 因此在根除时应个体化治疗并且需要足量足疗程治疗. 同时, 益生菌可以减少胃肠道菌群易位、耐药菌生长等抗生素相关不良反应, 联合使用益生菌可提高*H. pylori*的根除率[41]. 国内常采用三联疗法联合中药根除*H. pylori*感染取得了很好的临床疗效, 王宁等[42]采用三联疗法联合一种中药复方根除*H. pylori*感染有效率达到84%. 因此, FD患者出现*H. pylori*感染时, 有必要对其进行根除治疗. 但最新有研究发现[43]根除*H. pylori*感染不能完全改善FD的症状, 但能够改善腹痛和呕吐的症状.

2.1.3 抑酸治疗: 胃酸分泌过多影响胃的敏感性, 因此, 抑酸药物PPI和H_2受体拮抗剂依然是治疗FD的一线药物, 且疗效相当[44], 但PPI治疗伴有溃疡型或反流型的FD患者有效, 而对以胃肠动力障碍为主的FD患者治疗效果并不佳. 患者*CYP*$_2$*C*$_{19}$基因的多态性[45]可影响某些抑酸药物的代谢, 因此临床使用时多选用雷贝拉唑及埃索美拉唑等稳定、疗效高的PPI.

2.1.4 抗焦虑/抑郁药: FD患者常伴有焦虑/抑郁等表现, 所以有学者建议将抗焦虑/抑郁药作为FD的二线或三线治疗, 临床常用抗焦虑药联合抗抑郁药治疗FD, 目前主要包括苯二氮䓬类、三环类、选择性5-HT_4再摄取抑制药及黛力新(氟哌噻吨美利曲辛). 临床及研究[46]发现, 抗抑郁药联合普瑞巴林或加巴喷丁可以缓解部分患者疼痛的症状, 但阿片类药物并不建议使用, 主要因为阿片类药物不但没有治疗作用, 还可

创新盘点

FD研究是功能性胃肠病研究领域的热点, 本文基于脑肠轴角度探讨了胃肠动力障碍与精神情志障碍在FD中重要作用, 并论述了其他相关发病因素及其治疗, 为FD的临床诊疗提供了一定地理论依据.

应用要点
FD是临床常见的功能性胃肠病, FD的高发病率已引起高度的重视, 因此本文综述了FD在发病机制和治疗方面最新的研究进展.

能导致依赖、治疗失败或麻醉品肠道综合征等不良反应.

氟哌噻吨与盐酸美利曲辛在抗焦虑与抑郁的同时具有相互拮抗作用, 主要表现在作用于突触间隙时前者促进多巴胺的合成与释放, 后者可增加单胺类递质的含量, 明显降低了不良反应; 研究[47]证明黛力新治疗轻中度的焦虑/抑郁具有良好的临床疗效. 近10年的大型临床试验研究证实抗焦虑/抑郁药治疗FD的有效性, 但目前并没有足够证据支持所有FD患者对焦虑/抑郁或者应用抗焦虑/抑郁药治疗进行筛查.

2.1.5 *微生态制剂*: FD患者胃液中存在菌群失调, 益生菌能够调节菌群的失调, 从而促进胃内微生态环境的平衡, 研究[48]发现LG21酸奶能够改变胃菌群的失调.

2.2 *其他治疗* 鉴于多数药物治疗效果有限, 为改善症状提高生活质量, 约50%的患者需要其他治疗方式. 临床上对于标准药物治疗无效的患者, 医生多常采用补充和替代治疗, 抑酸药联合促动力药对部分患者有效, 伴有心境障碍者采用心理疗法联合药物治疗有一定地疗效, 但目前心理治疗方面的研究仍相当缺乏, 所以有必要进一步研究心理疗法治疗FD的有效性[49].

3 预后

FD是一种慢性、迁延性的功能性疾病, FD患者一开始可能无明显症状, 但随着疾病的复发症状会随之发作. 来自一组人群为基础的数据显示[50], 在长期的随访中, 约15%-20%的FD人群会有持续性症状, 50%的FD人群症状消退, 在剩余30%-35%的FD患者中症状会有波动, 也可能会符合其他功能性胃肠病的诊断标准. 因此, 尽管FD具有长期的属性和一定地波动性, 但没有证据显示他会降低生存期. 但对于FD患者仍然需要进行一定地宣教, 要求患者必须有良好的生活习惯, 包括规律休息、合理饮食、调畅情绪等.

FD研究是功能性胃肠病研究领域的热点, 本文基于脑肠轴角度探讨了胃肠动力障碍与精神情志障碍在FD中重要作用, 并论述了其他相关发病因素及其治疗, 为FD的临床诊疗提供了一定地理论依据.

4 参考文献

1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
2 Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 320-329 [PMID: 26095436 DOI: 10.5056/jnm14165]
3 Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, Hou X, Wong BC, Kachintorn U. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 235-244 [PMID: 21860815 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.235]
4 Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Cennamo V, Gilthorpe MS, Forman D, Bazzoli F. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1302-1311 [PMID: 20074574 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.057]
5 Fujiwara Y, Arakawa T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 447-457 [PMID: 25257470 DOI: 10.5056/jnm14080]
6 Lee JY, Kim N, Kim GH, Kim GH. Comparing the Areas of Interest in the Field of Functional Gastrointestinal Disorder and Neurogastroenterology and Motility Between the East and the West. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 503-510 [PMID: 26351091 DOI: 10.5056/jnm15060]
7 Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 919-933 [PMID: 16948804 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03078.x]
8 Gaman A, Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation* 2008; 11: 249-259 [PMID: 19844605 DOI: 10.1111/j.1525-1403.2008.00172.x]
9 Depoortere I. Motilin and motilin receptors: characterization and functional significance. *Verh K Acad Geneeskd Belg* 2001; 63: 511-529 [PMID: 11813507]
10 程秋实, 汪龙德, 毛兰芳, 刘俊宏. 平胃胶囊对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠胃肠动力及脑肠肽的影响. 时珍国药医药 2015; 8: 1804-1807
11 Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N, Kusunoki M, Miyake K, Gudis K, Tsukui T, Iwakiri K, Sakamoto C. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion* 2009; 79: 65-72 [PMID: 19246923 DOI: 10.1159/000205740]
12 Kayar Y, Danalıoğlu A, Kafee AA, Okkesim Ş, Şentürk H. Gastric myoelectrical activity abnormalities of electrogastrography in patients with functional dyspepsia. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 415-420 [PMID: 27782888 DOI: 10.5152/tjg.2016.16281]
13 Napthali K, Koloski N, Walker MM, Talley NJ. Women and functional dyspepsia. *Womens Health* (Lond) 2016; 12: 241-250 [PMID: 26901578 DOI: 10.2217/whe.15.88]
14 Olofsson S. Isoelectric focusing of herpes simplex virus. *Arch Virol* 1975; 49: 93-98 [PMID: 2144 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06627.x]
15 Chirila I, Morariu ID, Barboi OB, Drug VL. The role of diet in the overlap between gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia. *Turk J*

Gastroenterol 2016; 27: 73-80 [PMID: 26728864 DOI: 10.5152/tjg.2015.150238]
16 Sobański JA, Klasa K, Mielimąka M, Rutkowski K, Dembińska E, Müldner-Nieckowski Ł, Cyranka K, Smiatek-Mazgaj B, Popiołek L. The crossroads of gastroenterology and psychiatry - what benefits can psychiatry provide for the treatment of patients suffering from gastrointestinal symptoms. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 222-228 [PMID: 26759629 DOI: 10.5114/pg.2015.51213]
17 Miranda A. Early life stress and pain: an important link to functional bowel disorders. *Pediatr Ann* 2009; 38: 279-282 [PMID: 19476301]
18 Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Vos R, Fischler B, Demyttenaere K, Tack J. Abuse history, depression, and somatization are associated with gastric sensitivity and gastric emptying in functional dyspepsia. *Psychosom Med* 2011; 73: 648-655 [PMID: 21949416 DOI: 10.1097/PSY.0b013e31822f32bf]
19 李迎春, 赵宝龙, 周红, 王军, 王萍, 王井红. 心理状态变化与自主神经功能改变及胃电节律紊乱在功能性消化不良中的相互关系. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2063-2066
20 吴改玲, 蓝宇. 符合罗马Ⅲ标准FD患者心理测试及自主神经功能观察44例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1473-1477
21 Dibaise JK, Islam RS, Dueck AC, Roarke MC, Crowell MD. Psychological distress in Rome III functional dyspepsia patients presenting for testing of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 196-205 [PMID: 26511077 DOI: 10.1111/nmo.12709]
22 Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 592-600 [PMID: 27444264 DOI: 10.1111/apt.13738]
23 毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒. 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 570-576
24 Huang W, Jiang SM, Jia L, You LQ, Huang YX, Gong YM, Wang GQ. Effect of amitriptyline on gastrointestinal function and brain-gut peptides: a double-blind trial. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4214-4220 [PMID: 23864786 DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4214]
25 Ma JL, Zhao SJ, Wang TT, Piao JH, Li X, Gao L, Wang XQ. Effect of Dingguier umbilical paste on rats with functional dyspepsia and mice with splenic asthenia. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2013; 38: 1067-1070 [PMID: 23847959]
26 Liu J, Li F, Tang XD, Ma J, Ma X, Ge DY, Li GM, Wang Y. XiangshaLiujunzi decoction alleviates the symptoms of functional dyspepsia by regulating brain-gut axis and production of neuropeptides. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 387 [PMID: 26508134 DOI: 10.1186/s12906-015-0913-z]
27 Brown H, Cartwright R. Re: The Relationship Between Irritable Bowel Syndrome, Functional Dyspepsia, Chronic Fatigue and Overactive Bladder Syndrome: A Controlled Study 6 Years After Acute Gastrointestinal Infection. *Eur Urol* 2015; 68: 1099-1100 [DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.048]
28 Piriyapong K, Tangaroonsanti A, Mahachai V, Vilaichone RK. Helicobacter pylori infection impacts on functional dyspepsia in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 10887-10891 [PMID: 25605196 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.24.10887]
29 Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1853-1863 [PMID: 26535514 DOI: 10.1056/NEJMra1501505]
30 Wilder-Smith CH, Li X, Shen L, Cao Y, Ho KY, Wong RK. Dysfunctional endogenous pain modulation in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 489-498 [PMID: 24351013 DOI: 10.1111/nmo.12291]
31 Kourikou A, Karamanolis GP, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7672-7682 [PMID: 26167069 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7672]
32 Khodarahmi M, Azadbakht L. Dietary fat intake and functional dyspepsia. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 76 [PMID: 27195249 DOI: 10.4103/2277-9175.180988]
33 Shimpuku M, Futagami S, Tajima N, Yamawaki H, Maruki Y, Kodaka Y, Nagoya H, Gudis K, Kawagoe T, Sakamoto C. Impact of eating attitude and impairment of physical quality of life between tertiary clinic and primary clinic functional dyspepsia outpatients in Japan. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 506-515 [PMID: 25273121 DOI: 10.5056/jnm14015]
34 Chen Y, Wang C, Wang J, Zheng L, Liu W, Li H, Yu S, Pan B, Yu H, Yu R. Association of Psychological Characteristics and Functional Dyspepsia Treatment Outcome: A Case-Control Study. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5984273 [PMID: 27547220 DOI: 10.1155/2016/5984273]
35 Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, Tanaka S, Nishi N, Chayama K, Haruma K. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 304-310 [PMID: 17295758 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04493.x]
36 吴宗英, 王一平, 曾超. 莫沙必利治疗功能性消化不良的系统评价. 中国循证医学杂志 2006; 6: 790 -802
37 孙光裕, 林伟琦. 西甲硅油联合莫沙必利治疗功能性消化不良. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 375 -377
38 Matsueda K, Hongo M, Ushijima S, Akiho H. A long-term study of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results from an open-label phase III trial in Japan on efficacy, safety and pattern of administration. *Digestion* 2011; 84: 261-268 [PMID: 21934307 DOI: 10.1159/000332404]
39 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]
40 刘文忠. “幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”解读. 胃肠病学 2015; 20: 449-456

名词解释

功能性消化不良(FD): 消化不良最常见的病因, 根据罗马Ⅲ标准, FD是具有上腹痛、上腹烧灼感、早饱、餐后饱胀, 恶心、呕吐及嗳气等起源于胃十二指肠区域的一种或多种症状, 在6 mo的时间内至少发生1次/wk, 并除外其他可以解释上述症状的器质性、系统性或代谢性疾病.

同行评价
本文对FD的发病机制、治疗进行了综述, 具有一定的临床参考价值.

41 Jodaki A, Sahraie A, Yasemi M, Peyman H, Yasemi MR, Hemati K. Helicobacter pylori eradication effect on patients with functional dyspepsia symptoms. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016; 62: 148-154 [PMID: 27091036]
42 王宁, 汪龙德. 平胃胶囊治疗脾胃湿热型耐药幽门螺杆菌相关性胃炎疗效观察. 中国中医药信息杂志 2011; 18: 78-79
43 Oh B, Kim BS, Kim JW, Kim JS, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, Chun J. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the Helicobacter pylori Eradication: Randomized Controlled Trial. *Helicobacter* 2016; 21: 165-174 [PMID: 26395781 DOI: 10.1111/hel.12270]
44 Tomita T, Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Role of acid in functional dyspepsia. *Nihon Rinsho* 2015; 73: 1202-1208 [PMID: 26165081]
45 Klieber M, Oberacher H, Hofstaetter S, Beer B, Neururer M, Amann A, Alber H, Modak A. CYP2C19 Phenoconversion by Routinely Prescribed Proton Pump Inhibitors Omeprazole and Esomeprazole: Clinical Implications for Personalized Medicine. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 354: 426-430 [PMID: 26159874 DOI: 10.1124/jpet.115.225680]
46 Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2015 Nov 13. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26567029 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310721]
47 郭秋霞, 彭娜, 吕飞, 姜齐宏. 黛力新对功能性消化不良患者治疗后焦虑和抑郁的改善作用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 324-327
48 Nakae H, Tsuda A, Matsuoka T, Mine T, Koga Y. Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3: e000109 [PMID: 27752337 DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000109]
49 Lacy BE, Talley NJ, Locke III GR, Bouras EP, DiBaise JK, El-Serag HB, Abraham BP, Howden CW, Moayyedi P, Prather C. Review article: current treat- ment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 3-15
50 Voiosu TA, Giurcan R, Voiosu AM, Voiosu MR. Functional dyspepsia today. *Maedica* (Buchar) 2013; 8: 68-74 [PMID: 24023602]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.91

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 91-95
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

老年胆总管结石患者腹腔镜胆总管探查术后一期缝合与T管引流疗效比较

郑 伟, 张 云

郑伟, 张云, 江苏大学附属宜兴医院肝胆外科 江苏省宜兴市 214200

郑伟, 主治医师, 主要从事肝胆胰腹腔镜外科及术后快速康复方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由郑伟与张云设计; 研究过程由郑伟操作完成、张云质控; 数据分析及论文写作由郑伟完成.

通讯作者: 张云, 主任医师, 214200, 江苏省宜兴市通真观路75号, 江苏大学附属宜兴医院肝胆外科.
staff784@yxph.com
电话: 0510-87921241

收稿日期: 2016-10-08
修回日期: 2016-11-08
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2017-01-08

Efficacy of primary duct closure *vs* T-tube drainage following laparoscopic common bile duct exploration in elderly patients with choledocholithiasis

Wei Zheng, Yun Zhang

Wei Zheng, Yun Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Yixing Hospital Affiliated to Jiangsu University, Yixing 214200, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yun Zhang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Yixing Hospital Affiliated to Jiangsu University, 75 Tongzhenguan Road, Yixing 214200, Jiangsu Province, China. staff784@yxph.com

Received: 2016-10-08
Revised: 2016-11-08
Accepted: 2016-11-14
Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To compare the clinical efficacy of primary suture and T tube drainage following laparoscopic common bile duct exploration (LCBDE) in elderly patients with choledocholithiasis.

METHODS

The clinical data for 67 elderly patients with choledocholithiasis undergoing LCBDE from January 2011 to December 2016 were analyzed retrospectively. Of the 67 patients, 34 underwent primary duct closure and 33 underwent T-tube drainage after choledochotomy. Security and postoperative complications between the two groups were compared.

RESULTS

There were no significant differences in operative time, intraoperative blood loss, or time of removal of abdominal drainage tube between the two groups ($P > 0.05$). Primary duct closure was significantly superior to T-tube drainage with regard to time to first exhaust (2.0 d ± 0.6 d) and postoperative hospital stay (9.6 d ± 2.2 d). In the primary duct closure group, postoperative bile leakage and recrudescent calculus occurred in one case each. In the T-tube drainage group, two cases suffered from electrolyte disturbance and one case from retained calculus. There was no significant difference in postoperative complications between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Primary duct closure following LCBDE is safe and effective under the premise of following

背景资料
随着我国社会的老龄化, 老年胆道结石疾病患者日趋增多. 鉴于老年患者手术及麻醉难度风险的大, 术后并发症多. 腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)这一微创性治疗一定程度上提高了老年患者手术的安全性, 加快了术后康复, 在临床逐渐广泛应用.

同行评议者
靖昌庆, 主任医师, 山东省立医院胃肠外科; 刘厚宝, 主任医师, 博士生导师, 复旦大学附属中山医院普外科; 王卫东, 主任医师, 佛山市顺德区第一人民医院普外二区; 邬林泉, 教授, 主任医师, 南昌大学第二附属医院肝胆外科

研发前沿
近年来LCBDE这一微创术式被广泛用于胆总管结石的治疗，但国内缺乏针对老年人群胆总管探查术后采用一期缝合或是T管引流疗效及安全性比较的临床研究.

strict surgical indication and grasping skillful technology. Patients receiving primary duct closure can achieve better quality of life compared with those undergoing T-tube drainage.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly patients; Choledocholithiasis; Laparoscopy; Primary suture; T-tube drainage

Zheng W, Zhang Y. Efficacy of primary duct closure *vs* T-tube drainage following laparoscopic common bile duct exploration in elderly patients with choledocholithiasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 91-95 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/91.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.91

摘要

目的

比较腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)后一期缝合与T管引流治疗老年胆总管结石患者的临床疗效.

方法

回顾分析2011-2016年67例接受腹腔镜下胆总管探查术的老年胆总管结石患者的临床资料，其中34例行一期缝合，33例放置T管引流，分析比较两种手术方式的安全性及术后并发症情况.

结果

两组手术时间、术中出血量及腹腔引流管拔除时间均无统计学差异(P>0.05)，而一期缝合组肛门排气时间(2.0 d±0.6 d)、术后住院时间(9.6 d±2.2 d)明显短于T管引流组(P<0.05). 两组术后并发症发生率无统计学差异(P>0.05)，其中一期缝合组患者术后出现胆漏1例、结石复发1例，T管引流组术后出现水电解质紊乱2例、残余结石1例.

结论

对于老年胆总管结石患者，在LCBDE后，如严格掌握适应证、操作技术熟练，一期缝合是安全、有效的，且相对T管引流，患者的生活质量较高.

相关报道
目前较多学者证实，LCBDE治疗胆总管结石，具有损伤小、恢复快的特点，探查后采用一期缝合安全性和疗效均较好，值得临床应用.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 老年胆总管结石; 腹腔镜检查; 一期缝合; T管引流

核心提要: 本研究对腹腔镜胆总管探查后给予一期缝合或T管引流术两种手术方式进行了比较，探讨两种术式治疗老年胆总管结石患者的临床效果、安全性差异及对患者生活质量的影响.

郑伟, 张云. 老年胆总管结石患者腹腔镜胆总管探查术后一期缝合与T管引流疗效比较. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 91-95 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/91.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.91

0 引言

胆道结石是一种常见疾病，由于保守治疗无法改变胆道微环境，疗效不佳，且易复发，手术治疗仍是胆道结石最主要的治疗措施. 随着我国社会的老龄化，老年胆道结石疾病患者日趋增多. 目前我国老年胆石症的发病率高达20%，且老年患者各器官多发生退行性改变，机体免疫力低，代偿能力差，对手术创伤应激明显，使得手术、麻醉难度及风险增大，术中术后并发症增多[1]. 近年来，腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)相较开腹手术，因其微创性及较低的并发症发生率，在临床得到广泛应用[2,3]. 但对于LCBDE后采用一期缝合或是T管引流仍存在一定的争议，尤其针对老年患者的研究较少. 故本文分析了老年患者在腹腔镜下胆总管探查术后分别实行一期缝合及T管引流的临床资料，比较两者疗效，为临床提供一定的参考.

1 材料和方法

1.1 材料 本文统计了2011-2016年宜兴市人民医院行腹腔镜下胆总管切开取石的老年病例，共67例，其中34例行一期缝合，33例行T管引流术.

入组标准: (1)生理年龄≥60岁; (2)结合临床症状表现及术前常规腹部彩超、CT或MRCP检查，明确诊断为胆总管结石，并了解胆总管直径及结石性质、大小，判断结石位置(是否嵌顿于胆总管下段). 排除标准: (1)存在腹腔镜手术绝对禁忌者; (2)合并胆管癌等其他胆道疾病者. 术前准备: 术前控制血压在160/100 mmHg以下，空腹血糖在10 mmol/L以下.

1.2 方法 核对患者、手术部位和术式正确后，全麻成功，平卧于手术台，常规消毒术野并铺巾，脐正中下缘穿刺进腹，建立CO_2气腹. 探查

表 1　一期缝合组与T管引流组患者术前一般临床资料比较

分组	性别(*n*)		年龄(岁)	胆总管直径(cm)	结石性质(*n*)		块状结石最大径(cm)	胆总管结石部位(*n*)		合并症率(%)	术前并发症(*n*)		结石嵌顿(*n*)
	男	女			块状结石	泥沙样结石		下段	上、中段或全段		胰腺炎	胆管炎	
一期缝合组	12	22	69.7±6.6	1.2±0.2	29	5	0.9±0.4	30	4	35.3	2	1	0
T管引流组	12	21	69.8±6.5	1.3±0.5	31	2	1.1±0.6	26	7	54.5	3	3	0
*P*值	0.93		0.93	0.06	0.43		0.15	0.34		0.11	0.67	0.36	–

胃、肝、脾脏等, 明确腹腔内有无其他脏器病变等. 分离暴露胆囊管, 距胆总管3 mm处上锁扣夹. 离断胆囊动脉, 取胆总管前壁上段纵行切口(长度根据胆总管结石情况决定), 置入胆道镜用取石网篮将胆总管内结石取出, 胆道镜检查胆总管内通畅. 一期缝合者用3-0可吸收线间断缝合胆总管切口. T管引流者于胆总管内置T管一根, 用3-0可吸收线间断缝合固定. 胆囊管远端上钛夹一枚, 电凝离断胆囊管, 顺行切除胆囊, 胆囊床电凝止血后腹腔冲洗、关腹, 并常规放置腹腔引流管.

观察指标: (1)术前一般临床资料: 年龄, 性别, 胆总管直径, 胆总管结石性状, 合并症(如高血压病、2型糖尿病、 脑梗塞、慢性阻塞性肺病等)、术前并发症(如急性胰腺炎、胆管炎)等; (2)手术相关指标: 十二指肠乳头水肿情况、胆总管下端狭窄情况、手术时间、术中出血量、肛门排气时间、术后住院时间等; (3)术后并发症: 包括住院期间观察、出院后定期门诊(或电话)随访, 随访时间为3-18 mo, 对于存在腹痛、黄疸等临床表现的患者行B超或MRCP检查, 明确胆道术后情况. 具体观察的并发症包括胆漏、腹腔感染、切口感染、水电解质紊乱、术后并发胰腺炎、胆汁性腹膜炎、残余结石、结石复发、再入院率等.

统计学处理 使用STATA9.0统计软件进行分析, 计数资料采用χ^2检验, 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 一期缝合组与T管引流组患者术前一般情况比较无统计学差异($P>0.05$), 两组数据具有可比性(表1).

2.2 两组患者手术相关指标比较 两组术中均未见明显十二指肠乳头水肿、胆总管下端狭窄等情况. 两组术中出血量相仿, 一期缝合组的手术时间、腹腔引流管拔除时间较T管引流组短, 但无统计学意义. 而术后肛门排气时间及术后住院时间, 一期缝合组明显优于T管引流组(表2).

2.3 两组患者术后并发症比较 两组患者术后并发症的发生率无明显差异: 一期缝合组术后有1例患者出现胆漏(给予持续腹腔引流9 d后自愈), 1例出院后结石复发(再入院手术治疗); T管引流组患者术后出现2例水电解紊乱(低钾血症, 临床给予补钾干预后恢复), 1例残余结石(再入院手术治疗); 两组患者均未发生腹腔感染、切口感染、术后胰腺炎、胆管炎、胆汁性腹膜炎等其他并发症(表3).

3 讨论

老年胆总管结石患者常伴有多种慢性疾病, 病程中易合并胆管炎、梗阻性黄疸、胰腺炎等严重并发症, 机体功能衰退, 组织血管弹性差、脆性大, 对外科手术耐受

创新盘点 本研究结合特殊人群(老年人)自身特点, 详细比较分析了LCBDE后一期缝合与T管引流的利弊.

应用要点
对于老年胆总管结石患者, 严格掌握适应证, 在LCBDE后行一期缝合是安全、有效的, 且患者生活质量较高.

表 2　一期缝合组与T 管引流组患者手术相关指标比较

分组	手术中观察指标				手术后恢复指标		
	十二指肠乳头水肿	胆总管下端狭窄	手术时间(min)	术中出血量(mL)	术后肛门排气时间(d)	腹腔引流管拔除时间(d)	术后住院时间(d)
一期缝合组	0	0	85.4 ± 31.4	19.3 ± 18.8	2.0 ± 0.6	7.5 ± 2.2	9.6 ± 2.2
T管引流组	0	0	90.3 ± 76.7	21.5 ± 18.9	2.4 ± 0.6	8.4 ± 2.7	11.1 ± 2.1
*P*值	–	–	0.57	0.63	0.01	0.19	0.01

表 3　一期缝合组与T 管引流组患者术后并发症比较

分组	*n*	胆漏(*n*)	水电解质紊乱(*n*)	残余结石(*n*)	结石复发(*n*)	再入院率(%)
一期缝合组	34	1	0	0	1	2.9
T管引流组	33	0	2	1	0	3
*P*值		1	0.24	0.49	1	1

性差, 较中青年患者手术难度及风险大[4].

目前临床实践中, 胆总管结石患者在LCBDE后常规采用置入T管引流的方式, 其目的在于促进胆道减压, 同时有助于观察胆管及胆汁引流情况[5], 防止胆管狭窄、胆漏等并发症的发生[6], 为术后处理可能遗漏的胆道问题提供途径[7]. 但由于腹腔镜手术黏连轻, T管周围窦道形成慢、窦道壁薄, 使得放置T管时间较长, 一般需6 wk以上[8,9], 影响胆汁酸的肝肠循环, 消化酶、电解质丢失明显[10]. 而老年患者大多胃肠道消化吸收功能欠佳、存在营养不良, 不利于康复. 且T管携带不便, 其牵拉使术后疼痛加剧, 尤其是老年患者较难适应, 较难配合术后近早下床活动, 胃肠功能恢复减慢, 易发生感染、静脉血栓等情况[11]. T管滑出或意外脱出拔除、T管或胆道镜检查时容易导致窦道穿孔或断裂, 造成胆汁性腹膜炎, 甚至需行二次手术[12]. 理论上, 这些弊端在一定程度上削弱了微创治疗的意义.

一期缝合一定程度上弥补了T管引流的负面效应, 另有学者提出倒刺线的应用, 相对于普通可吸收线可进一步缩短了手术时间, 且并不增加术中及术后胆漏发生率, 一定程度上可以降低老年患者腹腔镜胆总管切开取石一期缝合的手术风险, 值得尝试借鉴[13,14]. 但一期缝合术式易出现术后胆漏、胆道狭窄等情况, 故在操作过程中需重点关注以下几点: (1)胆管炎症重、胆管壁水肿明显, 或术中发现十二指肠乳头水肿、功能不全, 胆总管过细(≤0.8 cm), 胆总管下端狭窄等情况时慎行一期缝合[15]; (2)操作轻柔、熟练, 根据结石性状, 尽可能选择胆总管前壁无血管区切开取石, 避免长时间电凝止血[9]; (3)缝合胆管壁时采用可吸收线, 要注意间距不超过2 mm, 边距为1.0-1.5 mm[16], 打结松紧要适宜, 间断缝合可能更具优势; (4)注意观察术后腹腔引流情况, 适当延长拔除引流管的时间, 对于发现胆漏及防治胆汁性腹膜炎的发生有一定作用.

本项研究显示, 两组手术时间、术中出血量、腹腔引流管拔除时间相仿, 侧面反应了两者手术风险及术后感染率相似. 而一期缝合组术后肛门排气时间(即胃肠道功能恢复时间)、术后住院时间明显短于T管引流组, 减轻了患者的经济压力、改善了患者的生活质量. 故我们认为, 老年胆总管结石患者, 在腹腔镜下胆总管切开取石后, 如条件合适, 一期缝合是安全、有效的. 由于本研究总例数偏少, 临床上需进一步扩大样本量, 长期随访, 获得更可靠的数据支持, 为临床实践提供依据.

4　参考文献

1 王德鹏. 内镜下微创治疗老年胆总管结石的临床效果观察. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 76-84
2 钟伟, 倪谢根. 腹腔镜联合纤维胆道镜与开腹手术治疗老年胆总管结石对术后疼痛及胃肠功能的影响. 中国普通外科杂志 2015; 24: 280-283
3 刘阳, 王钊, 王群, 袁甲翔, 王佳辰, 申云端, 司亚卿. 高龄合并上腹部手术史患者行腹腔镜胆总管探查及T管引流术的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24: 449-455
4 丁轶人, 江涌, 赵伟, 葛玮, 高广璧, 谭梦志. 腹腔镜

联合纤维胆道镜治疗老年胆总管结石108例临床体会. 腹腔镜外科杂志 2014; 19: 547-550
5 牛军, 牛卫博, 张朝阳, 寿楠海. 腹腔镜胆总管切开取石T管引流术: 15年经验回顾与展望. 中国现代普通外科进展 2007; 10: 108-111
6 郭志杰. 腹腔镜胆总管切开取石一期缝合与T管引流治疗胆总管结石的临床疗效. 中国继续医学教育 2016; 8: 109-110
7 刘双海, 汤晓东, 陈胜, 周一夫, 薛红娣, 周标, 贾竞超. 腹腔镜胆道探查术胆管一期缝合与T管引流的疗效比较. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2012; 6: 76-81
8 黄长伟, 周克水, 孙伟君. 腹腔镜下胆囊切除胆总管切开取石并T管引流术60例分析. 中国社区医师(医学专业) 2013; 15: 85-86
9 刘东斌, 刘家峰, 徐大华, 王悦华, 仝小刚, 郑亚民, 蔡伟, 张小丽, 王会元, 王剑, 李非. 腹腔镜胆总管切开取石一期缝合术治疗胆总管结石53例分析. 腹腔镜外科杂志 2013; 18: 524-526
10 李红群. 腹腔镜胆总管切开取石术后一期缝合治疗胆总管结石的疗效分析. 河南医学研究 2016; 25: 323-324
11 刘立川, 张峻, 刘伟. 腹腔镜胆总管探查术治疗老年胆总管结石. 中国普通外科杂志 2014; 23: 1154-1156
12 陆锦俊, 孙跃明. 腹腔镜胆总管切开取石一期缝合与T管引流治疗胆总管结石的临床疗效比较. 腹腔镜外科杂志 2014; 19: 912-916
13 赵龙. 单向倒刺线在腹腔镜胆总管切开取石一期缝合术中的应用研究. 南昌: 南昌医科大学硕士学位论文, 2015
14 肖宏, 孙科, 田刚, 尹思能, 李连博. 腹腔镜下倒刺缝线与可吸收缝线缝合胆总管切口的效果比较研究. 中国内镜杂志 2016; 22: 40-43
15 游涛建, 张炳印, 李方洪, 秦军. 胆总管结石腹腔镜下胆总管切开取石后一期缝合与T管引流近期疗效对照研究. 河北医学 2016; 22: 535-538
16 田青山, 王皓, 吴新民, 郭亚民. 胆总管探查胆管一期缝合与T管引流术治疗胆总管结石的对比分析: 附80例报告. 中国普通外科杂志 2012; 21: 1016-1018

同行评价

本文讨论了特殊人群(老年人)胆总管结石的处理, 对比了胆总管切开T管引流或一期缝合的疗效及并发症, 条理清晰, 层次分明, 逻辑合理, 有一定的创新性和实用性.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.96

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 96-101
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

FTS对术后EPISBO的影响和EPISBO再认识

黄 涛, 姚红艳, 邓 锋, 尔启东

背景资料
术后早期炎性肠梗阻(early postoperative inflammatory small bowel obstruction, EPISBO)是一种特殊类型的肠梗阻, 临床特点常不被认识, 术后长时间的胃肠功能障碍也深刻影响着临床医师的治疗信心, 是否手术、手术时机选择均很困难. 因此, 认识EPISBO并探讨有效的治疗方式是亟待解决的难题.

黄涛, 尔启东, 天津市西青医院普外一科 天津市 300380

姚红艳, 天津医科大学临床医学院 天津市 300270

邓锋, 天津市西青医院普外二科 天津市 300380

黄涛, 主治医师, 主要从事普通外科基础与临床研究.

作者贡献分布: 黄涛与邓锋对此文贡献两均等; 此课题由黄涛、姚红艳、邓锋及尔启东设计; 研究过程由黄涛与邓锋操作完成; 分析工具由姚红艳提供; 数据分析由黄涛、姚红艳及尔启东完成; 本论文写作由黄涛、姚红艳、邓锋及尔启东完成.

通讯作者: 邓锋, 副主任医师, 300380, 天津市西青区西青道403号, 天津市西青医院普外二科. hthyhy2005@126.com
电话: 022-27960178

收稿日期: 2016-10-08
修回日期: 2016-11-04
接受日期: 2016-11-07
在线出版日期: 2017-01-08

Effect of fast track surgery on early postoperative inflammatory small bowel obstruction

Tao Huang, Hong-Yan Yao, Feng Deng, Qi-Dong Er

Tao Huang, Qi-Dong Er, the First Department of General Surgery, Xiqing Hospital of Tianjin, Tianjin 300380, China

Hong-Yan Yao, Clinical Medical College of Medical University of Tianjin, Tianjin 300270, China

Feng Deng, the Second Department of General Surgery, Xiqing Hospital of Tianjin, Tianjin 300380, China

Correspondence to: Feng Deng, Associate Chief Physician, the Second Department of General Surgery, Xiqing Hospital of Tianjin, 403 Xiqing Road, Xiqing District,Tianjin 300380, China. hthyhy2005@126.com

Received: 2016-10-08
Revised: 2016-11-04
Accepted: 2016-11-07
Published online: 2017-01-08

同行评议者
陈平, 教授, 江苏省苏北人民医院外科; 刘宏斌, 主任医师, 兰州军区总医院普外科

Abstract

AIM

To explore the effect of fast track surgery (FTS) on early postoperative inflammatory small bowel obstruction (EPISBO) in patients with abdominal surgery and to recognize the clinical features of EPISBO.

METHODS

The clinical data for 43 patients with EPISBO were retrospectively analyzed after abdominal operation at our hospital from March 2010 to April 2015. These patients were divided into two groups based on whether FTS was adopted or not: FTS group and routine treatment group (control group). Changes in serum C-reactive protein (CRP) and gastrointestinal dysfunction score were recorded before treatment and at 72 h after treatment and compared between the two groups. Time to first anal exhaust, time to defecation, time to recovery of bowel sound, time to stop gastrointestinal decompression, complication rate, and reoperation rate were also recorded and compared.

RESULTS

Abdominal surgery, particularly gastrointestinal surgery, is likely to be associated with EPISBO. Before treatment, serum CRP and gastrointestinal dysfunction score had no significant differences between the two groups ($P > 0.05$); however, 72 h after treatment, serum CRP and gastrointestinal dysfunction score differed significantly between the two groups ($P < 0.05$ and $P <$

0.01, respectively). After treatment, time to gastrointestinal function recovery was statistically significant between the two groups ($P < 0.01$). Main complications occurring in the two groups were bleeding and recurrent intestinal obstruction. The overall complication rate was 13.04% for the FTS group and 35.00% for the control group, and the reoperation rates were 4.35% and 15.00%, respectively. No intestinal fistula occurred in the FTS group.

CONCLUSION

EPISBO is a kind of inflammatory intestinal obstruction that can be cured by non-operative treatment. FTS plays a significant role in improving the prognosis of EPISBO and accelerating EPISBO recovery.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fast track surgery; Early postoperative inflammatory bowel obstruction; Prognosis; Cognition

Huang T, Yao HT, Deng F, Er QD. Effect of fast track surgery on early postoperative inflammatory small bowel obstruction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 96-101 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/96.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.96

摘要

目的

探讨快速康复外科(fast track surgery, FTS)理念对腹部外科术后早期炎性肠梗阻(early postoperative inflammatory small bowel obstruction, EPISBO)的疗效并再次认识EPISBO的临床特点.

方法

回顾性调查分析天津市西青医院2010-03/2015-04腹部手术后43例被确诊为EPISBO患者的临床资料, 再通过病例回顾性分析根据有无应用FTS理念将其分为两组: FTS组和常规治疗组(对照组). 观察两组治疗前及治疗后72 h血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、胃肠功能障碍评分变化, 记录再次排气排便时间、肠鸣音恢复时间、停止胃肠减压时间、并发症发生率及再手术率.

结果

腹部手术以胃肠手术多发EPISBO. 治疗前, 两组血清CRP及胃肠功能障碍评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); 而治疗72 h后, 两组血清CRP及胃肠功能障碍评分再次比较差异具有统计学意义($P<0.05$及$P<0.01$); 治疗后, 两组患者胃肠功能恢复时间比较具有统计学意义($P<0.01$); 两组患者出现并发症主要是应激性出血、肠梗阻复发, FTS组、对照组总体并发症发生率分别为13.04%、35.00%, 而再手术率则为4.35%、15.00%, 但再手术后FTS组无肠瘘发生.

结论

EPISBO是一种炎症性肠梗阻, 可以通过非手术治疗治愈; FTS对改善EPISBO预后、加快EPISBO康复进程起到显著的积极作用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 快速康复外科; 术后早期炎性肠梗阻; 预后; 认识

核心提要: 术后早期炎性肠梗阻(early postoperative inflammatory small bowel obstruction, EPISBO)是一种特殊类型的肠梗阻, 常发生在腹部手术1-2 wk内, 经过非手术综合治疗, 大多可以治愈; 而快速康复外科是一种现代外科康复理念, 强调各种被证实有效的方式来减轻术后机体应激反应, 可以加快EPISBO康复进程, 改善其预后.

黄涛, 姚红艳, 邓锋, 尔启东. FTS对术后EPISBO的影响和EPISBO再认识. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 96-101 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/96.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.96

研发前沿

快速康复外科(fast track surgery, FTS)应用于围手术期以减少机体应激反应, 但EPISBO患者均为术后阶段. 本文也探讨的这一阶段FTS对加快EPISBO康复进程具有积极作用, 但在手术前、中应用FTS, 探讨EPISBO发生率及相关并发症, 对于防治和认识EPISBO更具有临床意义.

0 引言

术后早期炎性肠梗阻[1](early postoperative inflammatory small bowel obstruction, EPISBO)这一概念最早由我国黎介寿院士于1995年提出1998年正式发表, 不同于临床常称的黏连性或机械性肠梗阻, 多因腹腔严重污染、严重创伤后腹部手术引发, 且术后1-2 wk内多见[2], 经过非手术综合治疗一般能够治愈[2-4], 但如对EPISBO认识不足, 容易误认为术后严重肠梗阻发生而再次手术, 增加术后并发症发生概率, 影响预后. 因此, 再认识和探讨EPISBO合理的治疗方式是目前临床一直探索的课题. 快速康复外科(fast track surgery, FTS)是近些年探索并应用于围手术期的现代

相关报道 黎介寿院士在1995年首先提出了EPISBO的概念使临床医师开始逐渐认识此类疾病的发病特点; 倪小冬等经过分析10例EPISBO患者临床资料认为非手术综合治疗可以改善其肠功能.

外科理念, 涉及外科、康复、麻醉及护理等多学科协作模式, 最终目的是促进患者快速康复[5,6]. FTS已被广泛应用于围手术期, 但缺乏系统的临床路径, 对EPISBO有无影响尚未见临床研究证实. 本研究回顾性地分析了天津市西青医院诊治的EPISBO病例探讨FTS对其影响, 以期为FTS在EPISBO中的应用提供系统的流程, 加快EPISBO患者的康复.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性调查分析天津市西青医院2010-03/2015-04腹部手术后43例被确诊为EPISBO患者的临床资料, 再通过病例回顾性分析根据有无应用FTS理念将其分为两组: FTS组和常规治疗组(对照组). FTS组23例, 男14例, 女9例, 年龄为25-65岁, 平均年龄为46.2岁±3.2岁, 手术方式: 胃肠修补/切除、吻合术9例, 结直肠癌根治术5例, 剖腹探查、脾切除术6例, 胆总管探查、T管引流术1例, 肠黏连松解术2例; 对照组20例, 男12例, 女8例, 年龄27-64岁, 平均年龄为45.5岁±3.8岁, 手术方式: 胃肠修补/切除、吻合术7例, 结直肠癌根治术4例, 剖腹探查、脾切除术4例, 胆总管探查、T管引流术1例, 肠黏连松解术4例. 手术操作均有同一组治疗小组完成, 两组临床资料比较差异无统计意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 纳入条件: 参考文献[2]EPISBO确诊依据作出入选要求: (1)患者出现肠梗阻症状, 但排除内疝、肠扭转、吻合口狭窄及机械性肠梗阻、黏连性肠梗阻或肠麻痹等. 无严重低钾血症; (2)近期腹部手术史, 梗阻症状出现在术后1-2 wk, 临床特点是术后肠功能逐渐恢复, 已有肛门排气排便, 但进食后出现梗阻症状, 以腹胀为主, 无肠绞窄表现, 腹痛并无进行性加重趋势; (3)腹部X线或B超可见肠腔内积气、积液征象, CT扫描可见肠壁广泛增厚、水肿, 无局部狭窄及黏连.

1.2.2 常规治疗措施: 所有病例采用非手术综合治疗: 再次禁食水、放置有效的胃肠减压, 抗炎、纠正水电解质紊乱和酸碱失衡、营养支持治疗; 经肛门给予0.2%温肥皂水或复方中药制剂灌肠以促进胃肠功能恢复[7], 排气后给予口服中药; 必要时给予止痛. 梗阻不缓解利用肠梗阻导管减压、疏通, 必要时手术治疗. 复方中药制剂为天津市西青医院药剂科煎制, 180 mL/袋, 组方为大承气汤加/减: 大黄、芒硝、川朴、木香、枳实、桃仁、红花、蒲公英、地丁等.

1.2.3 分组及FTS流程: 病例资料分为两组, 对照组: 给予常规治疗措施, 作出必要的针对疾病的解释工作. FTS组, 在常规治疗基础上实施FTS流程: (1)心理疏导. 贯穿在整个EPISBO治疗过程, 向患者及家属解释发病原因、详尽的治疗过程、可能出现的情况及对策, 避免心理上焦虑和行为上不配合; (2)健康教育. 告知EPISBO是一种炎症性肠梗阻, 区别于常规认识的肠梗阻, 大多不需要手术治疗, 非手术治疗基本可以治愈, 取得患者及家属认可、信任, 接受并配合进一步治疗. 鼓励患者适度下床活动; (3)舒适治疗. 胃管、灌肠、肠梗阻导管等操作前后告知患者治疗的目的、操作时间以及配合医护人员缓解不适的方式方法; 通过胃管注入中药1袋, 闭管1-2 h(胃管拔除后改为口服), 2次/d; 灌肠, 2袋, 1-2次/d; 全过程输注止痛药物, 如氟比洛芬酯、帕瑞昔布钠等, 疼痛程度耐受差者肌肉注射盐酸布桂嗪注射液; 心肺功能较差的患者注意输液速度; (4)原发疾病的治疗. 及时请相关科室会诊, 多学科协同治疗, 防治原发疾病再发或加重.

1.2.4 胃肠功能障碍评分标准[7]: 轻度腹胀、肠鸣音减弱, 1分; 高度腹胀、肠鸣音近于消失, 2分; 应激性溃疡或伴出血, 3分.

1.2.5 观察指标: 两组患者治疗前及治疗后72 h血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、胃肠功能障碍评分变化, 记录再次排气排便时间、肠鸣音恢复时间、停止胃肠减压时间、并发症发生率及再手术率.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件进行统计处理, 资料为正态分布, 所有计量资料用mean±SD表示, 采用t检验; 计数资料使用χ^2检验. 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者手术方式及EPISBO发生率比较 资料中胃肠修补/吻合术、结直肠癌根治术、剖腹探查术、胆总管切开+T管引流术、肠黏连松解术术后EPISBO发生率以胃肠修补/吻合术多见, 高达37.21%; 而非胃肠手术EPISBO发

表 1　患者手术方式及EPISBO发生率比较

手术方式	FTS组(*n*)	对照组(*n*)	发生率(%)
胃肠修补/吻合术	9	7	37.21
结直肠癌根治术	5	4	20.93
剖腹探查术	6	4	23.26
胆总管切开+T管引流术	1	1	4.65
肠黏连松解术	2	4	13.95

FTS: 快速康复外科.

表 2　血清CRP、胃肠功能障碍评分变化比较 (mean ± SD)

分组	*n*	CRP(mg/L)	胃肠功能障碍评分
FTS组	23		
治疗前		265 ± 95[1]	3.8 ± 0.7[2]
治疗后		95 ± 55[a]	0.7 ± 0.4[b]
对照组	20		
治疗前		261 ± 93	3.6 ± 0.8
治疗后		140 ± 64	2.1 ± 0.5

治疗前: FTS组与对照组相比无统计学意义, [1]t = 0.139, [2]t =0.875; 治疗后: [a]P<0.05(t = 2.480), [b]P<0.01(t = 10.196) *vs* 对照组. FTS: 快速康复外科.

表 3　两组治疗后胃肠功能恢复时间 (mean ± SD, h)

分组	*n*	肠鸣音	排气	排便	拔除胃管
FTS组	23	38.5 ± 5.2[b]	53.4 ± 5.6[b]	58.2 ± 5.7[b]	52.3 ± 3.2[b]
对照组	20	55.1 ± 6.1	70.6 ± 6.8	84.8 ± 5.5	71.1 ± 2.9
*t*值		9.635	9.095	15.513	20.064

治疗后: [b]P<0.01 *vs* 对照组. FTS: 快速康复外科.

创新盘点

本文将FTS应用于EPISBO患者治疗全过程, 强调心理疏导、健康教育和舒适治疗, 关注的是患者及家属对EPISBO认识, 取得其治疗和行为上的配合, 对加快患者康复效果显著, 不同于常规EPISBO治疗.

生率则较低(表1).

2.2 两组患者治疗前、治疗后72 h血清CRP、胃肠功能障碍评分变化 治疗前FTS组、对照组血清CRP及胃肠功能障碍评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 而治疗72 h两组血清CRP及胃肠功能障碍评分再次比较差异具有统计学意义(P<0.05及P<0.01)(表2).

2.3 两组患者治疗后胃肠功能恢复时间比较 两组患者治疗后胃肠功能恢复时间比较均具有统计学意义(P<0.01); FTS组拔除胃管时间为41.3 h±3.2 h, 与对照组比较, 差异具有统计学意义(P<0.01)(表3).

2.4 两组患者并发症发生率及再手术率比较 两组患者出现并发症主要是应激性出血、肠梗阻复发, 部分患者通过非手术治疗无法缓解而再次手术, 术后发生肠瘘, FTS组、对照组总体并发症发生率分别为13.04%、35.00%, 而再手术率则为4.35%、15.00%, 但再手术后FTS组无肠瘘发生(表4).

3 讨论

EPISBO被认识以前, 腹部手术后出现的肠梗阻常被认为是术后肠梗阻, 大部分病例在保守治疗不缓解后被采取积极的剖腹探查手术, 术后再发肠梗阻、或肠瘘、或短肠综合征等, 预后差. 自黎介寿院士首先提出“术后早期炎性肠梗阻”这一概念并为此作出大量临床研究后, EPISBO逐渐被临床认识. 这是一种不需要手术即可治愈的疾病, 正确认识其临床特性采用合理的治疗方式能避免盲目的探查手术给患者带来的不良预后. EPISBO有其特殊的临床特点[1,2,8]: (1)出现肠梗阻症状, 但排除内疝、

应用要点

本文研究发现FTS理念能够加快EPISBO患者康复进程, 改善其预后, 为EPISBO患者的综合治疗提供新思路; 并再次阐述EPISBO的临床特点, 避免增加患者再手术率.

表 4 两组并发症发生率及再手术率比较

分组	n	并发症(n)			并发症总发生率(%)	再手术率n(%)
		应激性出血	肠梗阻复发	肠瘘(再手术后)		
FTS组	23	1	2	0	13.04	1(4.35)
对照组	20	3	3	1	35.00	3(15)

FTS: 快速康复外科.

肠扭转、吻合口狭窄及机械性肠梗阻、黏连性肠梗阻或肠麻痹等. 无严重低钾血症; (2)近期腹部手术史, 梗阻症状出现在术后1-2 wk, 临床特点是术后肠功能逐渐恢复, 已有肛门排气排便, 但进食后出现梗阻症状, 以腹胀为主, 无肠绞窄表现, 腹痛并无进行性加重趋势; (3)腹部X线或B超可见肠腔内积气、积液征象, CT扫描可见肠壁广泛增厚、水肿, 无局部狭窄及黏连. 本研究在再次阐述EPISBO同时, 将FTS应用于EPISBO的治疗始终、改善EPISBO预后.

FTS是在围手术期采用已经证实的行之有效的治疗措施、方法减少机体应激反应, 降低术后并发症发生率, 使患者在良好的治疗环境中迅速恢复[9,10], 目前也被广泛的应用于术后除痛、外科、骨科、护理、麻醉等多种领域、学科. 术后除痛的舒适措施, 能有效改善神经内分泌系统紊乱[11], 稳定内环境, 缩短康复时间、促进肠功能恢复[12], 减少并发症发生[13]; FTS理念能缩短肝脾破裂创伤患者救治周期, 加速其康复进程[14]. FTS理念下的目标导向性液体治疗能够合理的液体输入减少并发症发生, 加快康复进程[15]. FTS还能缩短老年人胃癌患者的住院时间和减少肺部并发症发生率[16]等.

本研究中, 腹部手术以胃肠手术多见EPISBO发生, 大部分患者经非手术常规治疗梗阻逐渐缓解, 但是研究证实其胃肠功能恢复时间较长, 并发症较多(35%), 再手术率增加(15%), 并且再次手术后肠瘘发生率增高(1/20). 对于患者及家属, 腹部手术本身就是一种身体或心理创伤, 发生EPISBO后, 对疾病转归不理解, 从情理上难以接受, 容易滋生不良情绪, 对治疗不满意, 或由满意转为不满意, 心理落差加剧, 不良医疗事件风险增高. 本研究中, FTS强调心理疏导、健康教育和舒适治疗, 关注的是患者及家属对EPISBO认识, 取得其理解. FTS改变常规治疗流程, 全过程镇痛治疗, 各种操作前后实施舒适措施, 降低了患者身体上的不适, 积极配合治疗, 减少禁食水时间及液体输入时间. 通过应用FTS理念, 患者始终处于舒适的治疗过程中, 避免了心理上的恐惧、焦虑, 积极配合治疗, 胃肠功能得以很快恢复, 拔除胃管时间明显缩短, 排气排便时间及早出现, 并发症发生减少(13.04%), 再手术率减少(4.35%), 无肠瘘病例发生. 因此, FTS对改善EPISBO预后、加快EPISBO康复进程起到显著的积极作用.

然而, 本研究仅是在EPISBO出现后实施了FTS理念, 也就是腹部手术术后这一阶段应用FTS流程, 尚未就围手术期全过程系统研究, 对FTS是否能减少EPISBO发生率尚无定论, 这也是本研究的缺陷和局限, 也是日后研究的方向.

总之, 认识EPISBO对其治疗尤为重要, 能够避免误诊误治和盲目的再次手术; FTS理念应用在EPISBO的整个治疗过程, 可以缩短其康复时间, 改善预后. 将FTS理念应用腹部手术围手术期观察EPISBO发生的前瞻性研究是日后研究的方向, 将规范EPISBO的治疗流程.

4 参考文献

1 黎介寿. 认识术后早期炎性肠梗阻的特性. 中国实用外科杂志 1998; 18: 387-388
2 邓锋, 黄涛. 七叶皂苷钠在术后早期炎性肠梗阻治疗中的应用及其可能作用机制探讨. 当代医学 2010; 16: 156-157
3 倪小冬, 江志伟, 黎介寿. 手术后早期炎性肠梗阻的综合治疗. 肠外与肠内营养 2003; 10: 79-81
4 龙锦, 范建鹏, 许元鸿, 郭克建. 生长抑素治疗术后早期炎性肠梗阻45例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 864-867
5 Nanavati AJ, Prabhakar S. Fast-track surgery: Toward comprehensive peri-operative care. *Anesth Essays Res* 2014; 8: 127-133 [PMID: 25886214 DOI: 10.4103/0259-1162.134474]
6 梁显军, 章周梁, 郭帅, 梁建华, 杨余沙. 快速康复外科联合微创手术在老年大肠癌患者中的短期效果分析. 中国内镜杂志 2016; 22: 65-69
7 黄涛, 尔启东, 刘书航. 腹部外科术后胃肠功能障碍中西医治疗的比较及原因探讨. 中国临床实用医学 2016; 7: 80-81
8 杨建光, 赵宇, 于作夫, 孙玉华. 老年人腹部手术后早期炎性肠梗阻35例. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1638-1640

9 Mari GM, Costanzi A, Maggioni D, Origi M, Ferrari GC, De Martini P, De Carli S, Pugliese R. Fast-track versus standard care in laparoscopic high anterior resection: a prospective randomized-controlled trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 118-121 [PMID: 24686345 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182a50e3a]
10 Feroci F, Lenzi E, Baraghini M, Garzi A, Vannucchi A, Cantafio S, Scatizzi M. Fast-track colorectal surgery: protocol adherence influences postoperative outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 103-109 [PMID: 22941115 DOI: 10.1007/s00384-012-1569-5]
11 徐珂嘉, 苏喆, 钱刚, 陶伟民, 张光明. 基于快速康复外科理论的多模式镇痛在腹腔镜结直肠癌根治术中的应用. 山东医药 2016; 56: 38-39
12 Baird G, Maxson P, Wrobleski D, Luna BS. Fast-track colorectal surgery program reduces hospital length of stay. *Clin Nurse Spec* 2010; 24: 202-208 [PMID: 20526121 DOI: 10.1097/NUR.0b013e3181e3604c]
13 Yu Z, Zhuang CL, Ye XZ, Zhang CJ, Dong QT, Chen BC. Fast-track surgery in gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399: 85-92 [PMID: 24337792 DOI: 10.1007/s00423-013-1148-4]
14 谭黄业, 樊献军, 马恒涛, 杨黎, 肖咏梅, 赛沙金, 龙游, 廖斌. 快速康复外科在肝脾破裂围手术期应用中的研究. 中华全科医学 2016; 14: 1310-1312
15 Manecke GR, Asemota A, Michard F. Tackling the economic burden of postsurgical complications: would perioperative goal-directed fluid therapy help? *Crit Care* 2014; 18: 566 [PMID: 25304776 DOI: 10.1186/s13054-014-0566-1]
16 李艳, 范晓萍, 郭雄波, 田浩, 谢正勇, 彭永辉, 黄丽妮. 快速康复外科在老年胃癌手术中的应用. 中国老年学杂志 2016; 36: 1647-1648

同行评价

本文符合伦理学要求, 研究目的明确, 研究思路清晰. 研究中将FTS应用于EPISBO患者治疗全过程, 探讨EPISBO转归, 具有一定新颖性. 认识EPISBO临床特点, 避免盲目手术, 具有一定的实用性和临床意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.102

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): 102-106
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

纳洛酮联合泮托拉唑在预防呼吸衰竭并发上消化道出血的作用

贺国文, 赵咏梅, 周 洁

背景资料
呼吸衰竭是临床常见疾病, 患者处于缺氧及高碳酸血症的病理状态, 常常合并多种并发症, 其中发生上消化道出血的几率可高达13%以上, 是呼吸衰竭患者的常见死亡原因.

贺国文, 周洁, 湖北省黄冈市中心医院呼吸内科 湖北省黄冈市 438000

赵咏梅, 湖北省黄冈市中心医院消化科 湖北省黄冈市 438000

贺国文, 主管护师, 主要从事心理护理和护理管理方向的研究.

作者贡献分布: 此课题由贺国文设计; 研究过程由贺国文、赵咏梅及周洁操作完成; 数据分析与论文撰写均由贺国文独自完成.

通讯作者: 贺国文, 主管护师, 438000, 湖北省黄冈市黄州区考棚街16号, 湖北省黄冈市中心医院呼吸内科.
1956063477@qq.com
电话: 0713-8625119

收稿日期: 2016-10-08
修回日期: 2016-11-17
接受日期: 2016-11-21
在线出版日期: 2017-01-08

Naloxone combined with pantoprazole for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with respiratory failure

Guo-Wen He, Yong-Mei Zhao, Jie Zhou

Guo-Wen He, Jie Zhou, Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Hubei Huanggang, Huanggang 438000, Hubei Province, China

Yong-Mei Zhao, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Hubei Huanggang, Huanggang 438000, Hubei Province, China

Correspondence to: Guo-Wen He, Nurse-in-Charge, Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Hubei Huanggang, 16 Kaopeng Street, Huangzhou District, Huanggang 438000, Hubei Province, China. 1956063477@qq.com

Received: 2016-10-08
Revised: 2016-11-17
Accepted: 2016-11-21
Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To evaluate the preventive effect of naloxone combined with pantoprazole on upper gastrointestinal bleeding in elderly patients with respiratory failure.

METHODS

From May 2009 to May 2014, 120 respiratory failure patients at our hospital were given conventional treatments including anti-infection treatment, low-flow oxygen therapy, phlegm treatment, and correction of electrolyte disorders and acid-base balance. The patients were randomly divided into either a control group or a research group. The control group was treated with pantoprazole alone, and the research group was treated with naloxone combined with pantoprazole. Blood gas, the rate of gastrointestinal bleeding, and gastrointestinal side effects in the two groups were compared.

RESULTS

Before treatment, there was no significant difference in PaO_2 and $PaCO_2$ values between the two groups ($P > 0.05$). On the 3rd day and 7th day after treatment, PaO_2 values in both groups of patients increased to varying degrees compared with those before treatment, and the research group improved significantly

同行评议者
李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

better than the control group ($P < 0.05$). In contrast, $PaCO_2$ values significantly decreased compared with those before treatment, and the decrease was more significant in the research group ($P < 0.05$). The rates of gastrointestinal bleeding and gastrointestinal discomfort in the research group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). With regard to discharge rate, intubation rate, mortality, length of stay and other indicators, the research group was significantly better than the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

For patients with respiratory failure, besides conventional treatment, naloxone combined with pantoprazole can quickly improve their state of hypoxia and hypercapnia, reduce the incidence of gastrointestinal bleeding, and improve prognosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Respiratory failure; Pantoprazole; Naloxone

He GW, Zhao YM, Zhou J. Naloxone combined with pantoprazole for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with respiratory failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 102-106 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/102.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.102

摘要

目的

分析纳洛酮联合泮托拉唑在防治老年患者呼吸衰竭并发上消化道出血的临床效果.

方法

对在2009-05/2014-05期间, 于黄冈市中心医院住院的120例呼吸衰竭患者, 均给予抗感染治疗、低流量吸氧治疗、化痰治疗、纠正电解质紊乱及保持酸碱平衡治疗等常规治疗, 随机分为两组, 对照组患者另给予泮托拉唑治疗, 研究组患者给予纳洛酮联合泮托拉唑治疗, 比较两组患者血气情况、消化道出血发生率、消化道不良反应等情况.

结果

在治疗前, 对照组和研究组患者的PaO_2值、$PaCO_2$值没有显著差异, 差异没有统计学意义($P>0.05$); 进行3 d及7 d的治疗后, 与治疗前相比, 2组患者的PaO_2值均有一定程度的升高, 而且研究组的升高程度明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 同时, 与治疗前相比, 2组患者的$PaCO_2$值均显著降低, 对照组患者的$PaCO_2$值下降程度明显低于研究组, 差异有统计学意义($P<0.05$);研究组消化道出血以及消化道不适的发生率均低于对照组的患者, 组间差异均有统计学意义($P<0.05$); 在好转出院率、气管插管率、死亡率及住院时间等指标上, 研究组患者均优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

对于呼吸衰竭患者, 除给予常规治疗外, 联合应用纳洛酮和泮托拉唑, 能够快速的改善其缺氧及高碳酸血症状态、降低患者消化道出血的发生率、改善预后, 有一定的临床价值.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 上消化道出血; 呼吸衰竭; 泮托拉唑; 纳洛酮

核心提要: 联合应用纳洛酮和泮托拉唑在治疗老年患者呼吸衰竭并发上消化道出血中, 能够快速的改善呼吸衰竭患者缺氧及高碳酸血症状态、降低患者消化道出血的发生率、改善预后, 有一定的临床价值.

贺国文, 赵咏梅, 周洁. 纳洛酮联合泮托拉唑在预防呼吸衰竭并发上消化道出血的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 102-106 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/102.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.102

0 引言

呼吸衰竭是临床常见疾病, 常继发于慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)及肺心病等呼吸疾病. 患者处于缺氧及高碳酸血症的病理状态, 常常合并多种并发症, 其中发生上消化道出血的几率可高达13%以上, 是呼吸衰竭患者的常见死亡原因[1], 因而给予预防消化道出血的有效方案对改善患者预后, 有着重要的作用. 泮托拉唑为质子泵抑制剂, 是预防上消化道出血的常用药物, 临床效果确切, 但在实际的临床应用中, 仍有部分患者单独应用泮托拉唑效果不佳, 仍有上消化道出血的发生, 需要寻找其他药物联合应用[2]. 黄冈市中心医院在2009-05/2014-05期间通过同

研发前沿

通过摸索探讨药物治疗, 减少呼吸衰竭患者并发消化道出血的几率, 从而减少由此引发的死亡率. 亟待研究的问题: 探讨预防呼吸衰竭患者发生消化道出血的有效方案.

相关报道

陈彦波等报道, 呼吸衰竭患者并发消化道出血的几率在15%左右, 消化道出血一旦发生后, 患者的死亡率高达50%以上; 李嫚等报道, 随着胃泌素分泌量的增多, 消化道出血的风险也会随之增高.

创新盘点
目前大多数研究主要集中在泮托拉唑预防上消化道出血, 本文在泮托拉唑治疗的基础上加入纳洛酮辅助治疗, 且以易发病的老年人群体为主, 提高了单独使用泮托拉唑的治疗效果.

表 1 两组患者的一般情况比较 (n = 60)

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	原发病	
				COPD(n)	肺心病(n)
研究组	35/25	63.1±6.2	9.1±3.2	39	21
对照组	37/23	65.1±6.7	9.6±5.3	40	20
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

COPD: 慢性阻塞性肺疾病.

时给予纳洛酮联合泮托拉唑来治疗120例慢性呼吸衰竭患者, 取得了理想的治疗效果, 现将研究内容介绍如下.

1 材料和方法

1.1 材料 研究样本选取2009-05/2014-05期间, 在黄冈市中心医院治疗的120呼吸衰竭患者, 均与世界卫生组织制定的慢性呼吸衰竭诊断标准相符合[3]. 纳入标准: (1)年龄大约在50周岁以上; (2)入组前有呼吸衰竭的临床表现; (3)无纳洛酮过敏史; (4)无肝、肾功能不全等疾病; (5)签署知情同意书, 自愿加入该临床研究. 将120例临床样本随机分为对照组和研究组, 每组60例; 在研究组患者中, 有COPD患者39例、肺心病患者21例; 有男性35例, 女性25例; 患者年龄在58-76岁之间, 患者平均年龄为63.1岁±6.2岁; 病程5-10年, 平均病程为9.1年±3.2年; 在对照组患者中, 有COPD患者40例、肺心病患者20例; 有男性37例, 女性23例, 患者年龄在58-79岁之间, 患者平均年龄为65.1岁±6.7岁; 病程5-11年, 平均病程为9.6年±5.3年. 研究组与对照组患者的原发病、性别、年龄、病程等情况差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

1.2 方法 除了对比治疗, 2组患者都给予同样的常规治疗, 包括抗感染治疗、低流量吸氧治疗、化痰治疗、纠正电解质紊乱及保持酸碱平衡、给予尼可刹米治疗等, 并及时补充营养. 对照组患者另口服泮托拉唑(杭州中美华东制药有限公司生产, 规格: 40 mg•7 s)治疗: 每天40 mg, 口服. 研究组患者在对照组用药的基础上给予0.8 mg的盐酸纳洛酮(山东新华制药股份有限公司生产, 规格: 2 mL∶2 mg)治疗, 将其加入到100 mL的10%葡萄糖水中进行滴注, 6次/d, 待血气情况好转后, 剂量和次数减半治疗. 泮托拉唑及纳洛酮用药至两组患者的血气情况好转后3 d.

1.3 观察内容 (1)观察患者消化道的不适症状, 包括恶心呕吐、腹痛和腹胀等; (2)检测2组患者在住院期间和随访期间尿、大便隐血、血常规等, 并统计2组患者消化道的出血概率. 其中, 轻度的血红蛋白降低、大便隐血显示阳性等轻度出血的患者以及血红蛋白低于50 g/L, 出现血压低的重度出血表现患者, 在必要的时候给予手术止血和升压药物等治疗[4]; 统计两组患者的好转出院、气管插管、病死及住院时间等情况.

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验, 计数资料用百分数表示, 采用χ^2检验, 在本次研究中, P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 对照组与研究组患者的性别、年龄、病程、原发疾病等情况无明显差异, 无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

2.2 两组患者治疗不同时间的$PaCO_2$值、PaO_2值比较 在治疗前, 两组患者$PaCO_2$值、PaO_2值无明显差异(P>0.05); 在治疗后3 d及7 d时, 研究组和对照组患者的PaO_2值均有一定范围的上升, 其中对照组上升幅度明显低于研究组, 且差异有统计学意义(P<0.05); 同时, 治疗后2组患者的$PaCO_2$值均有明显的回落, 对照组患者的$PaCO_2$值回落程度明显低于研究组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 消化道出血与消化道不适症状的对比 研究组中, 消化道出血患者有1例, 发生率为1.67%, 出现消化道不适的患者有6例, 发生率为10.00%; 对照组中, 发生消化道出血的患者有5例, 发生率为8.33%, 出现消化道的不适的患者为13例, 发生率为21.66%; 对照组消化道出血

应用要点
应用纳洛酮联合泮托拉唑可以降低呼吸衰竭老年患者并发的上消化道出血概率, 快速的改善其缺氧及高碳酸血症状态, 并在好转出院率、气管插管率、住院时间等指标均有改善, 有较好的临床应用前景.

表 2　两组患者治疗不同时间的$PaCO_2$值、PaO_2值比较 (mean ± SD, mmHg, n = 60)

分组	治疗前		治疗3 d		治疗7 d	
	PaO_2	$PaCO_2$	PaO_2	$PaCO_2$	PaO_2	$PaCO_2$
研究组	50.11 ± 8.21	76.06 ± 9.02	79.35 ± 9.53	56.14 ± 7.22	88.56 ± 10.07	46.31 ± 6.11
对照组	50.16 ± 8.27	75.93 ± 9.12	68.31 ± 8.22	63.98 ± 8.57	70.26 ± 7.39	58.93 ± 7.15
P值	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3　两组患者消化道出血与消化道不适症状的对比 [n(%), n = 60]

分组	消化道出血			消化道不适
	轻度出血	重度出血	总计	
研究组	1(1.67)	0(0.00)	1(1.67)	6(10.00)
对照组	3(5.00)	2(3.33)	5(8.33)	13(21.66)
P值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 4　两组患者病情转归情况的比较 [n(%), n = 60]

分组	好转出院	气管插管	死亡	住院时间(年)
研究组	57(95.00)	1(1.67)	3(5.00)	7.39 ± 1.23
对照组	49(81.67)	9(15.00)	11(18.33)	15.63 ± 3.98
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

的概率和消化道不适的风险均高于研究组, 组间差异均有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.4 两组患者病情转归情况的比较 在好转出院率、气管插管率、死亡率及住院时间等指标上, 研究组患者均优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表4).

3 讨论

COPD及肺心病为呼吸系统常见的慢性疾病, 随着病程的延长患者的肺功能会有程度不同的下降, 而由感染、劳累等原因导致病情加重时, 呼吸肌非常容易受损, 原因是气道分泌物增多导致气道被严重阻塞, 从而导致呼吸受到很大的阻力, 进一步引起$PaCO_2$的升高和PaO_2的下降, 造成Ⅱ型呼吸衰竭的结果出现, 对患者的健康和生命构成严重威胁[5]. 据陈彦波等[6]报道, 呼吸衰竭患者并发消化道出血的几率在15%左右, 消化道出血一旦发生后, 患者的死亡率高达50%以上, 死亡率极高, 因而探讨预防呼吸衰竭患者发生消化道出血的有效方案意义重大.

呼吸衰竭并发上消化道出血的病理机制复杂, 与以下因素相关: (1)COPD等慢性呼吸系统疾病患者, 长期缺氧, 患者的胃黏膜对消化酶及胃酸的防御能力下降, 另外在存在高碳酸血症时, 位于胃壁细胞上的碳酸酐酶活化增多, 增加胃酸的分泌, H^+向胃黏膜逆向弥散, 对胃黏膜造成严重的损伤, 因而会发生胃肠黏膜的糜烂、溃疡而引起上消化道的出血[7,8]; (2)在发生呼吸衰竭时, 严重的缺氧状态会引起胃泌素的分泌量增多, 据李熳等[9]报道, 随着胃泌素分泌量的增多, 消化道出血的风险也会随之增高; (3)呼吸衰竭患者所处的低氧、高碳酸血症、电解质紊乱的病理状态, 会引起患者的应激反应, 交感神经的兴奋性增强, 释放大量的儿茶酚胺类激素, 使胃肠的毛细血管收缩, 影响胃肠的血供, 损伤胃肠黏膜而发生上消化道出血[10]; 另外在应激状态下, 下丘脑会分泌大量的β-内啡肽, 一方面会增加胃酸、胃蛋白酶的分泌; 另一方面会对腺苷酸环化酶的作用有抑制作用, 减少ATP向cAMP的转化, 引起血栓素升高, 血栓素具有引起血小板聚集、增加血液黏稠度及收缩胃肠血管的作用, 加重胃肠黏膜的缺血, 诱发上消化道出血的发生[11]; (4)在对COPD、肺心病及其所并发的呼吸衰竭的治疗中, 长期应用抗生素、糖皮质激素、水杨酸类、氨茶碱等药物, 也会对胃肠黏膜造成损伤, 诱发上消化道出血[12].

泮托拉唑是质子泵抑制剂, 为临床上预防应激性溃疡及上消化道出血的常用药物. 该药物能够使胃蛋白酶的活性降低, 进而治疗消化道的溃疡, 使胃内pH增高[13]. 而从呼吸衰竭并发上消化道出血的发病机制上, 可以看出使用

名词解释

呼吸衰竭: 是各种原因引起的肺通气或换气功能严重障碍, 以致不能进行有效的气体交换, 导致缺氧伴(或不伴)二氧化碳潴留, 从而引起一系列生理功能和代谢紊乱的临床综合征.

同行评价

本文较准确地反映了研究工作的科学问题和特定内容, 简明而有特色. 科学结论较明确, 科学性、创新性和可读性尚好, 对我国临床研究有一定的指导意义.

有效的药物改善患者的缺氧、高碳酸血症状态, 是预防消化道出血发生的重要措施. 纳洛酮是阿片类受体拮抗剂, 能够与β-内啡肽的受体竞争性的结合, 一方面阻断了β-内啡肽对患者呼吸的抑制作用, 可以使呼吸中枢对二氧化碳更加的敏感, 从而能够增加患者的肺泡通气量, 升高血氧, 减轻高碳酸血症, 进而改善患者体内的酸碱紊乱状态[13], 从而能够减少因缺氧、高碳酸血症、电解质紊乱等因素所导致的上消化道出血的发生[14]; 另一方面, 通过抑制β-内啡肽, 能够减少因β-内啡肽所引起的血栓素的升高, 减少其对胃肠黏膜的损伤, 从而起到减少因应激性溃疡所致的上消化道出血的发生[15,16].

在本次研究中, 在治疗前, 两组患者$PaCO_2$值、PaO_2值无明显差异(P>0.05); 在治疗后3及7 d时, 两组患者的PaO_2值均较治疗前不同程度的升高, 其中研究组改善程度明显优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 两组患者治疗后的$PaCO_2$值均较治疗前明显下降, 研究组患者的$PaCO_2$值下降程度明显优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 表明给予纳洛酮能够快速的改善患者缺氧及高碳酸血症的病理状态; 我们还发现在研究组中, 消化道出血患者有1例, 发生率为1.67%, 出现消化道不适的患者有6例, 发生率为10.00%; 对照组中, 发生消化道出血的患者有5例, 发生率为8.33%, 出现消化道的不适的患者为13例, 发生率为21.66%; 对照组消化道出血的概率和消化道不适的风险均高于研究组, 组间差异均有统计学意义(P<0.05); 充分表明纳洛酮能够有效地减少患者消化道不适的发生, 减少上消化道出血的发生率; 在好转出院率、气管插管率、死亡率及住院时间等指标上, 研究组患者均优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 表明纳洛酮能够改善患者的预后.

总之, 对于呼吸衰竭患者, 除给予常规治疗外, 联合应用纳洛酮和泮托拉唑, 能够快速的改善其缺氧及高碳酸血症状态、降低患者消化道出血的发生率、改善预后, 有一定的临床价值.

4 参考文献

1 刘伟, 金发光. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的治疗新进展. 中华肺部疾病杂志 2013; 6: 61-64

2 Chu A, Ahn H, Halwan B, Kalmin B, Artifon EL, Barkun A, Lagoudakis MG, Kumar A. A decision support system to facilitate management of patients with acute gastrointestinal bleeding. *Artif Intell Med* 2008; 42: 247-259 [PMID: 18063351 DOI: 10.1016/j.artmed.2007.10.003]

3 杨中良, 周竞崎, 孙宝玲. 呼气末正压对中枢性呼吸衰竭患者血流动力学的影响. 中华急诊医学杂志 2012; 21: 1247-1250

4 喻文, 罗红敏. 静脉-静脉体外生命支持可改善存在急性低氧性呼吸衰竭成人创伤患者的生存率: 一项多中心回顾性队列研究. 中华危重病急救医学 2014; 26: 916-916

5 贺宏丽, 胡淑玲, 陈齐红. 硫糖铝和抑酸剂预防应激性溃疡对机械通气患者发生呼吸机相关性肺炎影响的Meta分析. 中华内科杂志 2014; 53: 48-54

6 陈彦波, 季祥武, 张爱元. 胃促生长素对老年慢性心力衰竭患者预后的预测价值. 中华老年医学杂志 2012; 31: 959-962

7 Rennyson SL, Shah KB, Tang DG, Kasirajan V, Pedram S, Cahoon W, Malhotra R. Octreotide for left ventricular assist device-related gastrointestinal hemorrhage: can we stop the bleeding? *ASAIO J* 2013; 59: 450-451 [PMID: 23820288 DOI: 10.1097/MAT.0b013e318295232d]

8 刘东国, 张立卫. 呼吸兴奋剂应用不当致呼吸衰竭患者病情恶化一例. 中华临床医师杂志 2012; 6: 210

9 李熳, 张志广. 非甾体抗炎药致老年患者消化道狭窄伴出血三例报告. 中华老年医学杂志 2014; 33: 96-97

10 张泰昌, 魏嘉平, 丁秀娟. 严重急性呼吸综合征合并消化道出血的临床特点与影响因素. 中华消化内镜杂志 2003; 20: 303-306

11 Ray R, Kale PP, Ha R, Banerjee D. Treatment of left ventricular assist device-associated arteriovenous malformations with thalidomide. *ASAIO J* 2014; 60: 482-483 [PMID: 24830804 DOI: 10.1097/MAT.0000000000000087]

12 覃云涛. COPD呼吸衰竭合并上消化道出血与近期预后的关系. 中国医药指南 2010; 8: 76-76

13 张睿花, 王笑英, 干泳华. 泮托拉唑预防老年COPD呼吸衰竭急性加重期消化道出血的疗效. 中国老年学杂志 2011; 31: 1638 -1639

14 杨恂, 刘晓俊, 官和立. 纳洛酮预防慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭并发上消化道出血的疗效探讨. 四川医学 2013; 34: 1301-1303

15 刘金顶, 张松亚, 李胜华. 纳洛酮预防脑出血并发上消化道出血疗效观察. 中国实用神经疾病杂志 2011; 14: 87-88

16 Hirose H, Sarosiek K, Cavarocchi NC. Ad hoc cost analysis of the new gastrointestinal bleeding algorithm in patients with ventricular assist device. *ASAIO J* 2014; 60: 351-352 [PMID: 24469295 DOI: 10.1097/MAT.0000000000000052]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年1月8日; 25(1): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

白日星 主任医师
首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

卜献民 副教授
中国医科大学附属第二医院普通外科

陈光 教授
吉林大学第一医院

陈伟 副主任医师
中国医学科学院北京协和医院肠外肠内营养科

崔杰峰 研究员
复旦大学附属中山医院

杜奕奇 副教授
第二军医大学长海医院

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院消化科

葛海燕 教授
同济大学附属第十人民医院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

胡国清 教授
华中科技大学附属同济医院肿瘤科

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院

孔桂美 讲师
扬州大学

李刚 教授
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

李勇 教授
河北医科大学第四医院

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属第四医院党政办公室

刘逸 副主任医师
南昌大学一附院普外六科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院

吕维富 教授
安徽省立医院影像科

缪应雷 主任医师
昆明医科大学第一附属医院消化内科

牛伟新 教授
复旦大学附属中山医院普外科

志谢

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院

沈薇 消化内科
重庆医科大学附属第二医院

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院

孙维会 副主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

汤绍辉 教授
暨南大学附属第一医院消化内科

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

王阁 教授
第三军医大学第三附属医院

王金胜 教授
长治医学院病理学教研室

阴赫宏 研究员
首都医科大学附属北京友谊医院

臧潞 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张永生 副研究员
浙江中医药大学

赵铁建 教授
广西中医药大学基础医学院生理学教研室

钟英强 教授
中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院

朱秀琴 副主任护师
华中科技大学同济医学院附属同济医院

朱颖 副主任护师
开滦总医院

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科



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



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 1 月 18 日　第 25 卷　第 2 期　(Volume 25 Number 2)



2/2017

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一七年一月十八日
第二十五卷
第二期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年1月18日 第25卷 第2期 (总第550期)

述评

107　肠神经系统对肠上皮屏障的影响及其在炎症性肠病发生发展中的作用

刘龚翔, 甘华田

114　数理医学在消化系肿瘤中的研究现状及展望

王凯峰, 莫丽钦, 孔德兴

基础研究

122　siRNA靶向干扰KLF17对结直肠癌细胞株SW480增殖和迁移的影响

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 张红芬

临床研究

129　TIPS对比腹腔穿刺放液治疗肝硬化顽固性腹水的Meta分析

张林, 肖军, 张小敏, 赵秋, 徐龙, 李瑾

139　趋化因子受体7在胃癌组织中的表达及其临床意义的Meta分析

杨婧, 黄显斌, 郝相勇, 魏丽, 景武堂, 郭天康

147　咀嚼口香糖对结直肠癌术后肠道功能作用的Meta分析

温尊甲, 王文婷, 梅彬彬, 吴超, 沈梅芬

文献综述

159　人肝癌细胞株的特性及其实验应用

农宜熙, 黄俊玲, 黄赞松, 周喜汉

166　MicroRNA调控TGF-β/SMAD通路调节肝纤维化机制

冉龙娇, 梁健, 邓鑫

172 DNA定量分析在早期胃癌诊断中的研究进展

张雅君, 刘春雷, 关晓辉

178 腹部外科围手术期过度炎症反应机制及对机体的影响

孙宝房, 陈强谱

研究快报

185 术后延续性护理干预对腹腔镜下行胆囊切除治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者的临床观察

毛沅英

190 细菌感染性腹泻216例临床及病原学特点

朱勇, 李丽, 张跃新

临床经验

194 九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效及安全性

杨湾, 张春椿

199 超声与X线诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗的疗效及安全性对比

贺亭, 杨引洪, 张桢贞

病例报告

204 自身免疫性胰腺炎报告1例

张心月, 李登欣

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

113　《世界华人消化杂志》参考文献要求
128　《世界华人消化杂志》修回稿须知
146　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
171　《世界华人消化杂志》外文字符标准
177　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
184　《世界华人消化杂志》栏目设置
203　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
208　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王凯峰, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院肿瘤诊治中心. 主要从事肿瘤复发转移的防治与数理医学研究. 参与多项国家973项目和211项目研究. 先后主持浙江省自然科学基金、浙江省教育厅、卫生厅、浙江大学、CSCO等研究项目. 在日本癌症年会及世界肝脏病大会上进行口头、壁报交流, 获得国内癌痛优秀病例征文一等奖及中国肿瘤临床肿瘤会议优秀论文三等奖, 获专利1项. 目前进行的《恶性肿瘤微创治疗的数学模型建立的交叉学科研究》, 在国内肿瘤微创基础研究方面处于领先地位.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-01-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 2 January 18, 2017

EDITORIAL

107 Effect of enteric nervous system on intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease

Liu GX, Gan HT

114 Role of mathematical medicine in gastrointestinal carcinoma: Current status and perspectives

Wang KF, Mo LQ, Kong DX

BASIC RESEARCH

122 Effect of siRNA-mediated inhibition of KLF17 expression on cell proliferation and migration in human colon cancer cell line SW480

Qu ZW, Meng QB, Xiao XB, Chen HT, Zhao CX, Zhang HF

CLINICAL RESEARCH

129 Transjugular intrahepatic portosystemic shut *vs* total paracentesis for treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis: A meta-analysis

Zhang L, Xiao J, Zhang XM, Zhao Q, Xu L, Li J

139 Clinical significance of expression of chemokine factor receptor 7 in gastric cancer: A meta-analysis

Yang J, Huang XB, Hao XY, Wei L, Jing WT, Guo TK

147 Gum chewing for promoting intestinal function recovery after colorectal cancer surgery: A meta-analysis

Wen ZJ, Wang WT, Mei BB, Wu C, Shen MF

REVIEW

159 Characteristics and experimental applications of human hepatocellular carcinoma cell lines

Nong YX, Huang JL, Huang ZS, Zhou XH

166 MicroRNAs regulate hepatic fibrosis *via* TGF-β/Smad pathway

Ran LJ, Liang J, Deng X

172 DNA image cytometry for diagnosis of early gastric cancer

Zhang YJ, Liu CL, Guan XH

178 Mechanism and effect of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery

Sun BF, Chen QP

RAPID COMMUNICATION

185 Clinical effects of continued nursing intervention after laparoscopic cholecystectomy for gallbladder stones in patients with cirrhotic portal hypertension

Mao YY

190 Clinical and etiological characteristics of bacterial infectious diarrhea: Analysis of 216 cases

Zhu Y, Li L, Zhang YX

CLINICAL PRACTICE

194 Efficacy and safety of Jiuwei Xiaoyang soup *vs* nizatidine tablets in treatment of duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome

Yang W, Zhang CC

199 Ultrasound *vs* X-ray for disease diagnosis and guiding enema treatment in infantile intussusception

He T, Yang YH, Zhang ZZ

CASE REPORT

204 Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: A case report

Zhang XY, Li DX

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 2 January 18, 2017

APPENDIX
Ⅰ - Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2017

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Kai-Feng Wang, Professor, Associate Chief Physician, Cancer Center, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 18, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.107

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 107-113
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肠神经系统对肠上皮屏障的影响及其在炎症性肠病发生发展中的作用

刘龚翔, 甘华田

刘龚翔, 甘华田, 四川大学华西医院老年消化内科 四川省成都市 610041

甘华田, 教授, 主要从事炎症性肠病与老年消化疾病相关的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470826.

作者贡献分布: 本文由甘华田设计审阅; 刘龚翔执笔写作.

通讯作者: 甘华田, 教授, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院老年消化内科.
ganhuatian@hotmail.com

收稿日期: 2016-07-05
修回日期: 2016-07-25
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2017-01-18

Effect of enteric nervous system on intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease

Gong-Xiang Liu, Hua-Tian Gan

Gong-Xiang Liu, Hua-Tian Gan, Department of Geriatric Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470826.

Correspondence to: Hua-Tian Gan, Professor, Department of Geriatric Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, 37 Guoxue Xiang, Wuhou District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. ganhuatian@hotmail.com

Received: 2016-07-05
Revised: 2016-07-25
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2017-01-18

Abstract

Both enteric nervous system and intestinal epithelial barrier are vital components to ensure gut homeostasis. Recent studies have shown the implications of their close relationship for gut health and disease. By secreting neurotransmitters, the enteric nervous system plays an important role in regulating the epithelial barrier function. Meanwhile, communicating largely through the vagal nerve, the central nervous system could also interact with the intestinal epithelium through the enteric nervous system. Although the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease remain elusive, increasing evidence has shown that the dysregulation of enteric nervous system affects both epithelial integrity and barrier function, which contributes to the occurrence and development of inflammatory bowel disease. This review will summarize the current knowledge regarding the effect of enteric nervous system on intestinal epithelial barrier and its implication in the development of inflammatory bowel disease.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enteric nervous system; Intestinal epithelial barrier; Inflammatory bowel disease; Enteric neurotransmitters; Enteric glial cells

Liu GX, Gan HT. Effect of enteric nervous system on intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 107-113 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/107.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.107

背景资料
肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)主要由单层肠上皮细胞及其之间的细胞连接构成, 其功能缺陷主要由表现为IEB通透性增加以及肠上皮修复功能减弱. 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)可通过多种途径加强或减弱IEB功能, 进而对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生与发展产生不同的影响.

同行评议者
冯百岁, 教授, 郑州大学第五附属医院消化内科; 范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科

研发前沿

探索不同神经递质或神经调节因子对IEB的影响及其在肠道疾病中的启示是本研究领域中的热点及重点. 进一步揭示神经递质或神经调节因子的作用靶点及观察神经递质类药物对于IBD患者的治疗效果, 这是今后研究中亟待解决的问题.

摘要

肠神经系统(enteric nervous system, ENS)与肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)均是参与维持肠道“稳态”的重要组织结构. 近年来, 越来越多的证据表明ENS与IEB之间具有密切的联系. 肠神经元细胞、神经胶质细胞可通过分泌神经递质、神经调节因子等多种物质持续地、多维度地对肠黏膜上皮屏障的功能与状态产生影响. 同时, 中枢神经系统也可通过迷走神经等间接的激活ENS, 进而与肠上皮产生联系. 目前炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的病因及发病机制尚不清楚, 但已有较多研究显示ENS对IEB的影响参与IBD的发生与发展. 因此, 本文将以文献综述的形式就这一方面的研究进展进行简单阐述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠神经系统; 肠上皮屏障; 炎症性肠病; 肠神经递质; 肠神经胶质细胞

核心提要: 肠神经系统与肠上皮屏障均是参与维持肠道“稳态”的重要组织结构. 近年来研究显示两者之间的紧密联系参与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生与发展. 将目光聚焦于此有望进一步揭示IBD病因, 同时也为疾病治疗提供新的方向.

刘龚翔, 甘华田. 肠神经系统对肠上皮屏障的影响及其在炎症性肠病发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 107-113 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/107.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.107

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD). 近年来, 随着经济的发展, 我国IBD的发病率不断增加, 已逐渐成为危害人们健康的常见病和难治性疾病. IBD病因复杂, 其确切发病机制仍不清楚, 但已有大量研究[1]表明肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)功能缺陷是参与IBD发生发展的重要因素之一. 另一方面, 随着研究的深入, 人们也开始逐渐认识到肠神经系统(enteric nervous system, ENS)在IBD发生发展中所起到的重要作用[2-4]. 同时, 越来越多的文献表明, ENS与IEB关系密切: 神经元细胞、神经胶质细胞及其他们分泌的神经调节因子均可对肠黏膜上皮屏障产生影响[5]. 目前甚至有文献提出“神经-胶质细胞-上皮单位”的概念来凸显ENS与IEB的密切联系[6]. 因此, 本文现就ENS对肠黏膜上皮屏障的影响及其在IBD发生发展中作用作一综述.

1 IEB

IEB功能缺陷是IBD发生发展中的重要因素, 同时也是IBD的主要疾病特征[7,8]. 其功能缺陷主要由于多种原因造成的IEB通透性(包括细胞旁通透性及跨细胞通透性)增加以及肠上皮修复功能减弱[9]. 上皮屏障功能缺陷易产生“肠漏症”, 使得大量细菌及食物抗原进入结肠组织, 产生过度的免疫反应, 促进IBD的发生与发展[1,9].

IEB主要由单层肠上皮细胞及其之间的细胞连接构成. 正常情况下该屏障具有高度的选择通透性: 在允许营养物质通过的同时限制肠腔内的细菌或大分子向黏膜固有层的过度渗入[10]. 构成IEB的细胞间连接主要分为3类, 即黏着连接(adherent junction, AJ)、桥粒及紧密连接(tight junction, TJ). AJ及桥粒依靠其强力的黏附力为上皮屏障提供了足够的机械强度, 而存在于肠上皮细胞顶端的TJ则通过形成顶端闭锁结构而主要发挥封闭相邻细胞间隙及调节细胞旁通透性的作用[11]. TJ由多种跨膜蛋白组成, 如封闭蛋白、闭合蛋白、紧密连接蛋白(zonula occludens, ZO)及连接黏附分子等. 这些蛋白相互连接, 同时通过ZO蛋白与肌动蛋白骨架系统相连, 进而形成稳定的连接系统[12]. 正常情况下, 细胞连接中的各种结构蛋白总是处于动态的循环与精密的调控之中. 但当上述机能出现功能障碍时, 则有可能导致上皮屏障功能障碍及IBD的发生[10]. 来自基因组学的研究也证实了细胞间连接相关蛋白基因多态性与IBD的发生发展密切相关[13,14].

另一方面, 肠道上皮细胞的凋亡、增殖与更新也与IEB的功能状态密切相关. 肠上皮细胞起源于肠黏膜隐窝基底部中的干细胞, 正常情况下每3-5 d更新1次. 如果肠上皮细胞的生理性增殖或凋亡发生改变亦可导致IEB功能受损, 进而促进IBD的发生与发展[15].

2 ENS

ENS是外周最大、最复杂的自主神经系统, 包含交感、副交感神经及非肾上腺素非胆碱能

神经, 能独立于中枢神经系统(central nervous system, CNS)对胃肠功能进行调控[5]. 同时ENS也包含了迷走神经、脊神经等CNS传入神经, 成为“脑-肠轴”中重要的中继站[5,16], 因此CNS亦可通过影响ENS的活动而调节胃肠功能. 在微观上, ENS主要由肠神经元细胞及肠神经胶质细胞(enteric glial cell, EGC)组成. 肠神经元通过神经轴突相互连接形成网络, 并由神经胶质细胞支持着, 在肠道内形成了以黏膜下从及肠肌从为代表的神经网络[4]. 近年来, 通过神经逆行示踪染色等技术显示ENS于肠黏膜层亦广泛分布并相互连接呈网状结构[17,18], 构成所谓的“黏膜从”. 该处的神经元细胞与神经胶质细胞可通过细胞凸起或通过分泌神经递质与肠免疫细胞或肠上皮细胞进行密切的接触, 进而参与维持并调控IEB功能[5,19].

近年来, 人们开始逐渐认识到ENS在参与调节与维持IEB中所起到的重要作用以及这种作用在胃肠道疾病(如IBD)发生发展中的启示[5]. 在肠道炎症中, 研究提示ENS可通过多种直接或间接途径影响IEB通透性和/或IEB修复功能, 加强或减弱IEB功能, 进而对IBD的发生与发展产生不同的影响.

3 ENS对IEB的影响及其在IBD的发生发展中的作用

3.1 肠神经元细胞 肠神经元细胞主要通过分泌神经递质对IEB功能产生影响. ENS可分泌30多种神经递质并且多数肠神经元均具有表达多种神经递质的能力[20]. 研究[6]显示不同的神经递质对上皮屏障的通透性具有不同的影响, 同时部分神经递质还参与调节肠上皮细胞的增殖与创伤修复. 目前研究较为集中的神经递质主要为乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)与血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP).

3.1.1 ACh: ACh是典型能增加肠上皮细胞旁及跨细胞通透性的神经递质. Cameron等[21]使用河豚毒素阻断肠神经元或使用阿托品阻断胆碱能神经元均可显著降低IEB的通透性, 而胆碱能受体激动剂(乌拉胆碱)可显著增加IEB大分子的通透性及肠上皮细胞中核内体的面积(跨细胞通透性检测指标). 同时, 乌拉胆碱增强IEB通透性的效应可被阿托品阻断却无法被河豚毒素阻断, 意味着胆碱能受体位于肠黏膜上皮细胞或其他相关细胞之上而非ENS之上. ENS可通过持续性分泌神经递质(如ACh)来调节IEB的通透性. 在疾病状况下, Gareau等[22]的研究显示应激刺激造成的IEB通透性增高可能与结肠组织中胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)的表达增加有关. ChAT是合成ACh的关键限速酶, 应激可能导致肠道胆碱能神经过度激活从而增强IEB的通透性, 而胆碱及烟碱受体拮抗剂可阻断上述过程. 结肠炎症中也显示出类似的过程, Saijo等[23]使用胆碱受体拮抗剂(丁基东莨菪碱)抑制ENS活动可抑制葡聚糖硫酸钠诱导结肠炎的肠上皮损伤, 进而抑制结肠炎的进展. 另外, ACh还可通过影响免疫细胞而对IEB通透性产生影响. Wallon等[24]的研究显示UC患者IEB通透性增高与胆碱能神经系统激活嗜酸性粒细胞与肥大细胞相关, 同样, 阿托品可逆转上述过程.

3.1.2 VIP: 在ENS中, VIP是一种重要的促分泌性神经递质. VIP神经元主要分布于黏膜下从, 其神经突起向黏膜及上皮广泛投射[25,26]. 同时, 肠上皮细胞亦广泛表达VIP受体-VPAC1[27]. 随着研究的深入, 目前已发现VIP是参与调节IEB通透性的主要神经递质之一. Neunlist等[25]的研究显示电场刺激黏膜下层组织中的神经元可使共培养的结肠上皮通透性下降, 同时显著上调TJ相关蛋白(ZO-1蛋白)的表达. 而河豚毒素或VIP受体阻滞剂可阻断上述效果. 另外, 在使用河豚毒素阻断肠神经元的情况下, 单独给予结肠上皮VIP却可复现上述电场刺激所产生的现象. 在结肠炎症中, Conlin等[28]的研究显示VIP能明显改善柠檬酸杆菌引起的结肠上皮损伤及上皮通透性的增高, 而这一效应与VIP能减少TJ相关蛋白(ZO-1蛋白、闭合蛋白以及封闭蛋白-3)的重分布有关. 同样, VIP亦能通过免疫调节作用间接的对IEB产生保护作用[29].

另外, VIP还参与调节肠上皮细胞的增殖而影响上皮屏障功能. Toumi等[30]的研究显示电刺激肠神经元可通过释放VIP来抑制人结肠上皮细胞的增殖. 在VIP敲除小鼠中可发现结肠隐窝结构的异常、结肠上皮增殖与迁移的异常以及上皮细胞凋亡增加, 同时伴随结肠通透性的改变. 与野生型小鼠相比, 使用二硝基苯磺酸(dinitrobenzenesulfonate, DNBS)或硫酸葡聚糖(dextran sulfate, DSS)可在VIP敲除小鼠中诱导出更为严重的肠道炎症[31].

3.2 EGC 作为ENS重要的组成部分, EGC的数

相关报道
ENS对IEB功能状态的影响主要是由可溶性的神经递质或神经调节因子介导的. 同时, 这些递质或因子还参与调节肠免疫系统功能. 因此, 深入了解ENS、肠黏膜上皮屏障与肠免疫系统这三者之间的联系对于揭示IBD的病因有重大意义.

创新盘点
以往有关IBD发病机制的研究多集中在遗传、环境、感染和免疫方面, 而ENS异常在IBD发生发展中的作用却较为忽视. 本文关注于ENS对IEB的影响及其在IBD发病机制中的启示作用, 有助于进一步揭示IBD的病因.

量近4倍于肠神经元. 长久以来, EGC仅被认为对肠道神经元起保护及支持作用. 直到近年来随着选择性EGC剥离动物模型的进展, 我们才开始认识到EGC在维持IEB功能中所起到的重要作用[32]. Savidge等[33]采用基因敲除方法选择性地去除小鼠EGC造成了严重的IEB功能障碍, 使上皮通透性的增加、修复能力减弱, 最终导致小鼠肠道炎症、出血及坏死, 出现与人类IBD极为相似的临床和病理改变. 在细胞试验中, EGC表现出与星形胶质细胞在维持血脑屏障中相似的特性, 能降低与之共培养的肠上皮细胞层的细胞间通透性并显著增强ZO-1蛋白及闭合蛋白的表达. 进一步研究表明S-亚硝基谷胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GSNO)是介导EGC上述能力的关键物质: 在剥离EGC的小鼠中注射GSNO可预防上皮损伤甚至阻断因剥离EGC而引起的结肠炎. 另外, GSNO可降低CD患者肠上皮组织的通透性却对健康患者无效, 提示EGC源性GSNO功能缺陷可能参与了CD的发生与发展[33].

随着研究的进展, 研究者们还发现了其他与EGC有关的调节因子. 肠黏膜胶质细胞源性神经营养因子(glial-derived neurotrophic factor, GDNF)主要来源于EGC, 在炎症环境如大鼠结肠炎模型及人类IBD肠段中GDNF的含量明显增高[34]. 在DSS结肠炎中, GDNF可上调小鼠结肠上皮TJ蛋白ZO-1的表达, 降低上皮的通透性并缓解结肠炎症[35]. 另外, EGC可通过表达15-脂氧化酶-2而产生高水平的15-羟基二十碳四烯酸(15-hydroxyeico satetraenoic acid, 15-HETE), 后者可抑制AMP活化蛋白激酶(PRKAA1/AMPK)并上调ZO-1蛋白的表达, 进而降低肠上皮的通透性. 人体试验[36]亦显示CD患者EGC较正常人群产生15-HETE的能力明显下降.

同时, EGC还参与调控肠上皮细胞的增殖与黏膜创伤的修复. EGC的缺失将导致肠黏膜修复能力减弱, 从而使DSS诱导的结肠炎更为严重[19]. 体外研究[19]显示EGC可促进黏膜损伤部位肠上皮细胞的扩散与上皮重建. 而上述现象与EGC释放proEGF及激活上皮黏着斑激酶信号通路相关. 对肠上皮细胞, EGC还具有明显的抗增殖效应[37].

3.3 迷走神经 作为脑-肠轴的重要组成部分, 迷走神经使得CNS可以参与并调控ENS, 并进一步影响整体胃肠功能[4,38]. 近年来许多研究者[39]观察到迷走神经具有“抗炎”的能力. 激活迷走神经可以抑制系统性炎症, 减少炎症因子的释放, 进而缓解肠道炎症, 恢复肠道稳态[40]. 而这一能力与迷走神经促进ACh的分泌并抑制免疫细胞分泌炎症因子有关[41]. 值得注意的是, 完整的上皮屏障对缓解肠道炎症、维持肠道稳态亦有重要的作用. 当研究者们将目光转向迷走神经与上皮屏障之间的联系时, 发现迷走神经亦可对IEB的功能产生明显的影响. 直接刺激迷走神经可缓解多种疾病模型(败血症休克、结肠炎、烧伤)所造成的IEB屏障损伤, 并可稳定ZO-1蛋白及闭合蛋白的分布与表达[42-44]. 反之, 迷走神经切除术可加重DSS及DNBS诱导的结肠炎[45]. 在烧伤与结肠炎动物模型中, 尼古丁(胆碱及烟碱受体激动剂)可模拟刺激迷走神经所产生的效果[45,46]. 遗憾的是, 目前刺激迷走神经所产生的IEB保护作用其中的具体机制: 是与上皮细胞的直接相互作用还是通过抗炎效应来间接产生目前还并不清楚. 迷走神经活动释放的主要神经递质为ACh, 但迷走神经向节后肠神经元投射, 而这些肠神经元主要表达VIP[47]. 使用抗VIP血清也可以阻断一些迷走神经兴奋所产生的效应[48].

另一方面, EGC表达胆碱能等多种神经递质受体[49], 可接受来自迷走神经及ENS的信息. 刺激迷走神经(同时也间接兴奋ENS)可激活EGC, 使EGC特异的标记蛋白-胶质纤维酸性蛋白表达增加[50]. 提示EGC可能参与迷走神经调节上皮屏障功能. 进一步的研究[50,51]显示激活后的EGC可通过分泌GSNO、NO等因子调节上皮屏障通透性.

4 结论

目前, 越来越多的证据表明ENS与IEB之间具有密切的联系. 肠神经元细胞、神经胶质细胞可通过分泌神经递质、神经调节因子等多种物质持续地、多维度的对肠黏膜上皮屏障产生影响. CNS也可通过迷走神经等间接的激活ENS. IBD的发生机制目前还并不清楚, 但肠黏膜屏障的缺损却在其发生发展中具有关键作用. 将目光聚焦在ENS与IEB之间的联系有望进一步揭示IBD发生发展的原因, 同时也为治

疗IBD提供了新的方向.

5 参考文献

1 Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078 [PMID: 19923578 DOI: 10.1056/NEJMra0804647]
2 Di Giovangiulio M, Verheijden S, Bosmans G, Stakenborg N, Boeckxstaens GE, Matteoli G. The Neuromodulation of the Intestinal Immune System and Its Relevance in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* 2015; 6: 590 [PMID: 26635804 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00590]
3 Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S, Cuomo R, Christofi FL. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 433-449 [PMID: 26689598 DOI: 10.1097/mib.0000000000000667]
4 Taylor CT, Keely SJ. The autonomic nervous system and inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci* 2007; 133: 104-114 [PMID: 17234460 DOI: 10.1016/j.autneu.2006.11.005]
5 Snoek SA, Verstege MI, Boeckxstaens GE, van den Wijngaard RM, de Jonge WJ. The enteric nervous system as a regulator of intestinal epithelial barrier function in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 637-651 [PMID: 20932148 DOI: 10.1586/egh.10.51]
6 Neunlist M, Van Landeghem L, Mahé MM, Derkinderen P, des Varannes SB, Rolli-Derkinderen M. The digestive neuronal-glial-epithelial unit: a new actor in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 90-100 [PMID: 23165236 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.221]
7 Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 1995; 108: 1566-1581 [PMID: 7729650 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90708-4]
8 Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1165-1179 [PMID: 24574793 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1165]
9 Sánchez de Medina F, Romero-Calvo I, Mascaraque C, Martínez-Augustin O. Intestinal inflammation and mucosal barrier function. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2394-2404 [PMID: 25222662 DOI: 10.1097/mib.0000000000000204]
10 Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 3-20; quiz 21-22 [PMID: 19560575 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038]
11 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
12 Fanning AS, Jameson BJ, Jesaitis LA, Anderson JM. The tight junction protein ZO-1 establishes a link between the transmembrane protein occludin and the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 1998; 273: 29745-29753 [PMID: 9792688 DOI: 10.1074/jbc.273.45.29745]
13 Wapenaar MC, Monsuur AJ, van Bodegraven AA, Weersma RK, Bevova MR, Linskens RK, Howdle P, Holmes G, Mulder CJ, Dijkstra G, van Heel DA, Wijmenga C. Associations with tight junction genes PARD3 and MAGI2 in Dutch patients point to a common barrier defect for coeliac disease and ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57: 463-467 [PMID: 17989107 DOI: 10.1136/gut.2007.133132]
14 Barrett JC, Lee JC, Lees CW, Prescott NJ, Anderson CA, Phillips A, Wesley E, Parnell K, Zhang H, Drummond H, Nimmo ER, Massey D, Blaszczyk K, Elliott T, Cotterill L, Dallal H, Lobo AJ, Mowat C, Sanderson JD, Jewell DP, Newman WG, Edwards C, Ahmad T, Mansfield JC, Satsangi J, Parkes M, Mathew CG, Donnelly P, Peltonen L, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Casas JP, Corvin A, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, Jankowski J, Markus HS, Mathew CG, McCarthy MI, Palmer CN, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Samani N, Trembath RC, Viswanathan AC, Wood N, Spencer CC, Barrett JC, Bellenguez C, Davison D, Freeman C, Strange A, Donnelly P, Langford C, Hunt SE, Edkins S, Gwilliam R, Blackburn H, Bumpstead SJ, Dronov S, Gillman M, Gray E, Hammond N, Jayakumar A, McCann OT, Liddle J, Perez ML, Potter SC, Ravindrarajah R, Ricketts M, Waller M, Weston P, Widaa S, Whittaker P, Deloukas P, Peltonen L, Mathew CG, Blackwell JM, Brown MA, Corvin A, McCarthy MI, Spencer CC, Attwood AP, Stephens J, Sambrook J, Ouwehand WH, McArdle WL, Ring SM, Strachan DP. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet* 2009; 41: 1330-1334 [PMID: 19915572 DOI: 10.1038/ng.483]
15 Okamoto R, Watanabe M. Cellular and molecular mechanisms of the epithelial repair in IBD. *Dig Dis Sci* 2005; 50 Suppl 1: S34-S38 [PMID: 16184419 DOI: 10.1007/s10620-005-2804-5]
16 Sharkey KA, Savidge TC. Role of enteric neurotransmission in host defense and protection of the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci* 2014; 181: 94-106 [PMID: 24412639 DOI: 10.1016/j.autneu.2013.12.006]
17 Timmermans JP, Adriaensen D, Cornelissen W, Scheuermann DW. Structural organization and neuropeptide distribution in the mammalian enteric nervous system, with special attention to those components involved in mucosal reflexes. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1997; 118: 331-340 [PMID: 9366065]
18 Song ZM, Brookes SJ, Llewellyn-Smith IJ, Costa M. Ultrastructural studies of the myenteric plexus and smooth muscle in organotypic cultures of the guinea-pig small intestine. *Cell Tissue Res* 1995; 280: 627-637 [PMID: 7606771 DOI: 10.1007/BF00318365]
19 Van Landeghem L, Chevalier J, Mahé MM, Wedel T, Urvil P, Derkinderen P, Savidge T, Neunlist M. Enteric glia promote intestinal mucosal healing via activation of focal adhesion kinase and release of proEGF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G976-G987 [PMID: 21350188 DOI: 10.1152/ajpgi.00427.2010]
20 Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 2000; 81: 87-96 [PMID: 10869706 DOI: 10.1016/S0165-1838(00)00127-2]
21 Cameron HL, Perdue MH. Muscarinic

应用要点

更深入的了解ENS对IEB的联系有助于进一步揭示IBD的病因, 特别是精神心理因素对病程影响的原因. 同时也为治疗提供了新的方向、给予神经递质类药物有助于恢复ENS功能进而改善IEB功能紊乱, 缓解结肠炎症, 预防疾病复发.

名词解释

肠神经系统(ENS): 是外周最大、最复杂的自主神经系统, 包含交感、副交感神经及非肾上腺素非胆碱能神经. 在微观上, ENS主要由肠神经元细胞及肠神经胶质细胞组成, 细胞相互连接在肠道内形成了以黏膜下从及肠肌从为代表的神经网络.

acetylcholine receptor activation increases transcellular transport of macromolecules across mouse and human intestinal epithelium in vitro. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 47-56 [PMID: 17187588 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00845.x]

22 Gareau MG, Jury J, Perdue MH. Neonatal maternal separation of rat pups results in abnormal cholinergic regulation of epithelial permeability. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G198-G203 [PMID: 17510196 DOI: 10.1152/ajpgi.00392.2006]

23 Saijo H, Tatsumi N, Arihiro S, Kato T, Okabe M, Tajiri H, Hashimoto H. Microangiopathy triggers, and inducible nitric oxide synthase exacerbates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Lab Invest* 2015; 95: 728-748 [PMID: 25938626 DOI: 10.1038/labinvest.2015.60]

24 Wallon C, Persborn M, Jönsson M, Wang A, Phan V, Lampinen M, Vicario M, Santos J, Sherman PM, Carlson M, Ericson AC, McKay DM, Söderholm JD. Eosinophils express muscarinic receptors and corticotropin-releasing factor to disrupt the mucosal barrier in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1597-1607 [PMID: 21277851 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.042]

25 Neunlist M, Toumi F, Oreschkova T, Denis M, Leborgne J, Laboisse CL, Galmiche JP, Jarry A. Human ENS regulates the intestinal epithelial barrier permeability and a tight junction-associated protein ZO-1 via VIPergic pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1028-G1036 [PMID: 12881224 DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2003]

26 Cooke HJ. Neurotransmitters in neuronal reflexes regulating intestinal secretion. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 77-80 [PMID: 11193603 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05225.x]

27 Banks MR, Farthing MJ, Robberecht P, Burleigh DE. Antisecretory actions of a novel vasoactive intestinal polypeptide (VIP) antagonist in human and rat small intestine. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 994-1001 [PMID: 15711593 DOI: 10.1038/sj.bjp.0706128]

28 Conlin VS, Wu X, Nguyen C, Dai C, Vallance BA, Buchan AM, Boyer L, Jacobson K. Vasoactive intestinal peptide ameliorates intestinal barrier disruption associated with Citrobacter rodentium-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G735-G750 [PMID: 19661153 DOI: 10.1152/ajpgi.90551.2008]

29 Chandrasekharan B, Nezami BG, Srinivasan S. Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G949-G957 [PMID: 23538492 DOI: 10.1152/ajpgi.00493.2012]

30 Toumi F, Neunlist M, Cassagnau E, Parois S, Laboisse CL, Galmiche JP, Jarry A. Human submucosal neurones regulate intestinal epithelial cell proliferation: evidence from a novel co-culture model. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 239-242 [PMID: 12787332 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2003.00409.x]

31 Wu X, Conlin VS, Morampudi V, Ryz NR, Nasser Y, Bhinder G, Bergstrom KS, Yu HB, Waterhouse CC, Buchan AM, Popescu OE, Gibson WT, Waschek JA, Vallance BA, Jacobson K. Vasoactive intestinal polypeptide promotes intestinal barrier homeostasis and protection against colitis in mice. *PLoS One* 2015; 10: e0125225 [PMID: 25932952 DOI: 10.1371/journal.pone.0125225]

32 Neunlist M, Rolli-Derkinderen M, Latorre R, Van Landeghem L, Coron E, Derkinderen P, De Giorgio R. Enteric glial cells: recent developments and future directions. *Gastroenterology* 2014; 147: 1230-1237 [PMID: 25305504 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.040]

33 Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, Hurst R, Sofroniew MV. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 2007; 132: 1344-1358 [PMID: 17408650 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.051]

34 Steinkamp M, Geerling I, Seufferlein T, von Boyen G, Egger B, Grossmann J, Ludwig L, Adler G, Reinshagen M. Glial-derived neurotrophic factor regulates apoptosis in colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 1748-1757 [PMID: 12806607 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00404-9]

35 Zhang DK, He FQ, Li TK, Pang XH, Cui DJ, Xie Q, Huang XL, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor regulates intestinal epithelial barrier function and inflammation and is therapeutic for murine colitis. *J Pathol* 2010; 222: 213-222 [PMID: 20632386 DOI: 10.1002/path.2749]

36 Pochard C, Coquenlorge S, Jaulin J, Cenac N, Vergnolle N, Meurette G, Freyssinet M, Neunlist M, Rolli-Derkinderen M. Defects in 15-HETE Production and Control of Epithelial Permeability by Human Enteric Glial Cells From Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 168-180 [PMID: 26433161 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.038]

37 Neunlist M, Aubert P, Bonnaud S, Van Landeghem L, Coron E, Wedel T, Naveilhan P, Ruhl A, Lardeux B, Savidge T, Paris F, Galmiche JP. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF-beta1-dependent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G231-G241 [PMID: 16423922 DOI: 10.1152/ajpgi.00276.2005]

38 Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]

39 Van Der Zanden EP, Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 6-17 [PMID: 19140954 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01252.x]

40 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462 [PMID: 10839541 DOI: 10.1038/35013070]

41 Miceli PC, Jacobson K. Cholinergic pathways modulate experimental dinitrobenzene sulfonic acid colitis in rats. *Auton Neurosci* 2003; 105: 16-24 [PMID: 12742187 DOI: 10.1016/s1566-0702(03)00023-7]

42 Luyer MD, Greve JW, Hadfoune M, Jacobs JA, Dejong CH, Buurman WA. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits

inflammation via the vagus nerve. *J Exp Med* 2005; 202: 1023-1029 [PMID: 16216887 DOI: 10.1084/jem.20042397]
43 Krzyzaniak M, Peterson C, Loomis W, Hageny AM, Wolf P, Reys L, Putnam J, Eliceiri B, Baird A, Bansal Vw, Coimbra R. Postinjury vagal nerve stimulation protects against intestinal epithelial barrier breakdown. *J Trauma* 2011; 70: 1168-1175; discussion 1175-1176 [PMID: 21610431 DOI: 10.1097/TA.0b013e318216f754]
44 Ghia JE, Blennerhassett P, El-Sharkawy RT, Collins SM. The protective effect of the vagus nerve in a murine model of chronic relapsing colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G711-G718 [PMID: 17673544 DOI: 10.1152/ajpgi.00240.2007]
45 Ghia JE, Blennerhassett P, Kumar-Ondiveeran H, Verdu EF, Collins SM. The vagus nerve: a tonic inhibitory influence associated with inflammatory bowel disease in a murine model. *Gastroenterology* 2006; 131: 1122-1130 [PMID: 17030182 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.016]
46 Costantini TW, Krzyzaniak M, Cheadle GA, Putnam JG, Hageny AM, Lopez N, Eliceiri BP, Bansal V, Coimbra R. Targeting α-7 nicotinic acetylcholine receptor in the enteric nervous system: a cholinergic agonist prevents gut barrier failure after severe burn injury. *Am J Pathol* 2012; 181: 478-486 [PMID: 22688057 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.005]
47 Yuan PQ, Kimura H, Million M, Bellier JP, Wang L, Ohning GV, Taché Y. Central vagal stimulation activates enteric cholinergic neurons in the stomach and VIP neurons in the duodenum in conscious rats. *Peptides* 2005; 26: 653-664 [PMID: 15752581 DOI: 10.1016/j.peptides.2004.11.015]
48 Dahlstrand C, Theodorsson E, Dahlström A, Ahlman H. VIP antisera inhibit the relaxatory motor responses of the feline sphincter of Oddi and gall-bladder induced by VIP or vagal nerve stimulation. *Acta Physiol Scand* 1989; 137: 375-378 [PMID: 2596332 DOI: 10.1111/j.1748-1716.1989.tb08766.x]
49 Cheadle GA, Costantini TW, Bansal V, Eliceiri BP, Coimbra R. Cholinergic signaling in the gut: a novel mechanism of barrier protection through activation of enteric glia cells. *Surg Infect* (Larchmt) 2014; 15: 387-393 [PMID: 24828283 DOI: 10.1089/sur.2013.103]
50 Costantini TW, Bansal V, Krzyzaniak M, Putnam JG, Peterson CY, Loomis WH, Wolf P, Baird A, Eliceiri BP, Coimbra R. Vagal nerve stimulation protects against burn-induced intestinal injury through activation of enteric glia cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G1308-G1318 [PMID: 20705905 DOI: 10.1152/ajpgi.00156.2010]
51 MacEachern SJ, Patel BA, McKay DM, Sharkey KA. Nitric oxide regulation of colonic epithelial ion transport: a novel role for enteric glia in the myenteric plexus. *J Physiol* 2011; 589: 3333-3348 [PMID: 21558161 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.207902]

同行评价
本文综述全面, 条理清楚, 科学结论较明确, 提出将目光聚焦在ENS与上皮屏障之间的联系有望进一步揭示IBD发生发展的原因, 同时也为治疗IBD提供了新的方向.

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.114

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 114-121
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

数理医学在消化系肿瘤中的研究现状及展望

王凯峰, 莫丽钦, 孔德兴

背景资料
目前交叉学科在医学研究领域中特别是对临床医学的发展起到了重要的推动作用, 其中, 数理医学贡献巨大. 但是, 数理医学与临床医学的交叉学科研究仍处于初级阶段. 数理医学在临床诊断设备、图像、信息化、大数据及自动化方面在近30年来取得了巨大的成果. 其将一些基本的数理学理论整合到医学研究中, 对于发现恶性肿瘤发生发展的机制亦有重要的作用, 有望成为今后肿瘤临床及基础研究的新的发展方向之一.

王凯峰, 莫丽钦, 杭州师范大学附属医院肿瘤诊治中心 浙江省杭州市 310015

孔德兴, 浙江大学数学学院 浙江省杭州市 310015

王凯峰, 副主任医师, 主要从事肿瘤复发转移的防治与数理医学研究.

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目, No. LY15H160015.

作者贡献分布: 本文主要由王凯峰撰写; 孔德兴负责内容总体的审核并参与微创治疗部分研究及文献提供; 莫丽钦参与部分资料收集.

通讯作者: 孔德兴, 教授, 310015, 浙江省杭州市西湖区浙大路1号, 浙江大学数学学院. dkong@zju.edu.cn
电话: 0571-88308118

收稿日期: 2016-05-21
修回日期: 2016-07-01
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2017-01-18

Role of mathematical medicine in gastrointestinal carcinoma: Current status and perspectives

Kai-Feng Wang, Li-Qin Mo, De-Xing Kong

Kai-Feng Wang, Li-Qin Mo, Cancer Center, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

De-Xing Kong, School of Mathematical Science, Zhejiang University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LY15H160015.

Correspondence to: De-Xing Kong, Professor, School of Mathematical Science, Zhejiang University, 1 Zheda Road, West Lake District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. dkong@zju.edu.cn

Received: 2016-05-21
Revised: 2016-07-01
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2017-01-18

Abstract

Mathematical medicine has already played an important role in clinical and basic research as a major interdisciplinary branch of medicine. Mathematical medicine has an important role not only in imaging diagnosis, image storage and transmission in gastrointestinal (GI) cancer, but also in tumor precision therapy. Specifically, in the field of minimally invasive treatment such as precise ablation, 3-dimension modeling, navigation, and surgical simulation significantly improve the therapeutic safety and efficiency in GI cancer. In addition, in the era of big data, data analysis and individualized therapy using mathematical medicine will become a trend in the future, offering an effective method for diagnosing and treating GI cancer and promoting clinical and scientific research.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mathematical medicine; Gastrointestinal cancer; Interdisciplinary study

Wang KF, Mo LQ, Kong DX. Role of mathematical medicine in gastrointestinal carcinoma: Current status and perspectives. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 114-121 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/114.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.114

摘要

数理医学作为医学交叉学科的重要分支已经在临床科研各个领域发挥了重要的作

同行评议者
蒋晓东, 教授, 主任医师, 连云港市第一人民医院肿瘤科

用. 数理医学在消化系肿瘤的影像诊断、储存、传输方面, 以及在肿瘤精准治疗的方案设计方面均发挥着巨大的优势. 特别是在消化系肿瘤的微创治疗领域, 恶性肿瘤消融三维数学模型的建立及导航, 手术影像学模拟均提高了消化系肿瘤治疗的安全性及有效率. 此外, 在目前大数据时代, 应用数理医学进行数据分析及提供个体化治疗方案, 将是今后发展的重要趋势之一. 也为临床医师提供了一个有效的肿瘤诊断及治疗手段. 应用数理医学的方法和模式进行临床及科学研究, 更加快捷地促进临床肿瘤诊治的研究及发展, 为患者造福.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 数理医学; 消化系肿瘤; 交叉研究

核心提要: 医学与现代数学、物理学相交叉是当今科学发展的一个重要方向, 这一崭新的交叉学科称之为“数理医学”. 严格地讲, 数理医学不仅是一门关于数学、物理学与医学相交叉的交叉学科, 同时他还涉及到计算机科学、信息论及大数据科学等. 数理医学不仅可以重构人体内部组织器官、病灶区等的几何形状, 各种组织、血管等的相对位置, 以及各种解剖信息的定量描述, 而且可以预测各种疾病的发生与演化, 刻画疾病等的发生机制, 揭示医学学科的内在规律, 从而帮助医生制定准确的医疗方案, 推动医学的进步.

王凯峰, 莫丽钦, 孔德兴. 数理医学在消化系肿瘤中的研究现状及展望. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 114-121 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/114.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.114

0 引言

随着科学对生命现象的认识逐步深入, 医学的各分支学科已愈来愈多地把他们的理论建立在多学科的基础上, 不同学科的交叉研究及应用在医学研究和医疗实践中的应用也越来越广泛. 医学与现代数学、物理学相交叉是当今科学发展的一个重要方向, 他具有十分重要的科学意义和广泛的应用价值. 这一崭新的交叉学科目前称之为“数理医学”[1]. 数理医学不仅是一门关于数学、物理学与医学相交叉的交叉学科, 同时他还涉及到计算机科学、信息论及大数据科学等.

在当今大数据发展迅速的时代, 数理医学作为交叉学科的重要内容已经在国内外蓬勃发展. 在现代的医学研究中都离不开数理医学的方法和设备, 其中数理医学的地位愈发重要. 数理医学不仅为医学中病因、病理的研究和预防提供了现代化的实验手段, 而且为临床诊断和治疗提供了先进的器械设备[2].

为能从更深层次找到疾病的发病规律, 近年来国内外研究者应用数理医学的方法在肿瘤诊治方面进行了深入的研究. 然而, 当前我国数学与肿瘤医学真正的交叉研究与应用不多, 特别是与临床诊疗结合甚少, 大多是采用国外已经研究成熟的经验和技术. 随着研究的深入, 数理医学应该成为推动我国现代肿瘤医学发展的重要力量之一. 如果没有数理学这个工具, 很多医学方面的应用就不能实现, 也不能为疾病的探究提供强有力的支持, 从而为医学的进一步发展提供有效手段. 医学的发展势必与数学、物理学相交叉, 同时还要与计算机科学、信息论及大数据科学等互联网科技关联[3-5]. 这是现代医学发展的需要, 也是数理学发展的需要. 由于我国消化系肿瘤的发生率及死亡率均逐年升高, 且数理医学在消化系肿瘤的研究中近年来研究越来越多, 故本文就数理医学在消化系肿瘤研究中的现状及发展进行阐述.

研发前沿
数理医学在恶性肿瘤微创治疗中的手术导航、数据优化、三维模拟; 以及数理医学在肿瘤治疗疗效及预后的数学模型的建立. 在肿瘤细胞动力学研究, 肿瘤发生发展转移的规律研究上均是目前研究的前沿.

1 数理医学在消化系肿瘤诊断中的应用

由于影像学诊断在恶性肿瘤诊断中具有重要的地位, 数字医学图像的获取包括医学影像存储和传输在临床恶性肿瘤诊断中的作用非常重要. 特别是消化系肿瘤, 除了常规的计算机和X射线断层扫描术(computed tomography, CT)、核磁共振断层成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声波检查技术等数字医学图像的获取方法之外, 还包括胃镜、肠镜为基础的一系列影像学获取手段[6,7]. 先进的数学模型和高性能的科学算法是图像分析与处理应用软件高精度及高速度的核心部分, 是当代医疗设备的核心技术[8,9].

首先, 数字化诊断及存储是当今发展较快的研究领域之一. 数理医学的每一个新的发现或是技术发展到每一个新的阶段, 都为医学研究和医疗实践提供更先进, 更方便和更精密的仪器和方法. 近年来, 数理医学在消化系肿瘤

创新盘点

系统阐述了数理医学在消化系肿瘤的诊断、治疗, 特别是微创治疗中的研究现状. 数理医学在肿瘤患者的生存预测及细胞动力学特征亦进行了阐述. 特别是在大数据时代如何很好利用好数理医学这个重要大研究工具为临床服务是今后的重要发展方向之一.

的影像学诊断方面取得了较为明显的进展, 光导纤维做成的各种内窥镜已淘汰了各种刚性导管内镜[10], CT、MRI、超声波扫描仪(B超)和正电子发射计算机断层扫描等的制成和应用[11], 不仅大大地减少了患者的痛苦和创伤, 提高了诊断的准确度, 而且直接促进了现代医学影像诊断学的建立和发展, 使消化系肿瘤临床诊断技术发生质的飞跃.

其次, 在图像存储方面, 传统的图像存取方式已经趋于淘汰. 在数字成像技术、计算机技术和网络技术的推动下, 图像存档及通信系统(picture archiving and communication systems, PACS)应运而生[12]. PACS系统的目标是实现影像管理的自动化和无胶片化, 主要是解决医学影像的采集和数字化、图像的存储和管理、数字医学图像的高速传输、图像的数字化处理和重现、图像信息与其他信息的集成5个方面的问题[13]. 其中重点是图像采集处理. 因此可以看出数字医学图像的获取是进行诊断的不可或缺的第一步. 他的重要性体现他关系到后期图像的处理和呈现出的正常或病理状态. 数字医学图像的获取的速度的加快及其分辨率的提高对疾病的诊断至关重要. 临床上针对此方面的设计的应用软件不断更新, 并具有了较好的临床使用价值[14]. 在数学、物理学与医学影像的对接中, 癌细胞运动图像分析方法, 能有效诊断恶性肿瘤[15,16], 为研究肿瘤发病机制提供了理论依据.

总之, 数理医学在消化系肿瘤诊断方面的作用主要体现在以下几个方面: (1)在疾病的无创伤诊断中的应用方面, 在肿瘤的性质判定及脏器的器质性病变参数或者代谢功能参数的测量方面取得了较为明显的进展; (2)数理医学在分子和基因成像中的应用[17]. 在基因序列测定之后的后基因时代, 为了搞清楚基因和人体内的生物大分子之间的关系, 疾病和基因以及生物大分子之间的关系, 开展基因和分子成像成为医学成像的一个新的发展方向[18]. 其中核医学成像、功能磁共振成像是目前已经可以在临床开展诊疗的分子和基因配体水平上成像, 而光学成像是一个非常有前途的正在开发中的成像模态. 这些都为消化系肿瘤的诊断提供了巨大的推动力; (3)智能识别及智能学习技术的应用[19]. 在信息量不断增加及扩展的时代, 人们对诊断的准确度及特异度要求越来越高, 针对特定的结节图像进行智能识别及智能判断, 从而作出一个较为准确的诊断, 是今后数理医学发展的重要方向之一[20]. 目前国内已经开发出了智能学习的系统, 有望在未来几年投放入市场.

2 数理医学在消化系肿瘤精准治疗中的应用

数理医学是目前肿瘤精准医学治疗的需要. 精准医学的实施整合了组学技术、二代测序技术、基因组学、计算机生物学分析、医学信息学、临床信息学、疾病特异性动态标志物和网络、精准药物研发、毒性敏感监测、疗效依赖性治疗以及预测预后.

数理医学作为疾病治疗的辅助工具, 主要用于手术或者肿瘤放疗计划设计、治疗时的影像监督技术、治疗后的验证和预后. 同时, 通过信息集成完成的虚拟内窥镜技术、外科手术计划、影像导引下的外科手术、以影像信息为基础制定的放疗计划及影像导引下的介入治疗是医学影像的重要应用领域, 这方面的应用方兴未艾.

精准医疗是当今肿瘤治疗的重要发展方向之一[21,22]. 而“识图”是精准医疗的关键, 通过X射线、CT、MRI等成像技术, 取得人体内器官组织影像, 从中获取内在信息, 为临床医生提供更清晰、更精确的信息, 以利于对疾病的进行准确的诊断、从而制定出合理的治疗方案. 除了常规的分子靶向治疗之外, 数字化肝脏及手术导航系统的临床价值非常大, 他可以利用当代数学理论和高性能科学计算. 我们的研究团队在此领域进行长期的研究, 通过普通的CT、MRI等医学数据, 在该软件系统中快速定量且准确地看到病灶区和器官的解剖信息, 从而帮助医护人员找到最有效的治疗方案. 目前, 肝移植成像[23], 射频等三维设计方面均取得了明显的进步[24-26].

但是, 由于医学图像数据量大、种类多的特点, 给医学图像处理与分析带来很大困难, 甚至产生误差, 影响临床手术的成功. 对此, 国内Peng等[27]建立了若干新颖的图像去燥与图像分割模型以及相应的快速算法, 这在数字化医学及手术导航技术中具有十分重要的作用, 并成功运用于活体肝脏移植手术. 在肿瘤的放化疗方面, 国内也建立了肿瘤内科学治疗模型, Pang等[28]建立了免疫系统和肿瘤细胞相互作

用的动力学行为、肿瘤的脉冲混合免疫治疗和放射治疗、肿瘤的脉冲混合免疫治疗和化疗及其肿瘤的混合免疫治疗和化疗的最优治疗方案的设计. 张久远等[29]建立了固体肿瘤细胞破坏并入侵正常组织或细胞质基质的数学模型, 利用数学理论严格分析了其整体解的存在唯一性. 在肿瘤放疗方面, 通过合理的数理学方法进行方案设计, 不仅能精确有效地跟踪放疗过程, 减少放疗导致的损伤[30], 还能深入观察肿瘤的发展变化, 为进一步探明肿瘤发生的原因和规律提供了参考依据.

另有研究者通过多种数据评估系统进行结肠癌预后的分析, 也为临床肿瘤的预后提供了一个有效的手段[31]. 在胰腺癌的生存预后方面, Smith等[32]基于6400例患者建立起的数学模型为临床提供了一个新型的手段和预测方法.

3 数理医学在消化系肿瘤微创治疗中的研究

恶性肿瘤的微创治疗是今后肿瘤治疗的一个重要发展方向. 目前在消化系肿瘤微创治疗中, 除了常规的腔镜术外[33], 射频消融[34]、冷冻消融[35,36]、微波[37]及电穿孔技术[38]等均有了较快的发展. 而以数理医学理论为指导, 搭建核心的数学模型[27], 采用高性能的科学算法, 充分利用现有的医学数据, 譬如CT数据, 准确、快速、定量、自动地计算出脏器(譬如肝脏)以及肿瘤的体积, 呈现肝脏内部血管、肿瘤以及周围器官的几何形状及空间结构, 并进行三维可视化, 同时为后续肝移植等外科手术以及微波或射频消融等手术提供精准定位及实时导航技术, 辅助医生进行准确、高效的诊断与治疗是一个重要的发展方向.

因为数理医学的主要目的是用于揭示医学学科的内在规律, 所以他不仅刻画人体内部组织器官、病灶区等的几何形状, 各种组织、血管等的相对位置, 以及各种解剖信息的定量描述, 而且能预测疾病的发生与演化、揭示疾病的发生机制等, 从而帮助医生制订准确的医疗方案. 如3D重建, 配准, 分割, 器官、血管、肿瘤精确定位、布针方案、B超引导手术导航、针头定位算法等. 主要应用于早期检测与诊断、术前精准模拟规划、术中实时导航、术后评估; “数字化肝脏与手术导航系统”; 应用于肝脏肿瘤射频消融术的术前精准模拟规划及手术导航的“精确射频消融肝脏肿瘤系统”; “良性肿瘤、恶性肿瘤的甄别系统”.

国内研究者目前也建立了一些高效、精确、强大的全自动分割及可形变图像配准算法, 这些算法被认为是图像引导下的放射性治疗的尖端技术, 能在保存正常组织的同时对肿瘤的位置进行精准的定位, 也为医生提供所有器官的解剖信息, 使器官组织的内部结构更清晰可看, 为医生能快速、定量、方便地定位准确的病灶, 实施更精准手术创造了条件. 简言之, 即临床医生通过设计的术前精准模拟规划及手术方案, 进一步对患者实施门静结扎和射频消融断肝, 减小了切除损伤, 为患者最终找到合适时机实施手术, 从而保证手术取得成功, 同时实现了手术精准的术前评估, 还大大降低了手术风险. 基于数理医学利用3D重建, 配准, 分割, 器官、血管、肿瘤精确定位、布针方案、B超引导手术导航、针头定位算法等, 开展了早期检测与诊断、术前精准模拟规划、术中实时导航、术后评估等.

此外, 在恶性肿瘤射频的数理医学研究方面, 还有学者对射频消融进行了几何学以及射频轨迹的优化[39], 并建立了理论上的射频治疗的数学模型, 并探讨了射频治疗需要的穿刺针数[40]. 国内学者基于数学原理出发, 建立了采用有限元法进行了射频优化研究[41]. 此外, 还有研究通过超声重建肿瘤图像进行研究, 使消融的次数有了降低[42]. 以上的探索虽然取得了一定的进展, 但未进行有效的优化, 致使穿刺针数过多, 缺乏实用性, 同时, 对于不规则肿瘤的射频尚无有效方法, 故这些研究成果目前难以全面普及. 不过, 可以预见, 作为微创治疗的恶性肿瘤微创治疗在消化系恶性肿瘤的综合治疗中的地位和作用将会越来越重要.

4 数理医学在肿瘤基础研究中的应用

对恶性肿瘤生物学特性的研究是目前需要攻克的难题之一. 应用数理医学进行探讨无疑为研究者提供了一个有效的工具. 对消化系肿瘤的生物学特性进行探讨是重要的研究领域. 建立预测肿瘤生长趋势的数学模型可以为临床治疗提供有效的干预时机[43]. 基于精确的生长动力学评估和肿瘤生长与血管形成之间相互依存关系的判断, 该模型能够为癌症的治疗设定精确的治疗时间间隔和用药剂量, 这种有针对性的治疗方案将能大大减少患者在治疗过

■应用要点

数理医学最大优势在于解决临床问题. 在肿瘤大数据分析、数理模型建立及手术或微创治疗的自动化深度学习理论的研究方面是今后的重要发展方向之一.

同行评价
本论文对数理医学在肿瘤中的研究现状进行了综述, 较好地介绍了数理医学在肿瘤诊断、治疗中的应用, 作者表达了自己的观点, 并进行了展望, 具有较好的参考意义.

程中所承受的痛苦, 也能为医疗人员带来更大的便利. 已经有研究在胶质瘤肿瘤进行基于计算机数学模型基础上的临床研究设计, 为临床研究的合理设计提供了一个便捷的手段[44].

对肿瘤生长的准确预测是确定放疗及化疗剂量的关键点之一, 同时也可以帮助指导患者进行筛查的频率及疗法是否有效的重要依据. Talkington等[45]在肝癌和乳腺癌中运用4种数学模型, 即: 幂、指数、冈泊兹、Logistic和Spratt's广义Logistic模型, 验证了5个数据集, 最终观察到2种类型的肿瘤都会通过2/3的幂定律来进行生长, 这同肿瘤表面的细胞的生长结论是一致的. 该研究结果提示数学模型可以有效地帮助确定不同肿瘤的生长模式. Tepper等[46]研究表明, 应用肿瘤的热成像进行肿瘤生物学状态的检测, 也是判断肿瘤生物学行为即转移的较好的方法. 而在早先Hlatky等[47]的研究中, 已经就肿瘤细胞体外倍增时间的问题进行了卓有成效的探讨, 并提出了胞质分裂阻滞的方法.

肿瘤侵袭性可能是由肿瘤生长的组织环境决定的, Anderson等[48]建立的这一数学模型, 结论认为: 肿瘤周围的组织环境越恶劣越贫瘠, 肿瘤的侵袭性就会越强[48]. Neal等[49]建立起了一个数学模型命名为Days Gained, 在预测胶质瘤复发方面具有非常高的准确度.

由于数理医学是将当代数学理论、高性能科学计算和现代医学结合起来的一门崭新的交叉学科. 因此, 运用数理医学的概念, 可以为医生准确地提供人体器官的各种组织、血管等的相对位置, 以及各种解剖信息的定量描述, 而且能预测诸如老年痴呆症、自闭症、肥胖症等疾病的发生与演化、揭示疾病的发生机制等, 从而帮助医生制订准确的医疗方案.

5 数理医学在大数据时代的发展

数理医学在当今大数据时代发挥着重要的作用. 特别在肿瘤精准治疗成为当今主流的时代, 大数据显得尤为重要[50]. 尽管目前还有很多的挑战, 但是, 从长远来看, 大数据无疑为医学科学的发展提供了无尽的宝藏, 因此美国国立卫生研究院提出了BD2K的设想并已经付诸实施[51].

大数据的意义在于, 能从数据中挖掘出能对肿瘤临床诊断、治疗及预后有价值的信息. 如果不能好好利用好临床收集到的数据, 那么空有一堆数据, 即使体量再大, 也不能称之为大数据. Garraway等[52]的研究表明, 很多肿瘤的发病概率呈现出一种类似于长尾分布的特征. 也就是说, 癌症作为一种基因突变疾病, 虽然对部分癌症类型, 是由于某些特定基因高频突变所致, 但是更多的癌症, 是由很多的发生概率极小的基因突变所致. 进一步的临床分析表明, 基因组分析在患者治疗决策中具有重要的作用[53]. 2013-12, 美国临床肿瘤学会开启了一个利用大数据帮助癌症治疗的项目CancerLinQ^{TM}, 该项目设计的目的在于, 力图收集成千上万癌症患者的诊疗数据, 用于指导对医疗系统内其他患者的治疗. 但是, Weinberg等[54]认为, 大数据和癌症之间存在不稳定的关系. 他认为, 从肿瘤里的蛋白质间的相互作用到基因突变, 各方面多形式的数据膨胀, 已经远远超过研究人员的解读能力.

中国是拥有世界上潜在规模最大临床数据资源的国家, 如何有效地存储并利用数据的是今后的重要研究领域之一. 大数据的应用不但可以有很高的临床及科研价值, 还可以产生很高的卫生经济价值. 通过对肿瘤患者的大数据进行分析, 可以精准地分析患者的体征、治疗费用和疗效数据, 可避免过度治疗. 通过进一步比较各种治疗措施的效果, 医生可更好地确定临床最有效、效益最好的治疗方法. 目前, 国内已经相继建立起了肝癌、胃癌、肠癌等肿瘤数据库. 这些数据库的建立为临床肿瘤患者的管理及研究提供了非常宝贵的信息资源. 但是, 不可否认, 目前国内的数据库存在质量不高、管理不规范以及“信息孤岛”的问题, 期待在今后不断加以改进.

利用信息技术在对医院患者的历史性数据分析的基础上, 对现有患者入院时疾病风险因素进行合理性归类, 同时采用统计学建模方法, 对其发生的风险概率实现精准推算, 从而达到对治疗效果的合理预测目的. 全套模型分3类, 共900多个, 包括全部近3万条国际疾病诊断和手术编码和其他因素[55]. Golub等[56]通过对急性白血病亚型识别与信息基因选取问题的研究结果, 提出了“信噪比”的方法. 他们采用加权投票的方法进行亚型的识别, 仅根据72个样本就从7129个基因中选出了50个可能与亚型分类相关的信息基因. Golub等[56]则利用支持向量机的方法再从中选出了8个可能的

信息基因. Relief算法对基因标签的选择作了很好的预处理, 充分利用BP神经网络, 建立的癌症患者诊断模型.

总之, 大数据是目前社会的热点. 医疗数据开发是倾向于激活没有动起来的医疗数据, 比如电子病历(electronic medical record, EMR). 医院和诊所拥有大量EMR数据, 这些数据来源直接、准确和可靠. 建立中国肿瘤医疗大型数据库, 归纳出以肿瘤为代表性的医疗信息, 鉴别出优质治疗方法及高疗效药物, 创建肿瘤治疗公共平台, 实行即时数据录入, 医患双方选取有效疗法, 进行个体性指导治疗, 提高肿瘤患者的生存寿命.

6 结论

目前肿瘤的个体化治疗走向精准医学时代. 精准医学是以基因组学及其他因素如医学影像、健康信息技术为支持, 从而开发新疗法, 将基因学的成功转化为更大的价值. 精准医学中的新内容临床信息和信息学是精准医学发展的重中之重. 其目标之一是提供患者个性化诊断、监测、治疗. 开发新方法或新系统将临床描述性信息转化为数字化临床肿瘤信息学, 还有许多工作要做. 例如, 数字评分系统与恶性肿瘤患者的基因谱或蛋白质谱相关联, 从而监测疾病特异性、级别特异性、严重程度特异性的标志物和网络动态变化. 对临床医师而言, 点击任意临床表型能同时找到与之相关的基因或蛋白信息, 并通过这种方式指出恶性肿瘤分子机制, 治疗敏感性, 耐药性, 潜在监测系统, 推测预后等, 是相当令人兴奋和有意义的事情. 然而, 最具挑战性的难题之一是如何创建可被接受的、标准化的、可重复性的系统/模式, 将临床描述性信息表型转化为数字化模型. 不可否认, 数理医学目前仍旧是一个新兴学科, 其发展需要各个学科之间卓有成效的合作, 并且需要良好的科研设计及资金支持, 相信随着研究的深入及成果, 数理医学一定会为临床医生提供更加有效便捷的诊断治疗手段.

总之, 数理医学不仅可以重构人体内部组织器官、肿瘤病灶区等的几何形状, 各种组织、血管等的相对位置, 以及各种解剖信息的定量描述, 而且可以预测肿瘤的发生与演化, 刻画肿瘤的发生机制, 揭示肿瘤学科的内在规律, 从而帮助医生制定准确的医疗方案, 达到为患者造福的终极目标.

7 参考文献

1 孔德兴. 数理医学: 理论、方法及临床诊疗. 浙江省数理医学学会成立大会暨第一届学术会议, 2015

2 Scott JG, Fletcher AG, Anderson AR, Maini PK. Spatial Metrics of Tumour Vascular Organisation Predict Radiation Efficacy in a Computational Model. *PLoS Comput Biol* 2016; 12: e1004712 [PMID: 26800503 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004712]

3 O'Reilly PG, Wen Q, Bankhead P, Dunne PD, McArt DG, McPherson S, Hamilton PW, Mills KI, Zhang SD. QUADrATiC: scalable gene expression connectivity mapping for repurposing FDA-approved therapeutics. *BMC Bioinformatics* 2016; 17: 198 [PMID: 27143038 DOI: 10.1186/s12859-016-1062-1]

4 Feng C, Araki M, Kunimoto R, Tamon A, Makiguchi H, Niijima S, Tsujimoto G, Okuno Y. GEM-TREND: a web tool for gene expression data mining toward relevant network discovery. *BMC Genomics* 2009; 10: 411 [PMID: 19728865 DOI: 10.1186/1471-2164-10-411]

5 Dresen IM, Hüsing J, Kruse E, Boes T, Jöckel KH. Software packages for quantitative microarray-based gene expression analysis. *Curr Pharm Biotechnol* 2003; 4: 417-437 [PMID: 14683435 DOI: 10.2174/1389201033377436]

6 Yang L, Shi G, Zhou T, Li Y, Li Y. Quantification of the Iodine Content of Perigastric Adipose Tissue by Dual-Energy CT: A Novel Method for Preoperative Diagnosis of T4-Stage Gastric Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0136871 [PMID: 26372042 DOI: 10.1371/journal.pone.0136871]

7 Parvizi N, Franklin JM, McGowan DR, Teoh EJ, Bradley KM, Gleeson FV. Does a novel penalized likelihood reconstruction of 18F-FDG PET-CT improve signal-to-background in colorectal liver metastases? *Eur J Radiol* 2015; 84: 1873-1878 [PMID: 26163992 DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.06.025]

8 Wang H, Hristov D, Qin J, Tian L, Willmann JK. Three-dimensional Dynamic Contrast-enhanced US Imaging for Early Antiangiogenic Treatment Assessment in a Mouse Colon Cancer Model. *Radiology* 2015; 277: 424-434 [PMID: 26020439 DOI: 10.1148/radiol.2015142824]]

9 Hur C, Choi SE, Kong CY, Wang GQ, Xu H, Polydorides AD, Xue LY, Perzan KE, Tramontano AC, Richards-Kortum RR, Anandasabapathy S. High-resolution microendoscopy for esophageal cancer screening in China: A cost-effectiveness analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5513-5523 [PMID: 25987774 DOI: 10.3748/wjg.v21.i18.5513]

10 Short MA, Wang W, Tai IT, Zeng H. Development and in vivo testing of a high frequency endoscopic Raman spectroscopy system for potential applications in the detection of early colonic neoplasia. *J Biophotonics* 2016; 9: 44-48 [PMID: 26587679 DOI: 10.1002/jbio.201500205]

11 Park JK, Kim JJ, Moon SW. A study about different findings of PET-CT between neoadjuvant and non-neoadjuvant therapy: SUVmax is not a reliable predictor of lymphatic involvement after

neoadjuvant therapy for esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2016; 8: 784-794 [PMID: 27162651 DOI: 10.21037/jtd.2016.03.20]
12 Zhu H, Wu ZY, Lin XZ, Shi B, Upadhyaya M, Chen K. Gastrointestinal tract lymphangiomas: findings at CT and endoscopic imaging with histopathologic correlation. *Abdom Imaging* 2008; 33: 662-668 [PMID: 18180982 DOI: 10.1007/s00261-007-9354-6]
13 Fedorov A, Clunie D, Ulrich E, Bauer C, Wahle A, Brown B, Onken M, Riesmeier J, Pieper S, Kikinis R, Buatti J, Beichel RR. DICOM for quantitative imaging biomarker development: a standards based approach to sharing clinical data and structured PET/CT analysis results in head and neck cancer research. *PeerJ* 2016; 4: e2057 [PMID: 27257542 DOI: 10.7717/peerj.2057]
14 Sreenivasa G, Gellermann J, Rau B, Nadobny J, Schlag P, Deuflhard P, Felix R, Wust P. Clinical use of the hyperthermia treatment planning system HyperPlan to predict effectiveness and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 407-419 [PMID: 12527054 DOI: 10.1016/S0360-3016(02)04144-5]
15 Merouane A, Rey-Villamizar N, Lu Y, Liadi I, Romain G, Lu J, Singh H, Cooper LJ, Varadarajan N, Roysam B. Automated profiling of individual cell-cell interactions from high-throughput time-lapse imaging microscopy in nanowell grids (TIMING). *Bioinformatics* 2015; 31: 3189-3197 [PMID: 26059718 DOI: 10.1093/bioinformatics/btv355]
16 Youssef S, Gude S, Rädler JO. Automated tracking in live-cell time-lapse movies. *Integr Biol* (Camb) 2011; 3: 1095-1101 [PMID: 21959912 DOI: 10.1039/c1ib00035g]
17 Kosaka T, Davydova J, Ono HA, Akiyama H, Hirai S, Ohno S, Takeshita F, Aoki K, Ochiya T, Yamamoto M, Kunisaki C, Endo I. Imaging and Antitumoral Effect of a Cyclo-oxygenase 2-specific Replicative Adenovirus for Small Metastatic Gastric Cancer Lesions. *Anticancer Res* 2015; 35: 5201-5210 [PMID: 26408678]
18 Ding J, Feng M, Wang F, Wang H, Guan W. Targeting effect of PEGylated liposomes modified with the Arg-Gly-Asp sequence on gastric cancer. *Oncol Rep* 2015; 34: 1825-1834 [PMID: 26238930 DOI: 10.3892/or.2015.4142]
19 Yli-Hietanen J, Ylipää A, Yli-Harja O. Cancer research in the era of next-generation sequencing and big data calls for intelligent modeling. *Chin J Cancer* 2015; 34: 423-426 [PMID: 25963029 DOI: 10.1186/s40880-015-0008-8]
20 Akutekwe A, Seker H, Yang S. In silico discovery of significant pathways in colorectal cancer metastasis using a two-stage optimisation approach. *IET Syst Biol* 2015; 9: 294-302 [PMID: 26577164 DOI: 10.1049/iet-syb.2015.0031]
21 Redmond KL, Papafili A, Lawler M, Van Schaeybroeck S. Overcoming Resistance to Targeted Therapies in Cancer. *Semin Oncol* 2015; 42: 896-908 [PMID: 26615134 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.028]
22 Knudsen ES, O'Reilly EM, Brody JR, Witkiewicz AK. Genetic Diversity of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Opportunities for Precision Medicine. *Gastroenterology* 2016; 150: 48-63 [PMID: 26385075 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.056]
23 Suwelack S, Röhl S, Bodenstedt S, Reichard D, Dillmann R, dos Santos T, Maier-Hein L, Wagner M, Wünscher J, Kenngott H, Müller BP, Speidel S. Physics-based shape matching for intraoperative image guidance. *Med Phys* 2014; 41: 111901 [PMID: 25370634 DOI: 10.1118/1.4896021]
24 Wang KF, Pan W, Wang F, Wang GF, Madhava P, Pan HM, Kong DX, Liu XG. Geometric optimization of a mathematical model of radiofrequency ablation in hepatic carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 6151-6158 [PMID: 24289641 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.10.6151]
25 Isobe Y, Watanabe H, Yamazaki N, Lu X, Kobayashi Y, Miyashita T, Hashizume M, Fujie MG. Real-time temperature control system based on the finite element method for liver radiofrequency ablation: effect of the time interval on control. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013: 392-396 [PMID: 24109706 DOI: 10.1109/EMBC.2013.6609519]
26 Payne S, Flanagan R, Pollari M, Alhonnoro T, Bost C, O'Neill D, Peng T, Stiegler P. Image-based multi-scale modelling and validation of radio-frequency ablation in liver tumours. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2011; 369: 4233-4254 [PMID: 21969674 DOI: 10.1098/rsta.2011.0240]
27 Peng J, Dong F, Chen Y, Kong D. A region-appearance-based adaptive variational model for 3D liver segmentation. *Med Phys* 2014; 41: 043502 [PMID: 24694159 DOI: 10.1118/1.4866837]
28 Pang L, Shen L, Zhao Z. Mathematical Modelling and Analysis of the Tumor Treatment Regimens with Pulsed Immunotherapy and Chemotherapy. *Comput Math Methods Med* 2016; 2016: 6260474 [PMID: 26997972 DOI: 10.1155/2016/6260474]
29 张久远, 冯兆永, 刘成霞, 卫雪梅. 关于肿瘤细胞破坏并入侵正常组织或细胞质基质的数学模型的分析. 中山大学学报自然科学版 2013; 52: 48-54
30 Blyuss O, Koriashkina L, Kiseleva E, Molchanov R. Optimal Placement of Irradiation Sources in the Planning of Radiotherapy: Mathematical Models and Methods of Solving. *Comput Math Methods Med* 2015; 2015: 142987 [PMID: 26543492 DOI: 10.1155/2015/142987]
31 Peng JH, Fang YJ, Li CX, Ou QJ, Jiang W, Lu SX, Lu ZH, Li PX, Yun JP, Zhang RX, Pan ZZ, Wan de S. A scoring system based on artificial neural network for predicting 10-year survival in stage II A colon cancer patients after radical surgery. *Oncotarget* 2016; 7: 22939-22947 [PMID: 27008710 DOI: 10.18632/oncotarget.8217]
32 Smith BJ, Mezhir JJ. An interactive Bayesian model for prediction of lymph node ratio and survival in pancreatic cancer patients. *J Am Med Inform Assoc* 2014; 21: e203-e211 [PMID: 24444460 DOI: 10.1136/amiajnl-2013-002171]
33 Harada N, Maeda T, Yoshizumi T, Ikeda T, Kayashima H, Ikegami T, Harimoto N, Takaki S, Maehara Y. Laparoscopic Liver Resection Is a Feasible Treatment for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Hypertension. *Anticancer Res* 2016; 36: 3489-3497 [PMID: 27354613]
34 Fan Y, Zhu X, Lan Q, Lou F, Zheng Y, Lou H, Fang Y, Jin W, Pan H, Wang K. Thermal Radiofrequency Ablation as an Adjuvant Therapy for Patients With Colorectal Liver Metastasis.

Oncol Res 2016; 23: 219-228 [PMID: 27098145 DOI: 10.3727/096504016X14567549091260]
35 Li Z, Fu Y, Li Q, Yan F, Zhao J, Dong X, Zhang Y. Cryoablation plus chemotherapy in colorectal cancer patients with liver metastases. *Tumour Biol* 2014; 35: 10841-10848 [PMID: 25081377 DOI: 10.1007/s13277-014-2374-2]
36 Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M, Nakatsuka S, Yashiro H, Tsukada N, Inoue M, Asakura K, Nomori H. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer. *PLoS One* 2011; 6: e27086 [PMID: 22096520 DOI: 10.1371/journal.pone.0027086]
37 Engstrand J, Nilsson H, Jansson A, Jonas E, Freedman J. Fate of necrotic volume after microwave ablation of multiple liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 108-110 [PMID: 25911878]
38 Lambert L, Horejs J, Krska Z, Hoskovec D, Petruzelka L, Krechler T, Kriz P, Briza J. Treatment of locally advanced pancreatic cancer by percutaneous and intraoperative irreversible electroporation: general hospital cancer center experience. *Neoplasma* 2016; 63: 269-273 [PMID: 26774149 DOI: 10.4149/213_150611N326]
39 Baegert C, Villard C, Schreck P, Soler L, Gangi A. Trajectory optimization for the planning of percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Comput Aided Surg* 2007; 12: 82-90 [PMID: 17487658 DOI: 10.3109/10929080701312000]
40 Khajanchee YS, Streeter D, Swanstrom LL, Hansen PD. A mathematical model for preoperative planning of radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Surg Endosc* 2004; 18: 696-701 [PMID: 15026926 DOI: 10.1007/s00464-003-8180-3]
41 Chen CC, Miga MI, Galloway RL. Optimizing electrode placement using finite-element models in radiofrequency ablation treatment planning. *IEEE Trans Biomed Eng* 2009; 56: 237-245 [PMID: 19272862 DOI: 10.1109/TBME.2008.2010383]
42 Hiraoka A, Hirooka M, Koizumi Y, Hidaka S, Uehara T, Ichikawa S, Hasebe A, Miyamoto Y, Ninomiya T, Michitaka K, Horiike N, Yamashita Y, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M. Modified technique for determining therapeutic response to radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma using US-volume system. *Oncol Rep* 2010; 23: 493-497 [PMID: 20043112]
43 Choe SC, Zhao G, Zhao Z, Rosenblatt JD, Cho HM, Shin SU, Johnson NF. Model for in vivo progression of tumors based on co-evolving cell population and vasculature. *Sci Rep* 2011; 1: 31 [PMID: 22355550 DOI: 10.1038/srep00031]
44 Raman F, Scribner E, Saut O, Wenger C, Colin T, Fathallah-Shaykh HM. Computational Trials: Unraveling Motility Phenotypes, Progression Patterns, and Treatment Options for Glioblastoma Multiforme. *PLoS One* 2016; 11: e0146617 [PMID: 26756205 DOI: 10.1371/journal.pone.0146617]
45 Talkington A, Durrett R. Estimating Tumor Growth Rates In Vivo. *Bull Math Biol* 2015; 77: 1934-1954 [PMID: 26481497 DOI: 10.1007/s11538-015-0110-8]
46 Tepper M, Gannot I. Monitoring tumor state from thermal images in animal and human models. *Med Phys* 2015; 42: 1297-1306 [PMID: 25735285 DOI: 10.1118/1.4907967]
47 Hlatky L, Olesiak M, Hahnfeldt P. Measurement of potential doubling time for human tumor xenografts using the cytokinesis-block method. *Cancer Res* 1996; 56: 1660-1663 [PMID: 8603417]
48 Anderson AR, Weaver AM, Cummings PT, Quaranta V. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. *Cell* 2006; 127: 905-915 [PMID: 17129778 DOI: 10.1016/j.cell.2006.09.042]
49 Neal ML, Trister AD, Ahn S, Baldock A, Bridge CA, Guyman L, Lange J, Sodt R, Cloke T, Lai A, Cloughesy TF, Mrugala MM, Rockhill JK, Rockne RC, Swanson KR. Response classification based on a minimal model of glioblastoma growth is prognostic for clinical outcomes and distinguishes progression from pseudoprogression. *Cancer Res* 2013; 73: 2976-2986 [PMID: 23400596 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3588]
50 Noor AM, Holmberg L, Gillett C, Grigoriadis A. Big Data: the challenge for small research groups in the era of cancer genomics. *Br J Cancer* 2015; 113: 1405-1412 [PMID: 26492224 DOI: 10.1038/bjc.2015.341]
51 Marx V. Biology: The big challenges of big data. *Nature* 2013; 498: 255-260 [PMID: 23765498 DOI: 10.1038/498255a]
52 Garraway LA, Lander ES. Lessons from the cancer genome. *Cell* 2013; 153: 17-37 [PMID: 23540688 DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.002]
53 Laskin J, Jones S, Aparicio S, Chia S, Ch'ng C, Deyell R, Eirew P, Fok A, Gelmon K, Ho C, Huntsman D, Jones M, Kasaian K, Karsan A, Leelakumari S, Li Y, Lim H, Ma Y, Mar C, Martin M, Moore R, Mungall A, Mungall K, Pleasance E, Rassekh SR, Renouf D, Shen Y, Schein J, Schrader K, Sun S, Tinker A, Zhao E, Yip S, Marra MA. Lessons learned from the application of whole-genome analysis to the treatment of patients with advanced cancers. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2015; 1: a000570 [PMID: 27148575 DOI: 10.1101/mcs.a000570]
54 Weinberg RA. A lost generation. *Cell* 2006; 126: 9-10 [PMID: 16839866 DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.022]
55 王秀芳, 刘珊珊, 朱惠延. 肿瘤基因标签提取的数学模型. 数学学习与研究 2011; 13: 96-97
56 Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, Coller H, Loh ML, Downing JR, Caligiuri MA, Bloomfield CD, Lander ES. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999; 286: 531-537 [PMID: 10521349 DOI: 10.1126/science.286.5439.531]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.122

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 122-128
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

siRNA靶向干扰KLF17对结直肠癌细胞株SW480增殖和迁移的影响

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 张红芬

背景资料
Krüppel样因子(Krüppel like factors, KLFs)在细胞增殖、分化和凋亡过程中具有广泛调控作用. KLFs不仅能够调控正常细胞的各种生理功能, 还可参与肿瘤细胞多项生理功能的调控. Krüppel样因子17(Krüppel like factor 17, KLF17)是近年新发现的KLF家族成员, 在肿瘤的分化、增殖和凋亡中发挥重要作用, 常被作为抑癌基因.

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 张红芬, 武汉市第一医院胃肠外科 湖北省武汉市 430022

瞿紫微, 副主任医师, 主要从事消化系肿瘤疾病的治疗及临床研究.

基金项目: 湖北省卫生计生委科研基金资助项目, No. WJ2015Z063; 武汉市卫生计生委科研基金资助项目, No. WX16C39; 湖北省自然科学基金一般面上项目, No. 2016CFB595.

作者贡献分布: 文章起草及文章的撰写由瞿紫微完成; 临床手术由瞿紫微、肖新波、陈华涛、赵春翔、孟庆彬及张红芬共同完成; 课题的设计、临床资料的整理及文章修改由孟庆彬完成.

通讯作者: 孟庆彬, 博士, 主治医师, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市第一医院胃肠外科.
mengqingbin_007@163.com

收稿日期: 2016-10-13
修回日期: 2016-11-09
接受日期: 2016-11-30
在线出版日期: 2017-01-18

Effect of siRNA-mediated inhibition of KLF17 expression on cell proliferation and migration in human colon cancer cell line SW480

Zi-Wei Qu, Qing-Bin Meng, Xin-Bo Xiao, Hua-Tao Chen, Chun-Xiang Zhao, Hong-Fen Zhang

Zi-Wei Qu, Qing-Bin Meng, Xin-Bo Xiao, Hua-Tao Chen, Chun-Xiang Zhao, Hong-Fen Zhang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Hubei Province Scientific Research Project, No. WJ2015Z063; Wuhan City Medical Research Project, No. WX16C39; Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2016CFB595.

Correspondence to: Qing-Bin Meng, Professor, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan, 215 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. mengqingbin_007@163.com

Received: 2016-10-13
Revised: 2016-11-09
Accepted: 2016-11-30
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To inhibit Krüppel like factor 17 (*KLF17*) gene expression in human colorectal carcinoma SW480 cells by small interfering RNA (siRNA) technique, and thereby observe the effect of *KLF17* gene silencing on the proliferation and migration of SW480 cells, in order to provide the theoretical foundation for inhibiting the recurrence and metastasis of colorectal cancer.

METHODS

A KLF17 siRNA eukaryotic plasmid expression vector was constructed using genetic recombination, which was then transfected into SW480 cells by electroporation. Fluorescence quantitative PCR was used to detect the mRNA expression levels of KLF17, E-cadherin and Vimentin, while the protein expression of KLF17, E-cadherin and Vimentin was detected by Western blot. The proliferative activity of SW480 cells was assayed by MTT assay.

RESULTS

Compared with the control group, the proliferation ability of siRNA-transfected SW480 cells was significantly suppressed, and

同行评议者
崔莲花, 教授, 青岛大学医学院公共卫生系; 高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院; 司富春, 教授, 河南中医学院中医药分子生物学实验室

the cell morphology changed from round or polygonal to fusiform and cells developed many projections. After siRNA transfection, the mRNA and protein expression levels of KLF17 and E-cadherin were significantly decreased, and the levels of Vimentin mRNA and protein expression were significantly increased in the siRNA interference group.

CONCLUSION

Down-regulation of KLF17 expression in human colorectal carcinoma SW480 cells may promote cell proliferation and enhance cell migration by inducing epithelial-mesenchymal transition.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; KLF17; Epithelial-mesenchymal transition; Invasion

Qu ZW, Meng QB, Xiao XB, Chen HT, Zhao CX, Zhang HF. Effect of siRNA-mediated inhibition of KLF17 expression on cell proliferation and migration in human colon cancer cell line SW480. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 122-128 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/122.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.122

摘要

目的

利用小分子干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)技术探究体外沉默Krüppel样因子17(Krüppel like factor 17, *KLF17*)的基因表达对结直肠癌细胞株SW480细胞增殖和迁移的影响, 为抑制结直肠癌复发转移奠定理论基础.

方法

使用基因重组方法构建*KLF17*的siRNA真核质粒表达载体, 用电转染法转染至人结直肠癌SW480细胞中. 使用荧光定量PCR检测*KLF17*、E-钙黏素(E-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)的基因表达水平; 用Western blot检测KLF17的蛋白表达以及细胞转移相关蛋白E-cadherin和Vimentin的表达. 用四甲基偶氮唑蓝法检测细胞增殖活性.

结果

与对照组相比, 转染siRNA后的SW480细胞培养48 h后增殖能力受到显著抑制, 且细胞形态由圆形或多边形变成梭形并向外伸出多个细胞突起; 转染siRNA后KLF17和E-cadherin蛋白表达以及基因表达水平显著降低, Vimentin的蛋白表达水平和基因表达水平显著升高.

结论

抑制KLF17的表达可以通过诱导结直肠癌细胞发生上皮-间质转化而促进其细胞的增殖以及转移.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; Krüppel样因子17; 上皮-间质转化; 侵袭

核心提要: 本文中干扰Krüppel样因子17(Krüppel like factor 17, KLF17)表达, SW480细胞形态发生变化与波形蛋白(Vimentin)的上调表达相符合. 说明干扰KLF17的表达可以通过诱导Vimentin的上调表达, 使肿瘤细胞形态发生变化, 从而促进肿瘤细胞上皮-间质转化的发生, 引发肿瘤细胞发生侵袭和转移.

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 张红芬. siRNA靶向干扰KLF17对结直肠癌细胞株SW480增殖和迁移的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 122-128 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/122.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.122

研发前沿

本文通过小分子干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)干扰人结直肠癌细胞株SW480中KLF17的表达, 检测KLF17对SW480细胞的增殖活性和侵袭转移能力的影响, 探究KLF17对结直肠癌发生和转移的调控作用. 为探索靶点治疗结直肠癌奠定理论基础.

0 引言

Krüppel样因子(Krüppel like factors, KLFs)指一类在羧基端有3个C_2H_2锌指结构的转录因子, 在细胞增殖、分化和凋亡过程中具有广泛调控作用[1]. KLFs不仅能够调控正常细胞的各种生理功能, 还可参与肿瘤细胞多项生理功能的调控. Krüppel样因子17(Krüppel like factor 17, KLF17)是近年新发现的KLF家族成员, 在肺癌和肝癌等恶性肿瘤中表达比较低, 且在肿瘤的分化、增殖和凋亡中发挥重要作用, 常被作为抑癌基因[1-3]. 已有研究[4]证实KLF17在结直肠癌组织中的表达显著低于癌旁正常组织. 结直肠癌作为威胁人类身体健康的第3大肿瘤疾病, 近些年发病率和死亡率都呈现出逐年上升的趋势[4]. 研究[5]表明癌细胞转移是结直肠癌难以治愈以及导致患者死亡的主要原因. 细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是调控细胞侵袭和转移的重要生理过程, 因此研究肿瘤细胞EMT发生机

相关报道
KLF17是近年新发现的KLF家族成员, 在肺癌和肝癌等恶性肿瘤中表达比较低, 且在肿瘤的分化、增殖和凋亡中发挥重要作用, 常被作为抑癌基因. E-钙黏素(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)是细胞上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)间质性标志分子, 是一种细胞骨架结构调节蛋白. E-cadherin和Vimentin作为细胞EMT的主要调控蛋白, 对肿瘤细胞侵袭和转移有重要调节作用.

表 1 qPCR引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
KLF17	TAGTAAAGGGGATGGTGCGA	CTCACACCCTAGCCAAAGCC
E-cadherin	TTGTGGAAGGAATGGAGGAGTC	ACCTGGAATTGGGCAAATGTG
Vimentin	AGATGGCCCTTGACATTGAG	TGGAAGAGGCAGAGAAATCC
GAPDH	CGACCACTTTGTCAAGCTCA	AGGGGTCTACATGGCAACTG

qPCR: 定量聚合酶链反应; KLF17: Krüppel样因子17; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶.

制对寻找癌症治疗靶点有巨大意义. E-钙黏素(E-cadherin)是一种具有细胞黏附特性的钙依赖性转膜糖蛋白, 是一种肿瘤转移抑制蛋白. 波形蛋白(Vimentin)是细胞EMT间质性标志分子, 是一种细胞骨架结构调节蛋白. E-cadherin和Vimentin作为细胞EMT的主要调控蛋白, 对肿瘤细胞侵袭和转移有重要调节作用. 发生EMT的肿瘤细胞中E-cadherin的表达升高和Vimentin下降, 且肿瘤易发生转移[6,7]. 本实验通过小分子干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)靶向干扰结直肠癌细胞株SW480中KLF17的表达, 检测干扰后细胞增殖活性以及E-cadherin和Vimentin在基因水平和蛋白水平的表达, 探究KLF17对结直肠癌细胞侵袭和转移的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 人结直肠癌细胞株SW480由本实验室提供; KLF17抗体购自Santa Cruz公司; E-cadherin和Vimentin抗体购自Thermo公司; RNA TRIzol提取试剂盒购自Takara公司; RIPA蛋白裂解液试剂盒购自碧云天公司; 电转杯购自Bio-Rad公司.

1.2 方法

1.2.1 人结直肠癌细胞株: SW480培养于含10%胎牛血清的DMEM培养液中, 37 ℃, 5%的CO_2条件下培养; 0.3%胰酶消化和传代, 取对数生长期细胞备用.

1.2.2 siRNA的合成和真核表达载体的构建: 根据人*KLF17*基因序列(Gnen Bank基因数据库No: 173484.3 GI: 104294873)设计KLF17引物, 正向: UUCUGAAUGAAUGUAGAACUU反向: GUUCUACAUUCAUUCAGAAAA. 质粒KLF17-siRNA, 目标序列: AAGTTCTACATTC-ATTCAGAAAA. 载体构建由武汉华联科生物技术有限公司完成.

1.2.3 质粒转染: 使用电转法将经鉴定后的重组表达质粒进行转入SW480细胞. 转染前24 h将细胞进行分瓶传代, 然后用0.25%胰酶消化, PBS缓冲液冲洗3次, 显微镜下细胞计数并调至浓度为2×10^6/30 μL, 置冰上待用. 将质粒和细胞悬液加入4 mm电转杯中, 混合均匀, 冰浴5-10 min. 电压450 V, 电容500 mu电转条件行电穿孔. 电转完毕后, 将电转杯取出并冰浴5-10 min, 然后将细胞转移到24孔培养板中, 每孔加入含10%胎牛血清的DMEM培养液1 mL, 37 ℃, 5%的CO_2条件下培养. 48 h后在倒置荧光显微镜下观察表达绿色荧光蛋白基因的阳性细胞数、强度和分布, 若胞质内荧光强度均匀明亮, 认为转染效率最高, 取此时的细胞进行实验. 以未转染的SW480细胞作为对照, 转染空载质粒作为阴性对照, 将实验分为对照组、阴性对照组和siRNA干扰组.

1.2.4 荧光定量PCR检测基因表达水平: 使用TRIzol法提取细胞总RNA, 用分光光度计检测RNA的浓度和质量. 使用PrimeScript™ II 1st Strand cDNA Synthesis Kit(Takara公司)进行cDNA合成反应. 采用20 μL反应体系(2×SYBR Premix Ex Taq™ 9 μL, 上游引物0.5 μL, 下游引物0.5 μL, cDNA溶液1 μL, DEPC H_2O 9 μL))进行定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)反应, 95 ℃预变性30 s, 95 ℃ 20 s, 60 ℃ 15 s, 72 ℃ 20 s, 40个循环. 各基因qPCR引物序列如表1.

1.2.5 Western blot检测蛋白含量: 收集转染组和对照组、阴性对照组细胞并用细胞裂解液裂解. 取20 μL裂解样品液进行SDS-PAGE电泳, 表达产物电转移至硝酸纤维素膜上进行反应; 以磷酸甘油醛脱氢酶(reduced glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH)作为定量分子质量标志物(Maker), 通过BandScan5.0软件对杂交图像进行分析; 同管中蛋白与GAPDH

表 2　siRNA干扰后对人结直肠癌细胞SW480细胞增殖的影响

分组	12 h	24 h	36 h	48 h	72 h
对照组	0.4687±0.0376	0.5341±0.0280	0.6823±0.0374	0.7932±0.0404	0.8813±0.0451
阴性对照组	0.4073±0.0371	0.51520±0.04498	0.6563±0.0519	0.7493±0.0371	0.8315±0.0521
实验组	0.4565± 0.0520	0.5947±0.0622	0.7972±0.0313[b]	1.0236±0.0520[a]	1.3568±0.0564[a]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 对照组. siRNA: 小分子干扰RNA.

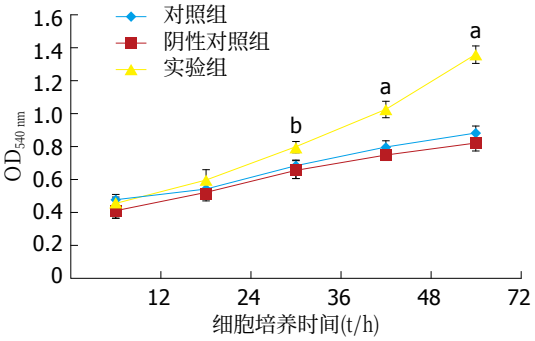


图 1　siRNA干扰前后人结直肠癌细胞SW480细胞增殖曲线. [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 对照组. siRNA: 小分子干扰RNA.

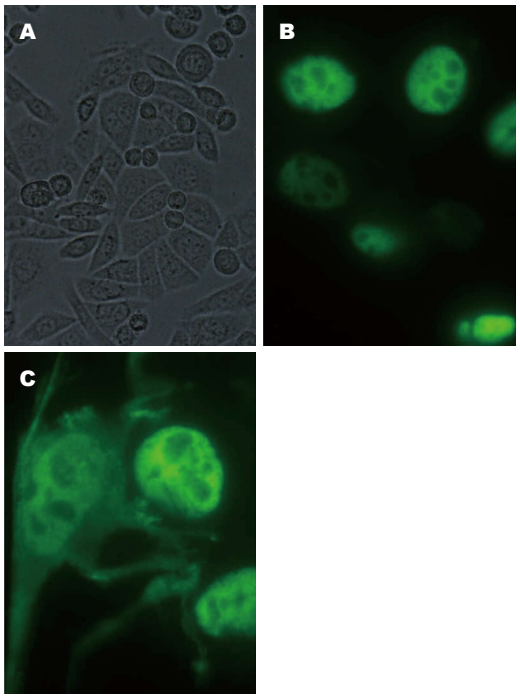


图 2　siRNA转染前后SW480细胞形态观察. A: 对照组; B: 阴性对照组; C: siRNA转染组. siRNA: 小分子干扰RNA.

条带积分光密度值之比作数据分析(RV值), 以反映蛋白的表达程度.

1.2.6 四甲基偶氮唑蓝法检测细胞增殖: 将实验组、对照组和阴性对照组的SW480细胞分别用含10%小牛血清的培养液配成单个细胞悬液并调整细胞密度为1×10^{4}个/mL, 然后分别接种于96孔细胞培养板中, 于37 ℃, 50 mL/L CO_2培养箱中培养. 每间隔12 h取一批细胞进行细胞增殖检测. 每孔加四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)溶液(5 mg/mL)20 μL继续培养4 h后除去上清液, 每孔加100 μL二甲亚砜, 震荡15 min使结晶充分溶解; 用酶联免疫仪检测波长540 nm各孔光密度值, 连续检测3 d, 以时间为横坐标, 光密度值为纵坐标绘制生长曲线, 评估细胞的增殖情况.

1.2.7 转染前后细胞形态的检测: siRNA干扰*KLF17*基因转染前后SW480细胞形态检测. 因重组质粒含有编码增强型绿色荧光蛋白的基因, 转染细胞后能发出绿色荧光, 转染48 h后可在倒置荧光显微镜下观察SW480细胞的形态学变化.

统计学处理 使用SPSS18.0统计软件进行数据分析, 分析结果以mean±SD表示, 实验结果使用单因素方差分析进行组间均数的两两比较, 方差齐时选择LSD法, 方差不齐时选择Dunnett T3法, *P*<0.05或*P*<0.01表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 siRNA干扰后细胞生长情况 MTT检测实验组和对照组的吸光值如表2和图1所示. siRNA干扰KLF17表达后, 12 h后实验组SW480细胞活性和生长情况开始显著高于对照组和阴性对照组(*P*<0.05), 48 h组和72 h组SW480细胞活性和生长情况更加优于对照组和阴性对照组(*P*<0.01).

2.2 siRNA干扰前后SW480细胞形态观察 如图2所示, 对照组和转染空载质粒组的SW480细胞形态呈典型的圆形或多边形. 转染siRNA质粒后SW480细胞变成梭形并且向外伸出多个突起的间充质细胞样.

2.3 mRNA表达水平检测结果 qPCR检测各基

创新盘点
本文通过siRNA靶向干扰结直肠癌细胞株SW480中KLF17的表达, 检测干扰后细胞增殖活性以及E-cadherin和Vimentin在基因水平和蛋白水平的表达, 探究KLF17对结直肠癌细胞侵袭和转移的影响.

应用要点

*KLF17*作为重要的抑癌基因在癌症治疗和预后均有非常重要的作用. 通过siRNA干扰KLF17的表达, 可以增强肿瘤细胞的增殖活性以及使肿瘤细胞形态发生变化, 为结直肠癌的治疗提供了一条思路.

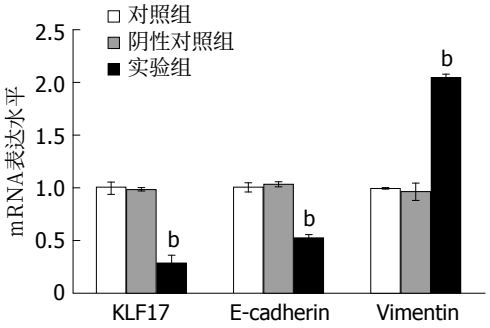


图 3　qPCR检测干扰KLF17表达后各基因mRNA表达情况. $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组. qPCR: 定量聚合酶链反应; KLF17: Krüppel样因子17.

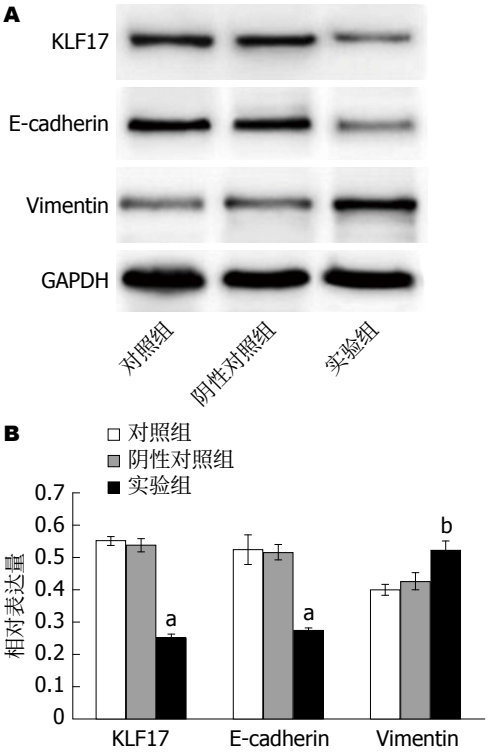


图 4　Western blot检测干扰KLF17表达后各基因蛋白表达情况. A: Western blot凝胶电泳图; B: KLF17、E-cadherin及Vimentin蛋白相对表达量. $^{a}P<0.015$, $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组. KLF17: Krüppel样因子17; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶.

因表达结果如图3所示. 转染siRNA的SW480细胞中, KLF17的基因表达水平显著低于对照组和阴性对照组($P<0.01$). 实验组*E-cadherin*基因表达水平显著低于对照组和阴性对照组($P<0.01$), 但Vimentin的mRNA水平显著高于对照组和阴性对照组($P<0.01$).

2.4 蛋白表达水平检测结果 Western blot检测结果如图4所示, KLF17和E-cadherin在siRNA干扰的SW480细胞中的表达显著低于对照组和阴性对照组($P<0.015$). 实验组细胞中Vimentin的蛋白表达显著高于对照组和阴性对照组($P<0.01$).

3 讨论

本实验通过siRNA干扰人结直肠癌细胞株SW480中KLF17的表达, 通过检测细胞EMT标志物*E-cadherin*和*Vimentin*基因和蛋白的表达, 探究KLF17对SW480细胞的增殖活性和侵袭转移能力的影响, 研究KLF17对结直肠癌发生和转移的调控机制, 为探索靶点治疗结直肠癌奠定理论基础.

KLF17属于特化蛋白/KLFs锌指蛋白家族, 具有不同功能的转录因子, 它们可以通过结合不同的启动子或蛋白, 刺激或者抑制细胞的各种生命活动. 近年来研究[2,8,9]显示, KLF17在诸多肿瘤细胞中的表达水平低于正常组织中的表达水平, 如肺癌、肝癌和乳腺癌等. KLF17在肿瘤细胞中的下调表达参与肿瘤细胞发生的多种生物学过程, 如细胞的侵袭转移和生长等, 且对治疗肿瘤的预后效应有重要影响. 本研究结果显示, 转入siRNA的人结直肠癌SW480细胞的增殖活性显著高于对照组中未转染细胞, 说明抑制KLF17的表达可以促进肿瘤细胞的增殖. 通过细胞形态学观察发现, siRNA干扰后SW480细胞形态变化显著, 由典型的圆形变成梭形并伸出多个突起的间充质细胞样, 呈现出典型的EMT形态学改变. 在对乳腺癌和肝癌的研究中也证实, KLF17表达水平降低可以促进肿瘤细胞的侵袭和转移[3,9]. Cai等[2]在对肺癌的研究中表明抑制KLF17能够促进肺癌细胞的生长且对肺癌预后产生不良影响. Liu等[10]在对乳腺癌细胞的研究中发现KLF17与肿瘤的发生存在负相关, 这与本实验中抑制KLF17的表达可以促进结直肠癌细胞增殖是一致的.

E-cadherin作为一种黏附蛋白, 在细胞黏附聚集以及维持细胞的形态完整中有着非常重要作用. Stefanou等[11]研究表明, 多种恶性肿瘤的发生和转移与*E-cadherin*基因表达的下调相关. E-cadherin的表达下调是细胞发生EMT的重要指标. 细胞发生EMT可以使细胞之间黏着力降低, 促进细胞的转移. 本实验结果显示, siRNA干扰KLF17的表达引起*E-cadherin*基因mRNA表达和蛋白表达均显著低于对照组. *E-cadherin*基因显著下调, 使细胞间的黏附作用变弱, 细胞之间失去连接, 细胞的形态发生

变化, 导致细胞的侵袭和转移能力增强[12]. 说明干扰KLF17的表达可以通过降低E-cadherin的表达水平增强结直肠癌细胞的侵袭和转移能力. E-cadherin的低表达导致肿瘤细胞间黏附作用降低, 肿瘤细胞极易从原发部位脱落, 并沿淋巴管、血管外膜、神经束外衣组织及组织间隙浸润, 破坏邻近正常组织并继续生长, 最终导致肿瘤的浸润性生长与转移[13].

Vimentin是一种中间丝蛋白, 对于维持细胞骨架蛋白形态和结构稳定具有重要作用. 研究证明, Vimentin蛋白的异常表达会导致细胞骨架蛋白结构发生变化, 由原来的立方形转变为纺锤形, 易于细胞的游动和转移[14]. 在本实验中, 实验组的SW480细胞中, *Vimentin*的基因表达和蛋白表达显著高于对照组. 关于Vimentin的上调表达可以促进肿瘤细胞的侵袭和转移, 在多种恶性肿瘤中均有报到[15-17]. 本研究中干扰KLF17表达, SW480细胞形态发生变化与Vimentin的上调表达相符合. 说明干扰KLF17的表达可以通过诱导Vimentin的上调表达, 使肿瘤细胞形态发生变化, 从而促进肿瘤细胞EMT的发生, 引发肿瘤细胞发生侵袭和转移. E-cadherin和Vimentin是肿瘤细胞发生EMT的重要标志, 在本研究中干扰KLF17的表达可以促进E-cadherin的表达降低和Vimentin的表达升高, 说明KLF17可以诱导结直肠癌SW480细胞发生EMT, 从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移.

总之, *KLF17*作为重要的抑癌基因在癌症治疗和预后均有非常重要的作用. 但目前KLF17对结直肠癌作用机制仍处于探索阶段. 本研究通过siRNA干扰KLF17的表达, 可以增强肿瘤细胞的增殖活性以及使肿瘤细胞形态发生变化. 通过基因水平和蛋白水平检测发现siRNA干扰KLF17表达可以诱导Vimentin的上调表达以及E-cadherin的下调表达, 符合肿瘤细胞EMT的发生机制, 从而可以得出干扰KLF17的表达可以促进肿瘤细胞发生侵袭和转移.

4 参考文献

1 van Vliet J, Crofts LA, Quinlan KG, Czolij R, Perkins AC, Crossley M. Human KLF17 is a new member of the Sp/KLF family of transcription factors. *Genomics* 2006; 87: 474-482 [PMID: 16460907 DOI: 10.1016/j.ygeno.2005.12.011]

2 Cai XD, Zhou YB, Huang LX, Zeng QL, Zhang LJ, Wang QQ, Li SL, Feng JQ, Han AJ. Reduced expression of Krüppel-like factor 17 is related to tumor growth and poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418: 67-73 [PMID: 22240024 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.12.129]

3 Liu FY, Deng YL, Li Y, Zeng D, Zhou ZZ, Tian DA, Liu M. Down-regulated KLF17 expression is associated with tumor invasion and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2013; 30: 425 [PMID: 23325444 DOI: 10.1007/s12032-012-0425-3]

4 高鹤丽, 周娜, 孙昭, 窦雪琳, 管梅, 白春梅. 结直肠癌组织中KLF17的表达水平及临床意义. 中国医学科学院学报 2016; 38: 69-72

5 曾元凤, 肖移生, 罗小江, 胡国柱, 路名芝, 吴晓牧, 辛洪波. FMNL3基因转染对结直肠癌SW480细胞EMT和体外侵袭能力的影响. 重庆医学 2014; 43: 1460-1462

6 潘燕, 韩婧, 张晔, 李学军. Vimentin在肿瘤转移中的作用及药物研究进展. 生理科学进展 2010; 41: 413-416

7 李智, 庄兢, 韩广森, 李永刚, 黄涛. 人结直肠癌组织中E-cadherin、整合素α5β1的表达. 郑州大学学报(医学版) 2005; 40: 880-882

8 Gumireddy K, Li A, Gimotty PA, Klein-Szanto AJ, Showe LC, Katsaros D, Coukos G, Zhang L, Huang Q. KLF17 is a negative regulator of epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 1297-1304 [PMID: 19801974 DOI: 10.1038/ncb1974]

9 Ismail IA, Kang HS, Lee HJ, Kim JK, Hong SH. DJ-1 upregulates breast cancer cell invasion by repressing KLF17 expression. *Br J Cancer* 2014; 110: 1298-1306 [PMID: 24504364 DOI: 10.1038/bjc.2014.40]

10 Liu CY, Shi JH, Zhou JS, Zeng QL, Zhang LJ, Wang QQ, Li SL, Feng JQ, Han AJ. Mechanism of TNFα regulation KIF4 expression in breast cancer cells SK-BR-3. *Zhongliu Fangzhi Yanjiu* 2015; 42: 117-120

11 Stefanou D, Goussia AC, Arkoumani E, Agnantis NJ. Expression of vascular endothelial growth factor and the adhesion molecule E-cadherin in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 4715-4720 [PMID: 14981918]

12 Graziano F, Arduini F, Ruzzo A, Bearzi I, Humar B, More H, Silva R, Muretto P, Guilford P, Testa E, Mari D, Magnani M, Cascinu S. Prognostic analysis of E-cadherin gene promoter hypermethylation in patients with surgically resected, node-positive, diffuse gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2784-2789 [PMID: 15102685 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0320]

13 Shiozaki H, Oka H, Inoue M, Tamura S, Monden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 1996; 77: 1605-1613 [PMID: 8608551 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960415)77:8<1605::AID-CNCR28>3.0.CO;2-2]

14 Singh S, Sadacharan S, Su S, Belldegrun A, Persad S, Singh G. Overexpression of vimentin: role in the invasive phenotype in an androgen-independent model of prostate cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 2306-2311 [PMID: 12727854]

15 Colomiere M, Findlay J, Ackland L, Ahmed N. Epidermal growth factor-induced ovarian carcinoma cell migration is associated with JAK2/

名词解释

上皮-间质转化(EMT): 是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间质细胞转化的现象, 其主要特征是上皮细胞表型的缺失及间质特性的获得.

同行评价

本文运用siRNA技术体外沉默*KLF17*基因并转染至人结直肠癌细胞中, 探究KLF17对结直肠癌发生和转移的调控作用. 研究内容对于进一步阐释KLF17在结直肠癌等肿瘤发生发展中的作用具有一定的创新性和较好的科学价值.

STAT3 signals and changes in the abundance and localization of alpha6beta1 integrin. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 1034-1045 [PMID: 18930836 DOI: 10.1016/j.biocel.2008.09.018]

16 田茗源, 王林辉, 张雄, 罗红池, 李昱. 肺癌组织中E-cadherin和Vimentin的表达及其与上皮-间质转化的相关性. 中国生物制品学杂志 2011; 24: 1068-1071

17 Rismanchi S, Yadegar O, Muhammadnejad S, Amanpour S, Taghizadeh-Jahed M, Muhammadnejad A. Expression of vimentin filaments in canine malignant mammary gland tumors: A simulation of clinicopathological features of human breast cancer. *Biomed Rep* 2014; 2: 725-728 [PMID: 25054018 DOI: 10.3892/br.2014.312]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.129

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 129-138
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

TIPS对比腹腔穿刺放液治疗肝硬化顽固性腹水的Meta分析

张 林, 肖 军, 张小敏, 赵 秋, 徐 龙, 李 瑾

张林, 肖军, 张小敏, 赵秋, 徐龙, 李瑾, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

张林, 在读硕士, 主要从事肝硬化和炎症性肠病的研究.

作者贡献分布: 此课题由李瑾与徐龙负责设计; 张林与张小敏负责文献检索、筛选及资料提取与整理; 论文写作由张林与肖军共同完成; 文章审阅及修改由李瑾与赵秋完成.

通讯作者: 李瑾, 主任医师, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路, 武汉大学中南医院消化内科. lijinluyi@163.com
电话: 027-87335635

收稿日期: 2016-09-06
修回日期: 2016-10-20
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2017-01-18

Transjugular intrahepatic portosystemic shut *vs* total paracentesis for treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis: A meta-analysis

Lin Zhang, Jun Xiao, Xiao-Min Zhang, Qiu Zhao, Long Xu, Jin Li

Lin Zhang, Jun Xiao, Xiao-Min Zhang, Qiu Zhao, Long Xu, Jin Li, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Jin Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China. lijinluyi@163.com

Received: 2016-09-06
Revised: 2016-10-20
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic (TIPS) *vs* total paracentesis (TP) in the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis.

METHODS

PubMed, Web of Science Medline, EMBASE, CNKI, WanFang Database, and Chinese BioMedical Literature Database were searched to retrieve randomized controlled trials (RCTs) that compared TIPS *vs* TP in the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis. The quality assessment of RCTs and data extraction were conducted by two reviewers independently. Meta-analysis was performed using RevMan5.2 software.

RESULTS

Six studies involving 390 patients (192 cases of TIPS and 198 cases of TP) were included. The meta-analysis showed that compared with TP, TIPS significantly improved liver transplantation-free (LTF) survival (HR = 0.61, P = 0.0009); reduced recurrent ascites (RR = 0.61, P < 0.0001); decreased the levels of renin [weighted mean difference (WMD) = -5.41, P < 0.00001] and aldosterone (WMD = -23.72, P = 0.02) and provided better control of water-sodium retention; and reduced the incidence rate of hepatorenal syndrome (RR = 0.38, P = 0.03). However, TIPS increased the risk of hepatic encephalopathy (RR = 1.81, P = 0.007). No significant differences were found in overall mortality, hospitalization

背景资料
经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic, TIPS)是缓解肝硬化门脉高压的有力手段, 能有效的控制门脉高压导致的顽固性腹水和静脉曲张破裂出血, 早期由于技术尚未成熟, 术后肝昏迷和术后狭窄发生率高, 开展效果不理想. 近几年随着对肝昏迷支架狭窄机制不断探索, 技术不断革新, 尤其是覆膜支架的使用, 大大改善了TIPS治疗的效果和预后.

同行评议者
孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 王宝根, 副主任医师, 山西省晋城市第三人民医院肝病科; 吴晓玲, 副主任医师, 成都军区总医院消化内科

研发前沿
我国暂时还没有关于TIPS治疗肝硬化顽固性腹水的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT), 本研究综合国外几篇研究, 发现TIPS在控制肝硬化顽固性腹水患者腹水复发, 改善肝移植而存活(liver transplantation-free, LTF)生存率等方面显著优于传统的腹腔穿刺放液(total paracentesis, TP)疗法, 客观的评价TIPS疗效. 旨在为肝硬化顽固性腹水的治疗提供新思路.

days, the rates of gastrointestinal bleeding and spontaneous bacterial peritonitis, or the effects of treatment on renal and liver function between the two groups.

CONCLUSION
Compared with traditional paracentesis therapy, TIPS increased the risk of hepatic encephalopathy. However, TIPS significantly improved LTF survival, decreased the risk of recurrent ascites, provided better control of water-sodium retention, and prevented the occurrence of hepatorenal syndrome.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Refractory ascites; Transjugular intrahepatic portosystemic; Meta-analysis

Zhang L, Xiao J, Zhang XM, Zhao Q, Xu L, Li J. Transjugular intrahepatic portosystemic shut *vs* total paracentesis for treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 129-138 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/129.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.129

摘要

目的
评价经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic, TIPS)和腹腔穿刺放液(total paracentesis, TP)治疗肝硬化顽固性腹水患者的疗效与安全性.

方法
检索PubMed、Web of Science、Medline、EMBASE、中国知网、万方医学全文数据库及中国生物医学文献数据库, 纳入TIPS对比TP治疗肝硬化顽固性腹水的随机对照研究, 并由2位评价者独立进行资料提取和文献质量评价, 采用Reman5.2软件对资料进行Meta分析.

结果
共纳入符合标准的文献6篇, 总共390例患者(TIPS组192例, TP组198例). Meta分析结果显示: 与TP组相比, TIPS能显著改善术后患者无需肝移植而存活(liver transplantation-free, LTF)的生存率(HR = 0.61, P = 0.0009), 减少腹水复发[相对危险度(relative risk, RR) = 0.61, P < 0.0001]; 降低肾素[加权均数差(weighted mean difference, WMD) = -5.41, P<0.00001]和醛固酮水平(WMD = -23.72, P = 0.02), 控制水钠潴留; 同时减少肝肾综合征发病率(RR = 0.38, P = 0.03), 但TIPS更易导致肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)发生(RR = 1.81, P = 0.007). 此外两者术后总病死率、住院天数、术后消化道出血、自发性细菌性腹膜炎发生率及在改善肝肾功能方面无明显差异.

结论
与传统治疗性腹腔穿刺相比, TIPS更易导致术后HE发生, 但在改善LTF生存率、减少腹水复发、控制水钠潴留、预防肝肾综合征方面有着显著的优势.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 顽固性腹水; 经颈静脉肝内门体分流术; Meta分析

核心提要: 肝硬化顽固性腹水病死率高, 传统的反复腹腔穿刺放液疗法, 因操作简单, 技术相关并发症少, 曾一致被推选为一线治疗方案, 但却不能减少腹水复发, 阻止延缓疾病发展进程. 经颈静脉肝内门体分流术随着技术的不断革新, 越来越多的研究显示其在控制肝硬化腹水方面发挥着独特的优势.

张林, 肖军, 张小敏, 赵秋, 徐龙, 李瑾. TIPS对比腹腔穿刺放液治疗肝硬化顽固性腹水的Meta分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 129-138 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/129.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.129

0 引言

腹水是肝硬化患者三大并发症[腹水、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)、消化道出血]中最常见的一种, 也是导致患者入院最常见的原因[1,2]. 约15%的肝硬化患者可通过限制饮食中钠盐的摄入而使腹水逐渐消退, 其余75%的患者也可通过联合利尿剂的使用而取得疗效[3]. 最终只有5%-10%的患者发展成为肝硬化顽固性腹水, 但预后极差, 如果不进行肝移植, 1年内病死率接近50%, 2年死亡率高达80%[3-5]. 临床上治疗方法包括反复腹腔穿刺放液(total paracentesis, TP), 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic, TIPS), 腹水超滤浓缩回输, 腹腔静脉分流术等, 肝移植是其终极治疗手段. 近年来, 随着TIPS技术日益成熟, 越

来越多的研究表明其在控制顽固性腹水方面发挥着独特的优势. 目前已有6篇[6-11]国外随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)对比了TIPS和传统治疗性腹腔穿刺疗法在治疗肝硬化顽固性腹水方面的疗效, 我们采用Meta分析对两者疗效及安全性进行系统性的评价, 旨在为今后临床治疗提供更多客观的循证学依据.

1 材料和方法

1.1 文献检索 由两名评价员计算机检索PubMed、Web of Science、Medline、EMBASE、中国知网、万方医学全文数据库及中国生物医学文献数据库(1990-01-01/2016-03-01)关于肝硬化顽固性腹水治疗的临床研究. 检索词包括: Liver cirrhosis、refractory ascites、TIPS、paracentesis、RCT、肝硬化、顽固性腹水、随机对照实验等.

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 文献纳入标准: (1)文献所纳入的研究均为随机对照临床研究; (2)按照1996年国际腹水联盟会提出的肝硬化顽固性腹水经典标准[5], 纳入的研究对象为肝硬化顽固性腹水/复发性腹水(尽管采用标准化治疗, 但在1年内仍然至少3次出现张力性腹水)患者; (3)干预措施: 实验组采用TIPS治疗(TIPS组), 对照组采用治疗性腹腔穿刺(TP组); (4)分析结局中包括: 腹水复发率、并发症、生存分析、总病死率、随访后肝肾功能、住院时间等, 其中一项或多项指标.

1.2.2 文献排除标准: (1)非随机对照临床研究; (2)文献综述或病历个案报道; (3)重复发表的研究, 以数据最全且时间最近的研究为准; (4)资料不全; (5)合并严重的器质性疾病(肝肾功能衰竭, 严重感染等).

1.3 文献质量评价 由两名评价员采用Cochrane系统评价员手册5.1版偏倚风险评估标准独立评估纳入的RCT研究. 并对以下方面进行评价: (1)随机方案分配的产生; (2)分配方案隐藏的描述; (3)患者及研究者盲法的实施; (4)结局数据的完整性; (5)选择性偏倚; (6)其他偏倚. 其中“Low risk”表示低风险偏倚; “High risk”表示高风险偏倚; “Unclear risk”表示文献对偏倚风险评估不能提供足够的信息判断.

1.4 资料提取 对最终纳入的文献进行资料提取(2名研究员)独立完成, 提取内容包括: 文献作者及发表年份; 样本大小; 患者一般基线资料; 干预措施; 观察终点; 结局指标[腹水复发率、总病死率、肝移植而存活(liver transplantation-free, LTF)生存率、术后并发症, 肾素醛固酮水平、术后肝肾功能、住院天数等]及统计学方法; 对纳入研究数据单位不同者, 换算成相同单位. 如血清肌酐μmmol/L统一换算成mg/dL(1 μmmol/L = 1 mg/dL×88.4), 另外如果文献中仅仅报道了均数标准误(standard error of mean, SEM)而没有报道均数标准差(standard deviation, SD), 可以通过SD = SEM*$n^{1/2}$进行换算, 以便我们利用RevMan5.2软件进行数据整合.

统计学处理 使用Cochrane协作网推荐的RevMan5.2软件进行Meta分析. 先采用χ^2检验判断各纳入研究结果间的异质性. 若各研究间有统计学同质性(P≥0.10, I^2<50%)时, 使用固定效应模型合并统计量. 若各研究间有统计学异质性(P<0.10, I^2>50%)时, 则根据可能出线异质性因素, 进行亚组分析或敏感性分析, 如亚组间仍有异质性, 则采用随机效应模型进行合并, 若异质性过大而不能判断其来源可以改用描述性分析. 对于二分类变量采用相对危险度(relative risk, RR), 连续变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)作为效应量进行合并分析, 两者均采用95%置信区间(confidence interval, CI)表示, P<0.0时差异具有统计学意义. 另外还进行敏感性分析以保证Meta分析的稳健性, 并且采用漏斗图检测发表偏倚.

2 结果

2.1 文献检索结果 通过数据库初步检索出文献163篇, 剔除重复后(选择最近的一篇即可), 阅读文题摘要, 排除综述, 病例报告, 非随机对照研究, 后有10篇文献入选, 仔细通读全文, 有4篇无法获取及结局数据, 最终纳入的有6篇英文文献[6-11], 除两篇研究[6,11]为单中心外其余均为多中心的RCT. 总共390例患者(TIPS组192例, TP组198例). 文献检索流程如图1, 纳入文献其他特征如表1.

2.2 纳入研究的偏倚风险评价 采用Cochrane手册偏倚评估标准[12]对文献质量进行评价. 纳入的研究基线均具有可比性, 但存在不同水平的偏倚(图2). 纳入的6个研究均未对随机序列的产生方法做出说明提示存在中偏倚风险, 均未

相关报道 国外已有多个RCT研究, 对比了TIPS和TP疗法, 结果均显示TIPS能显著消退腹水和减少腹水复发, 这与本研究结果相似. 但存在争议的是术后肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)发病风险, 及对术后生存率改善的不肯定, 本文综合这些文献, 再次做出整体评价.

创新盘点

对于肝硬化顽固性腹水患者TIPS术后病死率一直是争论的焦点, 本文通过原始文献提供的生存曲线, 提取HR作为效应量, 考虑了时间终点, 并发现TIPS在提升患者LTF生存率方面显著优于治疗性TP.

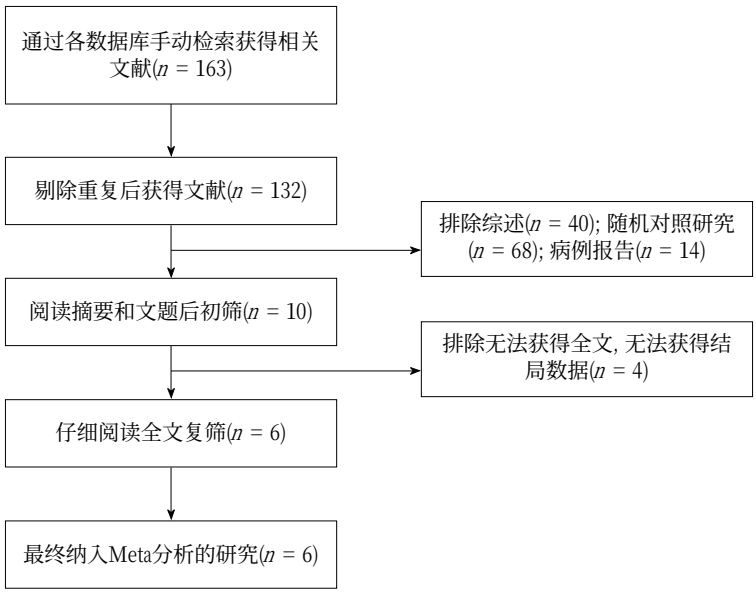


图 1　文献检索流程图.

采用盲法表明存在高偏倚风险, 但都完整报道了研究结果(意向性分析及失访说明), 且均无选择性结果(低偏倚风险). 除了1个研究[7]没有对分配隐藏的情况进行说明, 其他5个研究均采密闭的信封.

2.3 Meta分析结果

2.3.1 控制腹水复发: 总共有6篇文献[6-11]报道了肝硬化顽固性腹水患者经过TIPS或治疗性腹腔穿刺联合白蛋白输注治疗后腹水复发的人数, 其中TIPS组98例, TP组173例. 异质性检验P = 0.01(I^2 = 67%), 表明研究间存在异质性, 采用随机效应模型合并后RR = 0.61(95%CI: 0.48-0.78), 提示在控制腹水复发方面TIPS显著优于TP疗法(P<0.0001, 图3A).

2.3.2 总病死率: 6篇文献均报道了最终死亡人数, 其中TIPS组95例死亡, TP组107例死亡. 异质性检验P = 0.13(I^2 = 41%), 表明研究间同质性尚可. 用固定效应模型合并, Meta分析显示RR = 0.91(95%CI: 0.75-1.10), 表明TIPS组和TP组总病死率并无差异(P = 0.34, 图3B).

2.3.3 LTF生存率比较: 由于Lebrec等[6]的研究观察终点是腹水复发, 故排除. Narahara等[11]观察终点虽然是总生存数, 但没有1个病人在随访后进行了肝移植, 所以总生存率等同于LTF生存率. 最终纳入5个研究[7-11], 异质性检验P = 0.23(I^2 = 29%), 采用固定效应模型合并HR = 0.61(95%CI: 0.45-0.82). 表明TIPS较TP组能显著改善患者无需肝移植而存活的生存率(P = 0.0009, 图3C).

2.3.4 术后并发症: 6个研究均对术后HE的发生率进行了报道, TIPS组98例, TP组57例. 异质性检验P = 0.04(I^2 = 58%), 故采用随机效应模型合并, 结果示: RR = 1.81(95%CI: 1.18-2.77). 表明TIPS术后发生的HE风险是TP组的1.81倍(P = 0.007, 图4A). 关于术后肝肾综合征纳入了2篇文献[8,10], 异质性检验P = 0.39(I^2 = 0%). 用固定效应模型合并后, 结果表明TIPS术后发生肝肾综合征的风险要显著低于TP疗法(RR = 0.38, 95%CI: 0.16-0.90, P = 0.03, 图4B).

此外还对术后消化道出血、自发性腹膜炎(spontaneous peritonitis, SBP)进行了分析: 消化道出血TIPS组16例, TP组21例, 异质性检验及合并分析结果(I^2 = 0%; RR = 0.79, 95%CI: 0.43-1.43); 术后SBP 2组均为6例, Meta分析结果示(I^2 = 36%; OR = 1.05, 95%CI: 0.35-3.10). 表明TIPS组和TP组术后发生消化道出血(P = 0.43)及SBP(P = 0.93)风险均无明显差异.

2.3.5 控制水钠潴留: 根据研究中患者随访后1年内测定的肾素醛固酮值水平, 评估术后水钠潴留水平. 3个研究报道了肾素水平[8-10], 异质性检验P = 0.38(I^2 = 0%), 用固定效应模型合并后TIPS组术后肾素水平明显低于TP组[WMD = -5.41, 95%CI: -7.80-(-3.02), P<0.00001]. 另外3个研究报道了术后醛固酮值[6,8,9], 合并后醛固酮水平TIPS组同样显著低于TP组(WMD = -23.72, 95%CI: -43.47-3.96, P = 0.02). 两者结果

表 1 纳入研究的基本特征

研究对象	Lebrec等[6]	Rössle等[7]	Ginès等[8]	Sanyal等[9]	Salerno等[10]	Narahara等[11]
样本量	13/12	29/33	35/35	52/57	33/33	30/30
年份/协作机构	1996/1	2000/2	2002/4	2003/4	2004/6	2011/1
研究对象	肝硬化顽固性腹水	肝硬化顽固性腹水或复发性腹水(45%)	肝硬化顽固性腹水	肝硬化顽固性腹水	肝硬化顽固性腹水或复发性腹水(32%)	肝硬化顽固性腹水
干预措施	TIPS/TP+白蛋白	TIPS/TP+白蛋白	TIPS/TP+白蛋白(8 g/L)	TIPS/TP+白蛋白(6-8 g/L)	TIPS/TP+白蛋白(8 g/L)	TIPS/TP+白蛋白(6 g/L)
排除标准	>70岁, HE, 门静脉栓塞, 肝癌, 严重的酒精性肝病, 急性细菌感染, 血清肌酐>1.7 mg/dL, 合并其他严重的器质性疾病等	HE>2级[13], 血清胆红素>5 mg/dL, 门静脉栓塞, 进展期肝癌, 治疗性腹腔穿刺失败等	<18岁或>75岁, 血清胆红素>10 mg/dL, 急性细菌感染, 血小板<40000/mm^3, 血清肌酐>3 mg/dL, 门静脉栓塞, HE, 其他严重的器质性疾病	HE>2级, 门静脉栓塞, 血清胆红素>5 mg/dL, 急性细菌感染, 肝癌, 严重酒精性肝病, 6 wk以内的消化道出血等	>72岁, HE>2级, 胆红素>6 mg/dL门静脉栓塞, 进展期肝癌, 急性细菌感染, Child-pugh>11分, 15 d内的消化道出血, 其他严重器质性疾病等	>70岁, HE、肝癌及其他恶性肿瘤, 门静脉栓塞, 急性细菌感染, 其他严重的器质性疾病等
首要观察终点	腹水复发	不做LTF	不做LTF	腹水复发/不做LTF	不做LTF	总存活数
酒精性肝硬化	10/10	24/23	18/21	32/33	15/13	11/10
Child-pugh评分	9.3/9.2	9.1/8.7	9.3/9.2	9.2/9.3	9.4/9.4	8.9/8.9

TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术; TP: 腹腔穿刺放液; HE: 肝性脑病; LTF: 肝移植而存活.

应用要点

TIPS能显著提升患者LTF生存率, 因而可以作为“中间桥梁”, 为等待肝源的肝移植患者赢得治疗时间. 同时还有减少腹水复发, 控制水钠潴留等诸多优点.

提示在改善肾素-醛固酮系统激活引起的水钠潴留方面, TIPS组要优于TP组(图5).

2.3.6 住院天数: 仅有2篇文献报道[7,10], 异质性检验P = 0.02(I^2 = 81%); 采用随机效应模型合并. Meta分析结果显示: TIPS组住院天数少于TP组(WMD = -5.18, 95%CI: -31.51-21.15), 但差异无统计学意义(P = 0.70, 图3D).

2.3.7 术后肝肾功能水平: 根据血清白蛋白、血清胆红素、Child-pugh评分3方面评估术后患者肝功能, 从血清肌酐水平评价术后患者的肾功能. Meta分析结果显示均P>0.05. 表明对于术后肝肾功能的改善TIPS组与TP组差异并不明显(表2).

2.4 敏感性分析 剔除样本量最少(25例), TIPS技术成功率最低(77%)的那一组[6], 从腹水复发人数、总病死率、术后HE及醛固酮水平这几个方面再次进行评价, 结果如表3, 提示本次Meta分析整体稳健性良好.

2.5 发表偏倚 以RR为横坐标, SE(logRR)为纵坐标, 分析2组术后腹水复发, 术后HE, 总病死率的漏斗图可发现图形基本对称, 无明显发表偏倚. 同时以HR为横坐标, SE(logHR)为纵坐标, 分析术后LTF生存率. 漏斗图相对靠近中线, 基本对称, 无发表偏倚(图6).

3 讨论

肝硬化顽固性腹水病死率高, 中位生存期仅为6 mo[13,14], 加上患者生活质量差, 一直是临床上治疗难题. 传统的反复TP疗法, 因操作简单, 技术相关并发症少, 短期疗效尚可, 曾一致被推选为一线治疗方案, 但却不能减少腹水复发, 阻止延缓疾病发展进程[15]. 近年来国外越来越多的研究[16]证实, TIPS相比传统的治疗性腹腔穿刺疗法可以改善顽固性腹水患者的症状, 减少腹水复发, 但存在争议的是术后HE发病风险的增加, 及对术后生存率改善的不肯定. 6个国外RCT研究(4篇多中心, 2篇单中心), 对比了TIPS和TP的疗法, Lebrec等[6]的研究认为其能增加术后HE风险及患者病死率; Rössle等[7]研究认为TIPS能减少患者的病死率而在HE方面无显著差异; Ginès等[8]和Sanyal等[9]的研究则表明在改善生存率方面两者无显著差异, 而TIPS有增加HE的风险; Salerno等[10]的研究同样认为TIPS能改善患者生存率, 仅仅是有增加

名词解释

顽固性腹水: 是指腹水潴留, 对限钠和大剂量的利尿剂(安体舒通400 mg/d, 速尿160 mg/d)治疗不敏感(体质量减轻<1.5 kg/w且尿钠排泄<78 mmol/d或临床上出现明显的并发症, 如HE、血肌酐>2.0 mg/dL、血钠<120 mmol/L或者血钾>6.0 mmol/L)或在治疗性腹腔穿刺术后迅速复发.

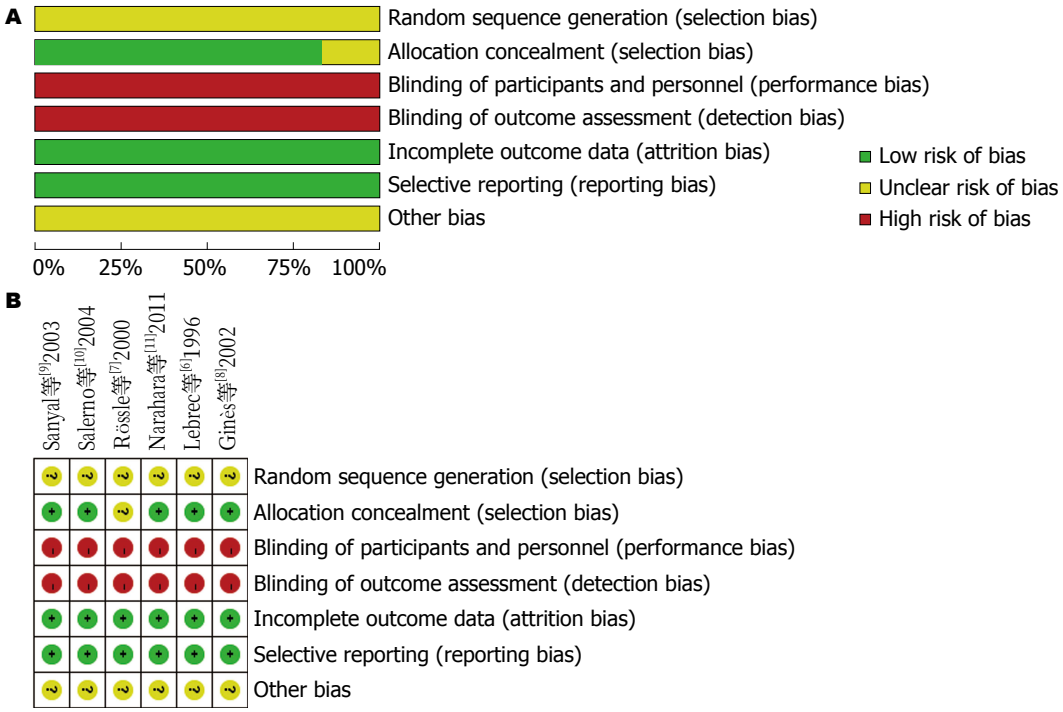


图 2 不同水平的偏倚. A: 纳入研究每个偏倚风险项目判断; B: 纳入研究偏倚风险项目所占百分比.

表 2 术后肝肾功能评价

	I^2	异质性*P*值	WMD	95%CI	*P*值
血清白蛋白	65%	0.02	0.21	[-0.55, 0.97]	0.59
血清胆红素	11%	0.34	0.20	[-0.32, 0.71]	0.45
Child-pugh评分	32%	0.23	-0.01	[-0.63, 0.61]	0.97
血清肌酐	13%	0.32	-0.01	[-0.11, 0.08]	0.81

WMD: 加权均数差; CI: 置信区间.

表 3 敏感性分析结果

	I^2	异质性*P*值	RR/WMD	95%CI	*P*值
腹水复发	65%	0.02	RR = 0.58	[0.44, 0.75]	<0.0001
总病死率	14%	0.32	RR = 0.86	[0.75, 1.05]	0.14
HE	61%	0.04	RR = 1.75	[1.14, 2.68]	0.01
醛固酮水平	51%	0.15	WMD = -21.91	[-45.73, 1.91]	0.07

RR: 相对危险度; WMD: 加权均数差; CI: 置信区间; HE: 肝性脑病.

严重HE的风险. Ferral等[17]指出肝功能Child-pugh评分> C级TIPS可能疗效不佳, 其他的研究[18]也认为肝功能MELD评分是预测患者TIPS术后生存率的独立危险因素, 因为这些因素可能会导致TIPS术后肝肾功能衰竭, 不能很好的评估TIPS真正疗效. 所以最新日本的一项研究[11], 排除了Child-pugh评分>11分及血清胆红素>3 mg/dL的患者, 最终研究认为TIPS相比治疗穿刺能够显著提升患者生存率. 我们根据这6篇文献, 进行合并Meta分析, 结果显示TIPS有增加术后HE发病风险. 但在控制腹水复发及减少肝肾综合征发病方面TIPS要显著优于TP疗法.

以往人们对生存疗效的分析, 仅仅是纳入

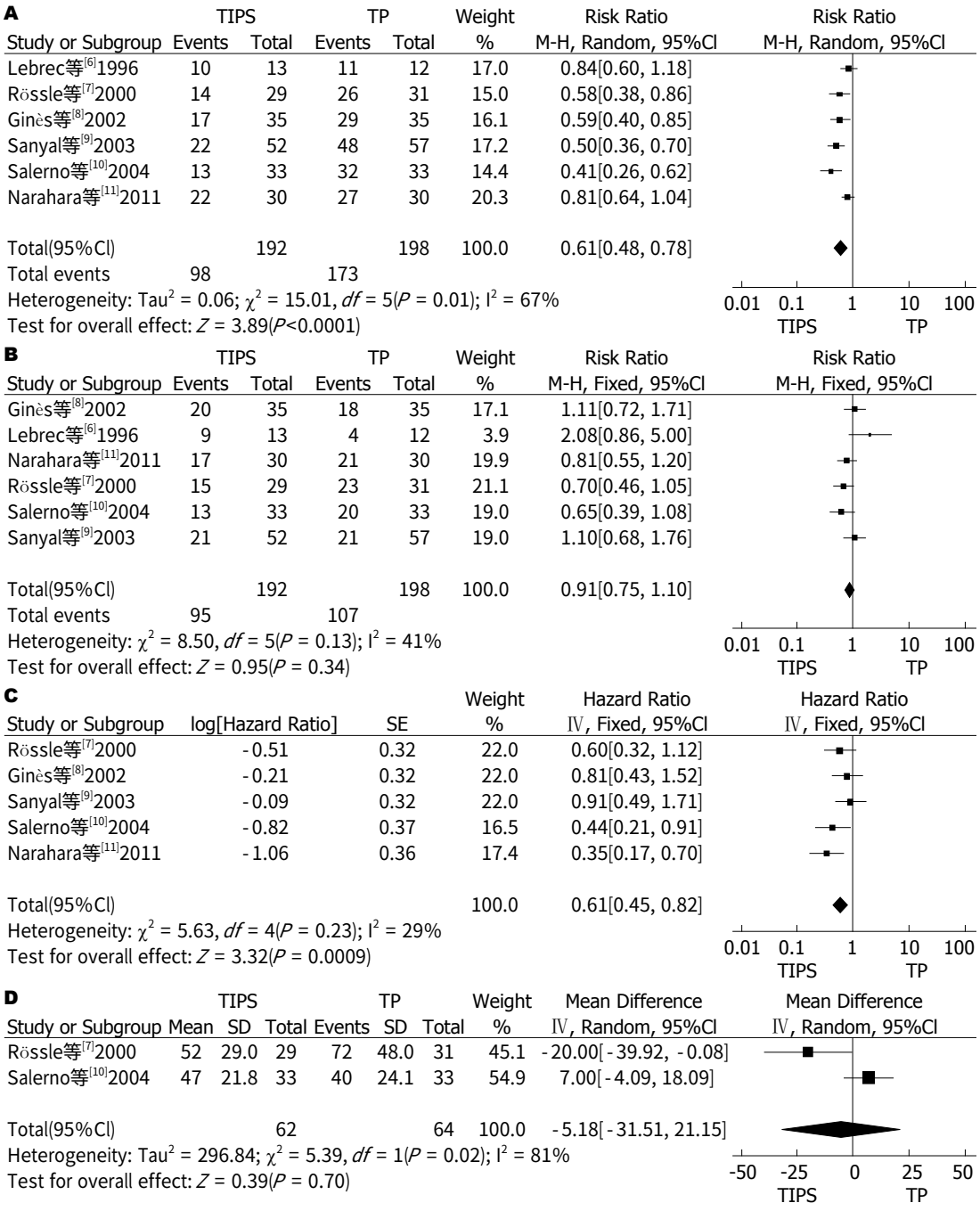


图 3 TIPS组和TP组的比较. A: 腹水复发人数比较; B: 总病死率的比较; C: 生存率的比较; D: 住院天数的比较. TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术; TP: 腹腔穿刺放液.

最终死亡人数采用RR值进行合并分析, 而没有考虑时间终点问题, 相比HR丢失了一些重要的信息[19]. 虽然只有Narahara等[11]的研究直接报道了LTF生存率的HR, 但可以根据原文提供的LTF生存曲线, 通过周支瑞等[20]提供的连续取点方法利用Engague Digitizer软件进行HR提取. 然后用RevMan自带计算器算出logHR及其SE进行合并分析. 对于两者术后总病死率, 本研究显示TIPS组和TP组疗效无统计学差异. 但采用HR对术后LTF生存率进行比较, 分析发现TIPS较TP组能显著提升患者的LTF生存率. 因此TIPS可以作为“中间桥梁”, 为等待肝源的肝移植患者创造机会. 这也是本Meta分析研究亮点.

肝硬化患者由于肝功能减退导致各种血管活性因子失调, 形成心输出量增加, 低外周血管阻力的高动力循环状态, 此时有效血容量减少, 从而激活肾素血管紧张素-醛固酮系统,

同行评价

本文通过Meta分析TIPS与传统TP治疗肝硬化顽固性腹水的差异, 发现TIPS可以显著减少腹水复发; 控制水钠潴留; 预防肝肾综合征; 提升患者LTF生存率, 为等待肝源的肝移植患者赢得时机. 研究设计合理、新颖, 具有一定临床实用意义.

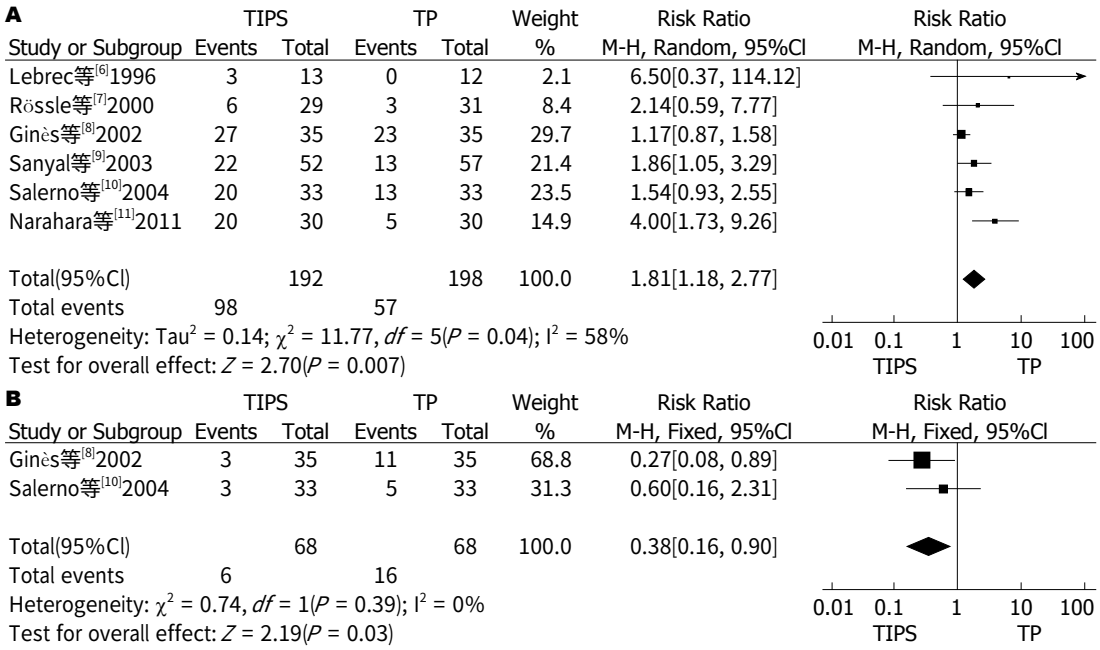


图 4 术后并发症发病人数的比较. A: HE; B: 肝肾综合征. HE: 肝性脑病. TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术; TP: 腹腔穿刺放液.

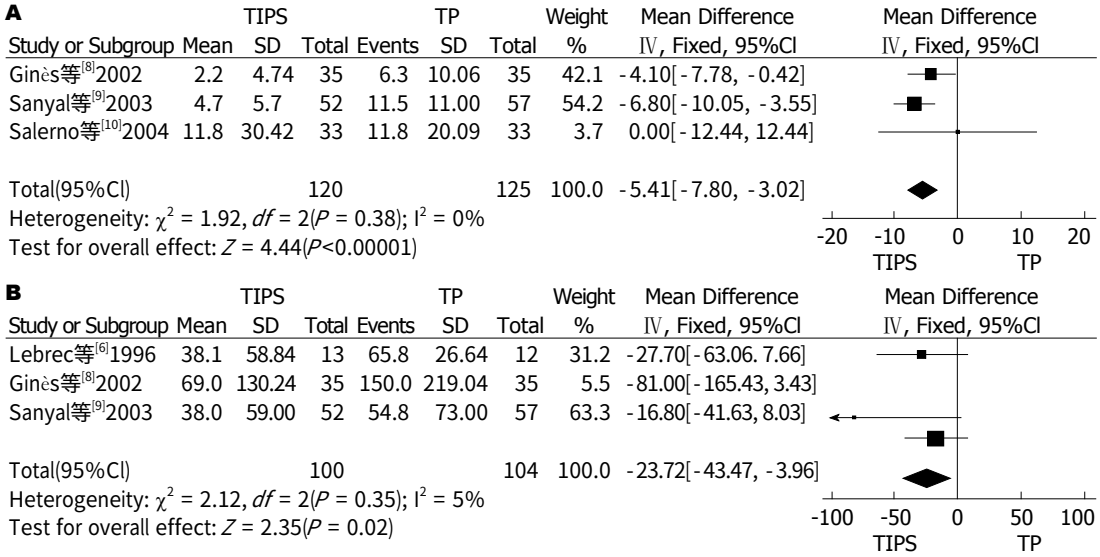


图 5 TIPS组和TP组肾素醛固酮水平的比较. A: 肾素; B: 醛固酮. TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术; TP: 腹腔穿刺放液.

加重水钠潴留, 使腹水量增多[21,22]. 本Meta分析从肾素醛固酮水平评估患者水钠潴留情况, 结果显示TIPS在控制肾素-醛固酮系统激活引起的水钠潴留显著优于TP组. 另外本研究针对两者术后肝肾功能的改善, 从血清白蛋白, 血清胆红素, 肝功能Child-pugh评分, 及血清肌酐等几项指标也进行了分析, 结果发现TIPS和TP组无明显差异.

经济因素也是限制TIPS临床广泛应用的现实问题[23]. 本Meta分析发现TIPS可以减少住院天数, 但差异无统计学意义, 可能是由于样本数量太少, 因为仅两篇文献[7,10]进行了报道. 而关于住院花费问题, 仅仅只有Ginès等[8]的研究指出TIPS相比治疗性腹腔穿刺, 会增加患者的经济负担. 但长期反复的腹腔穿刺, 对患者心理及生活质量影响也不容忽视, 所以今后的研究可以从经济及生活质量方面加以综合评价.

本研究的局限性分析: (1)我国暂时还没有关于TIPS治疗肝硬化顽固性腹水的RCT研究, 纳入的研究均是外文文献, 研究对象都来自西方国家, 肝硬化患者以酒精性肝硬化为主, 而我们是肝炎大国, 患者以病毒性肝硬化为主[24];

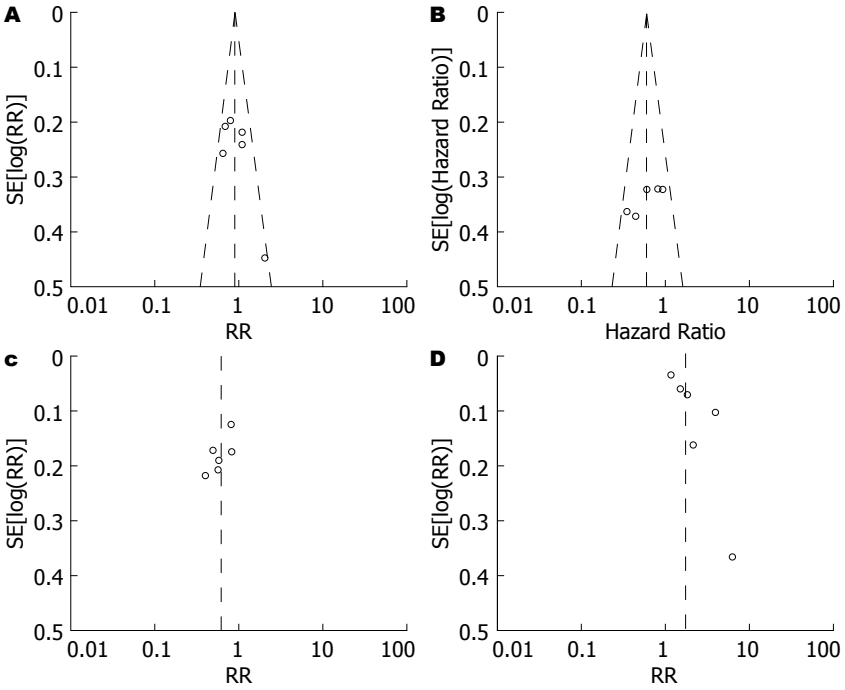


图 6　漏斗图分析. A: 术后腹水漏斗图; B: 书后HE漏斗图; C: 术后总病死率漏斗图; D: 术后LTF生存率漏斗图. HE: 肝性脑病; LTF: 肝移植而存活.

(2)研究中采用的支架并不统一, 有的是覆膜支架有的是裸支架, 已有研究[25-27]证实, 覆膜支架相比裸支架可以明显改善生存率和减少HE风险, 因此可能对疗效的合并分析产生影响; (3)纳入的研究均未对分配序列方法进行说明, 并且没有采用盲法, 可能会存在实施和测量偏倚, 导致高估疗效的可能; (4)本文纳入的研究数量仍较少, 以后还需进行更多高质量的临床研究来进一步证实TIPS疗效.

总之, 本Meta分析显示: 对于治疗肝硬化顽固性腹水, TIPS可以显著减少腹水复发; 控制水钠潴留; 预防肝肾综合征; 提升患者无需肝移植而存活的生存率, 为等待肝源的肝移植患者赢得时机; 但有增加HE的发病风险. 最后, 在临床实践中, 完整的TIPS术也应包括病人术前评估、术中操作、术后的长期随访以及原发肝病的正规治疗, 单纯手术操作, 忽视非手术措施, TIPS远期疗效也会大打折扣.

4　参考文献

1 Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-1653 [PMID: 23463403 DOI: 10.1002/hep.26359]

2 Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, Garcia-Tsao G, Lee SS. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010; 30: 937-947 [PMID: 20492521 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02272.x]

3 Zervos EE, Rosemurgy AS. Management of medically refractory ascites. *Am J Surg* 2001; 181: 256-264 [PMID: 11376582 DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00565-7]

4 Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654 [PMID: 15084697 DOI: 10.1056/NEJMra035021]

5 Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164-176 [PMID: 8550036 DOI: 10.1002/hep.510230122]

6 Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, Gadano A, Lassen C, Benhamou JP, Erlinger S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 1996; 25: 135-144 [PMID: 8878773 DOI: 10.1016/S0168-8278(96)80065-1]

7 Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 342: 1701-1707 [PMID: 10841872 DOI: 10.1056/NEJM200006083422303]

8 Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, Planas R, Bosch J,

Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1839-1847 [PMID: 12454841 DOI: 10.1053/gast.2002.37073]
9 Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, McCashland T. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology* 2003; 124: 634-641 [PMID: 12612902 DOI: 10.1053/gast.2003.50088]
10 Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, Nicolini A, Salvatori F. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40: 629-635 [PMID: 15349901 DOI: 10.1002/hep.20364]
11 Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, Katakura T, Atsukawa M, Taki Y, Kimura Y, Nakatsuka K, Sakamoto C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011; 46: 78-85 [PMID: 20632194 DOI: 10.1007/s00535-010-0282-9]
12 Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updates March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011. Available from: URL: Http://www.cochranehandbook.org
13 Conn HO, Liebertal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979: 46-84
14 Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1237-1248 [PMID: 21455322 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1237]
15 D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 1282-1293 [PMID: 16230081 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.07.031]
16 Albillos A, Bañares R, González M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005; 43: 990-996 [PMID: 16139922 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.005]
17 Ferral H, Bjarnason H, Wegryn SA, Rengel GJ, Nazarian GK, Rank JM, Tadavarthy SM, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR. Refractory ascites: early experience in treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1993; 189: 795-801 [PMID: 8234706 DOI: 10.1148/radiology.189.3.8234706]
18 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470 [PMID: 11172350 DOI: 10.1053/jhep.2001.22172]
19 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009; 151: W65-W94 [PMID: 19622512 DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136]
20 周支瑞, 张天嵩, 李博, 毛智, 曾宪涛, 刘士新. 生存曲线中Meta分析适宜数据的提取与转换. 中国循证心血管医学杂 2014; 6: 243-247
21 Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Determinants of the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with special emphasis on the central blood volume. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 451-458 [PMID: 16635914 DOI: 10.1080/00365520500292962]
22 邵茉莉, 刘冰熔. 肝硬化腹水形成机制的研究现状. 世界华人消化杂志 2013; 21: 160-165
23 李莹, 练晶晶, 罗添成, 曾于珍, 陈世耀. 预防肝硬化食管静脉曲张再出血的成本效果研究. 中华消化杂志 2016; 36: 113-118
24 黄娟君, 祝伟, 刘 杰, 叶文峰. TIPS与EVL比较治疗肝硬化性食管静脉曲张出血的Meta分析. 实用放射学杂志 2015; 31: 2013-2018
25 Yang Z, Han G, Wu Q, Ye X, Jin Z, Yin Z, Qi X, Bai M, Wu K, Fan D. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1718-1725 [PMID: 21039832 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06400.x]
26 Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alteroche L, Borentain P, Saliba F, Minello A, Anty R, Chagneau-Derrode C, Bernard PH, Abergel A, Ollivier-Hourmand I, Gournay J, Ayoub J, Gaborit C, Rusch E, Giraudeau B. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014; 60: 962-968 [PMID: 24480619 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.015]
27 Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, Mathurin P, Otal P, Cabarrou P, Péron JM, Vinel JP. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* 2017; 152: 157-163 [PMID: 27663604 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.016]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.139

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 139-146
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

趋化因子受体7在胃癌组织中的表达及其临床意义的Meta分析

杨 婧, 黄显斌, 郝相勇, 魏 丽, 景武堂, 郭天康

杨婧, 黄显斌, 郝相勇, 魏丽, 景武堂, 郭天康, 甘肃省人民医院普外一科 甘肃省兰州市 730000

杨婧, 副主任医师, 主要从事消化系肿瘤分子机制的研究工作.

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目, No. 1308RJZA252.

作者贡献分布: 课题设计由杨婧、郝相勇、魏丽及郭天康完成; 文献检索由杨婧、黄显斌及景武堂完成; 数据提取由黄显斌、魏丽及景武堂完成; 图表制作由黄显斌与郝相勇完成; 文章书写由杨婧由黄显斌完成.

通讯作者: 郭天康, 教授, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院普外一科.
guotiankang2009@126.com

收稿日期: 2016-10-08
修回日期: 2016-11-04
接受日期: 2016-11-30
在线出版日期: 2017-01-18

Clinical significance of expression of chemokine factor receptor 7 in gastric cancer: A meta-analysis

Jing Yang, Xian-Bin Huang, Xiang-Yong Hao, Li Wei, Wu-Tang Jing, Tian-Kang Guo

Jing Yang, Xian-Bin Huang, Xiang-Yong Hao, Li Wei, Wu-Tang Jing, Tian-Kang Guo, the First Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: Gansu Natural Science Foundation, No. 1308RJZA252.

Correspondence to: Tian-Kang Guo, Professor, the First Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guotiankang2009@126.com

Received: 2016-10-08
Revised: 2016-11-04
Accepted: 2016-11-30
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To investigate the expression of chemokine factor receptor 7 (CXCR7) in gastric cancer and evaluate its clinical significance.

METHODS

PubMed, EMBASE, Web of Science, CNKI, CBM, VIP, and Wanfang were searched for case-control studies on the significance of expression of CXCR7 in gastric cancer. Meta-analysis was conducted using RevManv.5.3 software to yield odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI).

RESULTS

A total of four case-control studies involving 320 gastric cancer tissues and 105 normal gastric tissues were included. The results of meta-analyses showed that the positive rate of CXCR7 expression was higher in gastric cancer tissues than in normal gastric tissues (OR = 46.35, 95%CI: 19.99-107.43), and CXCR7 expression in gastric cancer tissues was significantly associated with deep invasion (OR = 0.17, 95%CI: 0.05-0.58), lymph node metastasis (OR = 0.23, 95%CI: 0.12-0.44), and advanced clinical stage (OR = 0.29, 95%CI: 0.16-0.54). However, no significant correlation was found between CXCR7 expression and the degree of differentiation in gastric cancer.

■背景资料
胃癌是我国发病率和死亡率均居前列的恶性肿瘤, 胃癌患者的死亡原因其中之一就是肿瘤已经淋巴结转移或者侵犯周围脏器导致不能手术切除而使治疗失败, 因此新的治疗方法的研究显得更加迫切.

■同行评议者
许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科; 杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院

■研发前沿
胃癌的发生、浸润、淋巴结转移的分子生物学机制, 寻找靶向治疗药物, 从而在分子层面阻断胃癌的发生发展具有重要的意义.

CONCLUSION
The expression of CXCR7 in gastric cancer is higher than that in normal tissue. CXCR7 expression is associated with depth of invasion, lymph node metastasis and clinical stage, indicating that CXCR7 may play a role in gastric cancer metastasis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chemokine factor receptor 7; Gastric cancer; Case-control studies; Meta-analysis

Yang J, Huang XB, Hao XY, Wei L, Jing WT, Guo TK. Clinical significance of expression of chemokine factor receptor 7 in gastric cancer: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 139-146 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/139.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.139

摘要
目的
系统评价趋化因子受体7(chemokine factor receptor 7, CXCR7)在胃癌组织中的表达及其临床意义.

方法
检索PubMed、EMBASE、Web of Science、CNKI、CBM、维普和万方数据库关于CXCR7在胃癌中表达的病例对照研究. 结果用RevMan5.3对比值比(odds ratio, OR)及95%置信区间(confidence interval, CI)进行统计分析.

结果
共纳入4个病例对照研究, 共425个病例, 胃癌组320例, 正常对照组105例. Meta分析结果显示: CXCR7在胃癌组织中呈高表达(OR = 46.35, 95%CI: 19.99-107.43). 并且CXCR7的表达与胃癌组织的浸润深度(OR = 0.17, 95%CI: 0.05-0.58)、淋巴结转移(OR = 0.23, 95%CI: 0.12-0.44)、临床分期(OR = 0.29, 95%CI: 0.16-0.54)有关. 至于CXCR7是否影响胃癌组织的分化, 目前尚不能确定, 需要更多的研究来明确、证实.

结论
胃癌组织中CXCR7的表达高于正常组织. CXCR7在胃癌组织中的表达与胃癌的浸润深度、淋巴结转移和临床分期有关, 说明CXCR7在胃癌的发展、转移中发挥作用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 趋化因子受体7; 胃癌; 病例对照研究; Meta分析

核心提要: 胃癌组织中趋化因子受体7(chemokine factor receptor 7, CXCR7)的表达高于正常组织. CXCR7在胃癌组织中的表达与胃癌的浸润深度、淋巴结转移和临床分期有关, 说明CXCR7在胃癌的发展、转移中发挥作用.

杨婧, 黄显斌, 郝相勇, 魏丽, 景武堂, 郭天康. 趋化因子受体7在胃癌组织中的表达及其临床意义的Meta分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 139-146 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/139.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.139

0 引言
胃癌是我国发病率和死亡率均居前列的恶性肿瘤, 胃癌患者的死亡原因其中之一就是肿瘤已经淋巴结转移或者侵犯周围脏器导致不能手术切除而使治疗失败. 因此, 更进一步研究胃癌的发生、浸润、淋巴结转移的分子生物学机制, 寻找靶向治疗药物, 从而在分子层面阻断胃癌的发生发展具有重要的意义. 近年来, CXC趋化因子家族的受体之一趋化因子受体7(chemokine factor receptor 7, CXCR7)在胃癌的发生、发展中的作用受到广泛的关注. 一些研究[1,2]表明CXCR7与胃癌的生长部位、肿瘤大小、肿瘤的组织学类型、临床分期无明显关系. 而另外一些研究[3]则认为CXCR7与胃癌的分化程度无关. 因此, 本研究全面收集国内外关于CXCR7在胃癌中的表达及意义的相关文献, 采用Meta分析的方法, 旨在对CXCR7在胃癌的发生发展中的关系进行分析, 以期对胃癌的治疗和干预提供依据.

1 材料和方法
1.1 材料 计算机检索PubMed、EMBASE、Web of Science、CNKI、CBM、维普和万方数据库. 检索词包括: 中文(胃、胃癌、胃恶性肿瘤、趋化因子受体7、CXC类趋化因子受体7)、英文(Stomach Neoplasms、Gastric Cancer、Stomach Cancer、Gastric carcinoma、Stomach carcinoma、Chemokine factor receptor 7、CXCR7、CXC chemokine receptor 7). 检索方式采用主题词与自由词相结合, 检索时间为各数据库建库至2015-12, 检索语言无限制. 并采用参考文献追溯和手工检索补充, 以免遗漏部分文献.

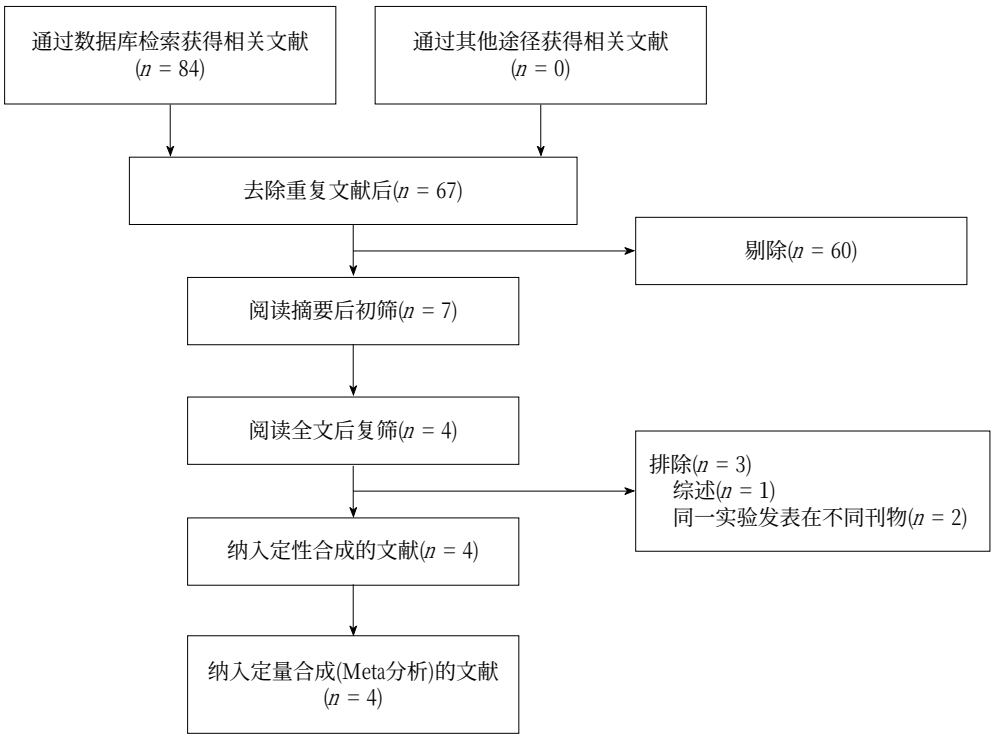


图 1　文献检索流程图.

相关报道
杨婧、辛琪、师阿盟、许统俭等用免疫组织化学的方法检验并评估趋化因子受体7(chemokine factor receptor 7, CXCR7)与胃癌的发生发展的关系.

1.2 方法

1.2.1 纳入和排除标准: (1)评价CXCR7的表达与胃癌及其临床特征的相关性的病例对照研究; (2)所有病例均有完整的临床病理资料, 纳入的病例术前均未行放化疗及生物治疗, 术后病理证实为胃癌; (3)胃癌组取材部位为胃癌组织, 对照组取材部位为正常胃组织或未受癌细胞侵犯的癌旁组织; (4)CXCR7的检测为免疫组织化学法, 结果统计采用细胞得数或阳性强度划分法. 有以下情况者给予排除: (1)未设置对照组, 或者对照组的取材不符合纳入标准; (2)CXCR7的检测手段为非免疫组织化学方法, 或者结果判定标准不一致; (3)重复发表的文献.

1.2.2 文献筛选与资料提取: 文献筛选由2个研究者(杨婧、黄显斌)独立进行, 当出现争议时共同商量或由第三人裁定. 通过阅读摘要及全文是否符合纳入标准决定是否采用. 资料提取包括文题、作者、发表年份、纳入病例的一般情况、肿瘤直径、组织学类型、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移情况和临床分期等.

1.2.3 文献质量评价: 文献质量评价参照Newcastle-Ottawa Scale文献质量评价量表[4]中关于病例对照研究的质量评价. (1)病例的定义是否充分; (2)病例的代表性; (3)对照的选择; (4)对照的定义; (5)基于设计或分析所得的病例与对照的可比性; (6)暴露的确定; (7)病例和对照的暴露是否采用相同的确定方法; (8)2组的无应答率. 以上8项每项1分, 评分≥6分为高质量文献.

统计学处理 本研究采用RevMan5.3[5]进行Meta分析. 各研究间的异质性通过I^2统计量来检验[6]. I^2<50%说明同质性好, 各研究之间的异质性小, 采用固定效应模型; I^2≥50%说明各研究间的异质性大, 对异质性的来源进行分析说明并采用亚组分析, 若仍不能找到异质性来源, 则采用随机效应模型或者不进行合并, 仅对数据进行描述性说明. 采用比值比(odds ratio, OR)及95%置信区间(confidence interval, CI)来评价CXCR7与胃癌相关性的各项结果合并量的统计指标.

2 结果

2.1 文献检索结果 如图1所示, 按照纳入排除标准筛选后最终纳入4篇文献, 4个病例对照研究[1-3,7].

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价 纳入的4个研究[1-3,7]共425个病例, 胃癌组320例, 正常对照组105例. 其中4个研究[1-3,7]均报告了胃癌组织中CXCR7的表达情况; 3个研究[1,3,7]报告了肿瘤的分化程度、浸润深度、淋巴结转移情况、临床分期等与CXCR7表达之间的关系的

创新盘点
通过循证医学的方法总结评估目前现有的CXCR7与胃癌的相关性的研究, 更直观的了解CXCR7与胃癌发生发展中的临床病理之间的相关性.

表 1 纳入文献的一般资料和质量评价

纳入文献	地区	胃癌组(*n*)	正常组织(*n*)	CXCR7阳性(阳性/总数)		质量评价
				胃癌组	正常组织	
杨婧等[1]2015	中国, 兰州	65	20	55/65	2/20	6
辛琪等[3]2014	中国, 天津	160	30	126/160	2/30	6
许统俭等[7]2013	中国, 徐州	60	20	38/60	0/20	6
师阿盟等[2]2014	中国, 西安	35	35	26/35	3/35	5

CXCR7: 趋化因子受体7.

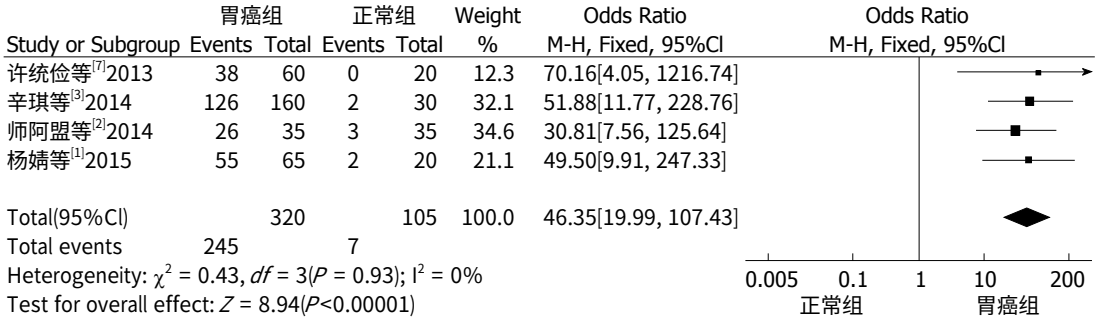


图 2 CXCR7与胃癌的关系. CXCR7: 趋化因子受体7.

情况; 2个研究[1,3]报告了肿瘤大小、组织学类型等与CXCR7表达之间的关系的情况; 1个研究[1]报告了胃癌远处转移时CXCR7的表达情况. 各研究的基本特征及治疗评价结果如表1.

2.3 Meta分析结果

2.3.1 胃癌与正常组织中CXCR7的表达情况: 纳入的4个研究[1-3,7]均报道了胃癌与正常组织CXCR7的表达情况. 各研究之间没有显著的异质性(I^2 = 0, P = 0.93). 采用固定效应模型. 从结果可以看出, 胃癌组织比正常组织中CXCR7的表达显著升高(OR = 46.35, 95%CI: 19.99-107.43, P<0.00001, 图2).

2.3.2 CXCR7在不同大小的肿瘤组织中的表达情况: 纳入的2个研究[1,3]报道了不同大小的肿瘤组织中CXCR7的表达情况. 各研究间存在异质性(I^2 = 72%, P = 0.06), 采用随机效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 0.75, 95%CI: 0.17-3.30, P = 0.71), 在不同大小的肿瘤组织中CXCR7的表达无明显差异(图3A). 因纳入的研究较少, 无法进行敏感性分析. 因此, 此结果的可信度较低.

2.3.3 CXCR7在不同组织学类型的胃癌组织中的表达情况: 纳入的2个研究[1,3]报道了不同组织学类型的胃癌组织中CXCR7的表达情况. 各研究间存在异质性(I^2 = 76%, P = 0.04), 采用随机效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 1.02, 95%CI: 0.16-6.39, P = 0.98), 在不同组织学类型的胃癌组织中CXCR7的表达无明显差异(图3B). 因纳入的研究较少, 无法进行敏感性分析. 因此, 此结果的可信度较低.

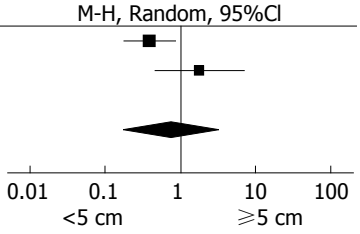
2.3.4 CXCR7在不同分化程度的胃癌组织中的表达情况: 纳入的3个研究[1,3,7]报道了不同分化程度的胃癌组织中CXCR7的表达情况. 各研究间存在异质性(I^2 = 78%, P = 0.01), 采用随机效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 0.32, 95%CI: 0.05-1.89, P = 0.21), 在不同分化程度的胃癌组织中CXCR7的表达无明显差异. 敏感性分析显示, 剔除掉辛琪等[3]的研究后, 各研究之间不存在异质性(I^2 = 0, P = 0.44), 采用固定效应模型, 结果为(OR = 0.13, 95%CI: 0.04-0.45, P = 0.001<0.05), 提示在不同分化程度的胃癌组织中CXCR7的表达存在显著性差异(图3C). 因此, 此Meta分析结果不稳定, 可信度低.

2.3.5 CXCR7在不同浸润深度的胃癌组织中的表达情况: 纳入的3个研究[1,3,7]报道了不同浸润深度的胃癌组织中CXCR7的表达情况. 各研究间存在轻度异质性(I^2 = 58%, P = 0.09), 采用随

A

Study or Subgroup	≥5 cm Events	Total	<5 cm Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
辛琪等[3]2014	49	70	77	90	57.2	0.39[0.18, 0.86]
杨婧等[1]2015	30	34	25	31	42.8	1.80[0.46, 7.10]
Total(95%CI)		104		121	100.0	0.75[0.17, 3.30]
Total events	79		102			

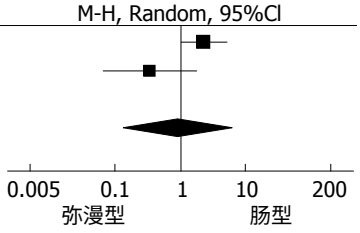
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.83$; $\chi^2 = 3.56$, $df = 1(P = 0.06)$; $I^2 = 72\%$
Test for overall effect: $Z = 0.37(P = 0.71)$



B

Study or Subgroup	肠型 Events	Total	弥漫型 Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
辛琪等[3]2014	99	120	27	40	57.4	2.27[1.01, 5.11]
杨婧等[1]2015	32	40	23	25	42.6	0.35[0.07, 1.79]
Total(95%CI)		160		65	100.0	1.02[0.16, 6.39]
Total events	131		50			

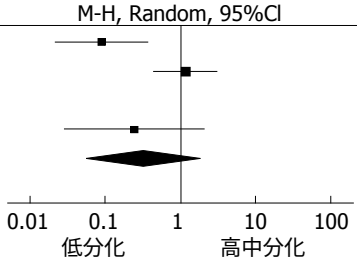
Heterogeneity: $Tau^2 = 1.36$; $\chi^2 = 4.11$, $df = 1(P = 0.04)$; $I^2 = 76\%$
Test for overall effect: $Z = 0.02(P = 0.98)$



C

Study or Subgroup	高中分化 Events	Total	低分化 Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
许统俭等[7]2013	12	24	33	36	34.3	0.09[0.02, 0.38]
辛琪等[3]2014	65	78	34	42	38.9	1.18[0.44, 3.11]
杨婧等[1]2015	38	47	17	18	26.8	0.25[0.03, 2.12]
Total(95%CI)		149		96	100.0	0.32[0.05, 1.89]
Total events	115		84			

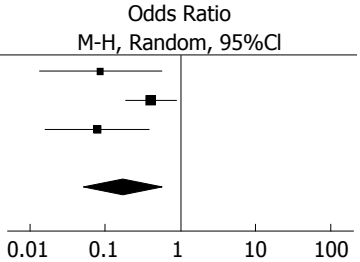
Heterogeneity: $Tau^2 = 1.85$; $\chi^2 = 8.89$, $df = 2(P = 0.01)$; $I^2 = 78\%$
Test for overall effect: $Z = 1.25(P = 0.21)$



D

Study or Subgroup	T1-T2 Events	Total	T3-T4 Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Random, 95%CI
许统俭等[7]2013	8	12	46	48	24.6	0.09[0.01, 0.56]
辛琪等[3]2014	46	66	80	94	46.6	0.40[0.19, 0.87]
杨婧等[1]2015	4	9	51	56	28.8	0.08[0.02, 0.39]
Total(95%CI)		87		198	100.0	0.17[0.05, 0.58]
Total events	58		177			

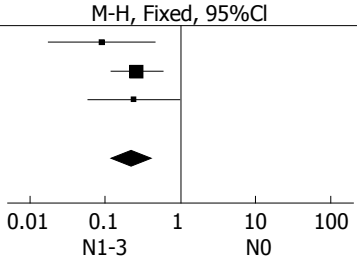
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.67$; $\chi^2 = 4.74$, $df = 2(P = 0.09)$; $I^2 = 58\%$
Test for overall effect: $Z = 0.02(P = 0.98)$



E

Study or Subgroup	N0 Events	Total	N1-3 Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Fixed, 95%CI
许统俭等[7]2013	7	12	45	48	19.7	0.09[0.02, 0.48]
辛琪等[3]2014	42	64	84	96	60.8	0.27[0.12, 0.60]
杨婧等[1]2015	15	21	40	44	19.4	0.25[0.06, 1.01]
Total(95%CI)		97		188	100.0	0.23[0.12, 0.44]
Total events	64		168			

Heterogeneity: $\chi^2 = 1.36$, $df = 2(P = 0.51)$; $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 4.49(P<0.00001)$



F

Study or Subgroup	I－II Events	Total	III－IV Events	Total	Weight %	Odds Ratio M-H, Fixed, 95%CI
许统俭等[7]2013	10	16	39	44	21.2	0.21[0.05, 0.85]
辛琪等[3]2014	47	69	79	91	59.2	0.32[0.15, 0.72]
杨婧等[1]2015	16	22	39	43	19.6	0.27[0.07, 1.10]
Total(95%CI)		107		178	100.0	0.29[0.16, 0.54]
Total events	73		157			

Heterogeneity: $\chi^2 = 0.27$, $df = 2(P = 0.87)$; $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 3.92(P<0.0001)$

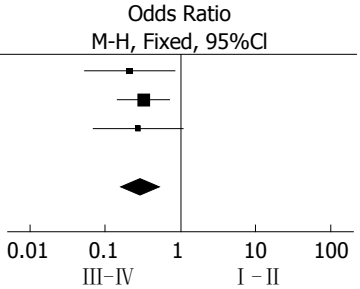


图 3　CXCR7与胃癌临床病理特征之间的关系. A: CXCR7与胃癌大小的关系; B: CXCR7与胃癌组织学类型的关系; C: CXCR7与胃癌分化程度的关系; D: CXCR7与胃癌浸润深度的关系; E: CXCR7与胃癌淋巴转移的关系; F: CXCR7与胃癌临床分期的关系. CXCR7: 趋化因子受体7.

应用要点

CXCR7与胃癌发生发展存在相关性, 给胃癌发生发展的分子生物学机制研究及治疗提供了一个思路.

名词解释
异质性: 由于纳入同一个Meta分析的所有研究都存在差异, 因此大家将Meta分析中不同研究间的各种变异, 称之为异质性. 这些变异主要是研究对象、研究设计、干预措施、结果测量上的变异.

机效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 0.17, 95%CI: 0.05-0.58, P = 0.005<0.05), 在不同浸润深度的胃癌组织中CXCR7的表达差异有统计学意义. 未侵犯浆膜层的胃癌组织中CXCR7的表达低于侵犯浆膜层的胃癌组织(图3D).

2.3.6 CXCR7在是否有淋巴结转移的胃癌组织中的表达情况: 纳入的3个研究[1,3,7]报道了在是否有淋巴结转移的胃癌组织中CXCR7的表达情况. 各研究间不存在异质性(I^2 = 0, P = 0.51), 采用固定效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 0.23, 95%CI: 0.12-0.44, P<0.00001), 在是否有淋巴结转移的胃癌组织中CXCR7的表达差异有统计学意义. 有淋巴结转移的胃癌组织CXCR7的表达显著高于无淋巴结转移者(图3E).

2.3.7 CXCR7在不同临床分期的胃癌中的表达情况: 纳入的3个研究[1,3,7]报道了在不同临床分期的胃癌组织中CXCR7的表达情况. 各研究间不存在异质性(I^2 = 0, P = 0.87), 采用固定效应模型进行统计量合并. 结果为(OR = 0.29, 95%CI: 0.16-0.54, P<0.0001), 在不同临床分期的胃癌组织中CXCR7的表达差异有统计学意义. III-IV期胃癌组织中CXCR7的表达显著高于Ⅰ-Ⅱ期者(图3F).

3 讨论

本研究采用Meta分析的方法收集国内外所有关于CXCR7与胃癌及临床病理特征之间的关系的病理对照研究. 共纳入4个研究进行定量分析, 行效应量合并, 共425个病例. Meta分析结果显示, 胃癌组织中CXCR7的表达显著高于正常组织. CXCR7的表达还与胃癌组织的浸润深度、淋巴结转移、临床分期有关. 但CXCR7的表达与胃癌组织的分化程度之间的关系尚不确定.

CXCR7是趋化因子基质细胞衍生因子(又称CXCL12)的另一特异性受体[8-15]. Burns等[16]发现CXCR7可提高细胞存活并促进血管内皮细胞生长. 另外, CXCR7具有促进血管生成和细胞间黏附的作用, 特别是在肿瘤血管形成、肿瘤的侵袭和转移上均发挥重要作用[16-23].

目前证实CXCR7与多种恶性肿瘤关系密切, 且其表达水平与肿瘤转移及预后均有关[24-30]. 本研究显示, CXCR7在胃癌组织中呈高表达(OR = 46.35, 95%CI: 19.99-107.43). 并且CXCR7的表达与胃癌组织的浸润深度(OR = 0.17, 95%CI: 0.05-0.58)、淋巴结转移(OR = 0.23, 95%CI: 0.12-0.44)、临床分期(OR = 0.29, 95%CI: 0.16-0.54)有关. 至于CXCR7是否影响胃癌组织的分化, 目前尚不能确定, 需要更多的研究来明确、证实.

此外, 本研究也存在一定的局限性. (1)本研究仅纳入了4个研究, 且样本量较少, 因此对结果的准确性有一定的影响; (2)本研究纳入的4个研究均在中国实施, 纳入研究的病例结构单一, 不具有代表性, 影响本研究结果的适用范围; (3)本研究纳入的4个研究的质量中等, 一篇文献[2]未就基于设计或分析所得的病例与对照的可比性进行说明. 4篇文献[1-3,7]均为对病例的代表性及2组的无应答率进行分析说明, 有可能造成选择性偏倚及失访偏倚; 另外对各研究自身实验过程中的偏倚情况未进行分析讨论, 可能使本研究产生未可知的偏倚, 从而影响结果的可靠性.

总之, 通过对当前有限的关于CXCR7与胃癌的关系的研究表明, 胃癌组织中CXCR7的表达高于正常组织. CXCR7在胃癌组织中的表达与胃癌的浸润深度、淋巴结转移和临床分期有关, 说明CXCR7在胃癌的发展、转移中发挥作用. 另外, CXCR7是否影响胃癌组织的分化仍需要更进一步的研究证实.

4 参考文献

1 杨婧, 黄显斌, 郝相勇, 魏丽, 景武堂, 郭天康. 趋化因子受体4和趋化因子受体7在胃癌组织中的表达及其临床意义. 中国普外基础与临床杂志 2015; 22: 1062-1067
2 师阿盟, 董蕾, 史海涛, 贾淼, 郭晓燕, 姜炅, 秦斌. 趋化因子受体7在胃癌组织及细胞中的表达及意义. 南方医科大学学报 2014; 34: 1780-1784
3 辛琪, 张娜, 张传山, 杨艳, 刘炜. 胃癌组织中趋化因子受体CXCR7的表达变化及意义. 山东医药 2014; 54: 68-70
4 Wells GA, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Avaliable from: http: //www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf
5 Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014 Avaliable from: http: //tech.cochrane.org/revman/revman53beta
6 Cochran WG. The Combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954; 10: 101-129 [DOI: 10.2307/3001666]
7 许统俭, 符炜, 徐为, 王凯, 刘浩, 郑骏年. CXCR7与

VEGF在胃癌组织中的表达及临床意义. 江苏医药 2013; 39: 1534-1536
8 Balabanian K, Lagane B, Infantino S, Chow KY, Harriague J, Moepps B, Arenzana-Seisdedos F, Thelen M, Bachelerie F. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 35760-35766 [PMID: 16107333 DOI: 10.1074/jbc.M508234200]
9 Hartmann TN, Grabovsky V, Pasvolsky R, Shulman Z, Buss EC, Spiegel A, Nagler A, Lapidot T, Thelen M, Alon R. A crosstalk between intracellular CXCR7 and CXCR4 involved in rapid CXCL12-triggered integrin activation but not in chemokine-triggered motility of human T lymphocytes and CD34+ cells. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1130-1140 [PMID: 18653785 DOI: 10.1189/jlb.0208088]
10 Zabel BA, Wang Y, Lewén S, Berahovich RD, Penfold ME, Zhang P, Powers J, Summers BC, Miao Z, Zhao B, Jalili A, Janowska-Wieczorek A, Jaen JC, Schall TJ. Elucidation of CXCR7-mediated signaling events and inhibition of CXCR4-mediated tumor cell transendothelial migration by CXCR7 ligands. *J Immunol* 2009; 183: 3204-3211 [PMID: 19641136 DOI: 10.4049/jimmunol.0900269]
11 Infantino S, Moepps B, Thelen M. Expression and regulation of the orphan receptor RDC1 and its putative ligand in human dendritic and B cells. *J Immunol* 2006; 176: 2197-2207 [PMID: 16455976 DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2197]
12 Schönemeier B, Kolodziej A, Schulz S, Jacobs S, Hoellt V, Stumm R. Regional and cellular localization of the CXCl12/SDF-1 chemokine receptor CXCR7 in the developing and adult rat brain. *J Comp Neurol* 2008; 510: 207-220 [PMID: 18615560 DOI: 10.1002/cne.21780]
13 Thelen M, Thelen S. CXCR7, CXCR4 and CXCL12: an eccentric trio? *J Neuroimmunol* 2008; 198: 9-13 [PMID: 18533280 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.020]
14 Wang J, Shiozawa Y, Wang J, Wang Y, Jung Y, Pienta KJ, Mehra R, Loberg R, Taichman RS. The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer. *J Biol Chem* 2008; 283: 4283-4294 [PMID: 18057003 DOI: 10.1074/jbc.M707465200]
15 Levoye A, Balabanian K, Baleux F, Bachelerie F, Lagane B. CXCR7 heterodimerizes with CXCR4 and regulates CXCL12-mediated G protein signaling. *Blood* 2009; 113: 6085-6093 [PMID: 19380869 DOI: 10.1182/blood-2008-12-196618]
16 Burns JM, Summers BC, Wang Y, Melikian A, Berahovich R, Miao Z, Penfold ME, Sunshine MJ, Littman DR, Kuo CJ, Wei K, McMaster BE, Wright K, Howard MC, Schall TJ. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development. *J Exp Med* 2006; 203: 2201-2213 [PMID: 16940167 DOI: 10.1084/jem.20052144]
17 Luker KE, Gupta M, Steele JM, Foerster BR, Luker GD. Imaging ligand-dependent activation of CXCR7. *Neoplasia* 2009; 11: 1022-1035 [PMID: 19794961 DOI: 10.1593/neo.09724]
18 Tarnowski M, Liu R, Wysoczynski M, Ratajczak J, Kucia M, Ratajczak MZ. CXCR7: a new SDF-1-binding receptor in contrast to normal CD34(+) progenitors is functional and is expressed at higher level in human malignant hematopoietic cells. *Eur J Haematol* 2010; 85: 472-483 [PMID: 20887389 DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01531.x]
19 Meijer J, Ogink J, Roos E. Effect of the chemokine receptor CXCR7 on proliferation of carcinoma cells in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 2008; 99: 1493-1501 [PMID: 18854833 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604727]
20 Grymula K, Tarnowski M, Wysoczynski M, Drukala J, Barr FG, Ratajczak J, Kucia M, Ratajczak MZ. Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas. *Int J Cancer* 2010; 127: 2554-2568 [PMID: 20162608 DOI: 10.1002/ijc.25245]
21 Dambly-Chaudière C, Cubedo N, Ghysen A. Control of cell migration in the development of the posterior lateral line: antagonistic interactions between the chemokine receptors CXCR4 and CXCR7/RDC1. *BMC Dev Biol* 2007; 7: 23 [PMID: 17394634 DOI: 10.1186/1471-213X-7-23]
22 Dai X, Tan Y, Cai S, Xiong X, Wang L, Ye Q, Yan X, Ma K, Cai L. The role of CXCR7 on the adhesion, proliferation and angiogenesis of endothelial progenitor cells. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 1299-1309 [PMID: 21418513 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01301.x]
23 Hou KL, Hao MG, Bo JJ, Wang JH. CXCR7 in tumorigenesis and progression. *Chin J Cancer* 2010; 29: 456-459 [PMID: 20346226 DOI: 10.5732/cjc.009.10404]
24 Guillemot E, Karimdjee-Soilihi B, Pradelli E, Benchetrit M, Goguet-Surmenian E, Millet MA, Larbret F, Michiels JF, Birnbaum D, Alemanno P, Schmid-Antomarchi H, Schmid-Alliana A. CXCR7 receptors facilitate the progression of colon carcinoma within lung not within liver. *Br J Cancer* 2012; 107: 1944-1949 [PMID: 23169289 DOI: 10.1038/bjc.2012.503]
25 Iwakiri S, Mino N, Takahashi T, Sonobe M, Nagai S, Okubo K, Wada H, Date H, Miyahara R. Higher expression of chemokine receptor CXCR7 is linked to early and metastatic recurrence in pathological stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2009; 115: 2580-2593 [PMID: 19309748 DOI: 10.1002/cncr.24281]
26 Hao M, Zheng J, Hou K, Wang J, Chen X, Lu X, Bo J, Xu C, Shen K, Wang J. Role of chemokine receptor CXCR7 in bladder cancer progression. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 204-214 [PMID: 22525723 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.04.007]
27 Yates TJ, Knapp J, Gosalbez M, Lokeshwar SD, Gomez CS, Benitez A, Ekwenna OO, Young EE, Manoharan M, Lokeshwar VB. C-X-C chemokine receptor 7: a functionally associated molecular marker for bladder cancer. *Cancer* 2013; 119: 61-71 [PMID: 22736438 DOI: 10.1002/cncr.27661]
28 D'Alterio C, Consales C, Polimeno M, Franco R, Cindolo L, Portella L, Cioffi M, Calemma R, Marra L, Claudio L, Perdonà S, Pignata S, Facchini G, Cartenì G, Longo N, Pucci L, Ottaiano A, Costantini S, Castello G, Scala S. Concomitant CXCR4 and CXCR7 expression predicts poor

同行评价
本文的科学性、创新性及可读性能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

prognosis in renal cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2010; 10: 772-781 [PMID: 20578990 DOI: 10.2174/156800910793605839]
29 Zheng K, Li HY, Su XL, Wang XY, Tian T, Li F, Ren GS. Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 31 [PMID: 20380740 DOI: 10.1186/1756-9966-29-31]
30 Hattermann K, Held-Feindt J, Lucius R, Müerköster SS, Penfold ME, Schall TJ, Mentlein R. The chemokine receptor CXCR7 is highly expressed in human glioma cells and mediates antiapoptotic effects. *Cancer Res* 2010; 70: 3299-3308 [PMID: 20388803 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3642]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.147

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 147-158
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

咀嚼口香糖对结直肠癌术后肠道功能作用的Meta分析

温尊甲, 王文婷, 梅彬彬, 吴 超, 沈梅芬

温尊甲, 王文婷, 梅彬彬, 苏州大学护理学院 江苏省苏州市 215000

吴超, 沈梅芬, 苏州大学附属第一医院 江苏省苏州市 215000

作者贡献分布: 温尊甲、王文婷及梅彬彬对本文所作贡献均等; 本文课题由温尊甲、吴超及沈梅芬设计; 研究过程由温尊甲、王文婷、梅彬彬及吴超操作完成; 研究中数据检索由温尊甲与王文婷完成; 数据分析由温尊甲、王文婷及梅彬彬完成; 本文写作由温尊甲、梅彬彬及沈梅芬完成.

通讯作者: 沈梅芬, 教授, 主任护师, 215000, 江苏省苏州市姑苏区十梓街188号, 苏州大学附属第一医院神经外科.
smf8165@126.com
电话: 0512-5783159

收稿日期: 2016-10-06
修回日期: 2016-10-31
接受日期: 2016-11-16
在线出版日期: 2017-01-18

Gum chewing for promoting intestinal function recovery after colorectal cancer surgery: A meta-analysis

Zun-Jia Wen, Wen-Ting Wang, Bin-Bin Mei, Chao Wu, Mei-Fen Shen

Zun-Jia Wen, Wen-Ting Wang, Bin-Bin Mei, Nursing School of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Chao Wu, Mei-Fen Shen, the First Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Mei-Fen Shen, Professor, Chief Nurse, Department of Neurosurgery, the First Hospital Affiliated to Soochow University, 188 Shizi Street, Gusu District, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China. smf8165@126.com

Received: 2016-10-06
Revised: 2016-10-31
Accepted: 2016-11-16
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of gum chewing on intestinal function recovery after colorectal cancer surgery.

METHODS

We searched databases such as PubMed and EMBASE for randomized controlled trials that evaluated the effect of gum chewing on the intestinal function recovery after colorectal cancer surgery published till June 2016. RevMan5.3 analysis software was used for data consolidation.

RESULTS

A total of 22 studies involving 2285 patients were included in this study. Meta-analysis results showed that gum chewing after operation produced a significant difference in times to first flatus [-0.57, 95% confidence interval (CI): -0.74-(-0.41)], defecation [-0.62, 95%CI: -1.06-(-0.18)], bowel movement [-0.44, 95%CI: -0.72-(-0.16)], gastrin level (29.92, 95%CI: 15.65-44.19), feeding [-1.33, 95%CI: -2.19-(-0.48)], hospital stay [-1.33, 95%CI: -2.19-(-0.48)], and ileus (0.33, 95%CI: 0.14-0.78), although no significant difference was found in postoperative nausea (0.90, 95%CI: 0.59-1.39), vomiting (0.91, 95%CI: 0.59-1.39), abdominal distention (0.62, 95%CI: 0.36-1.06), or mortality (2.25, 95%CI: 0.63-8.09).

CONCLUSION

Gum chewing after colorectal cancer surgery

背景资料
近些年结直肠癌的发生率不断增加, 临床上对结直肠癌多行手术治疗, 术后的肠道功能恢复非常重要, 多数患者难以忍受早期进食或进水干预, 急需一种有效而可行的干预方法促进术后的肠道功能恢复.

同行评议者
卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科; 邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

研发前沿
本文旨在探讨术后嚼口香糖是否为一种有效而可行的干预方法来促进术后的肠道功能恢复, 研究关键在于如何找到全面而高质量的相关随机对照研究, 系统分析数据合成结果, 探讨结果背后的参考价值, 为临床相关护理干预提供证据支持.

may accelerate intestinal function recovery, but does not reduce postoperative complications. Larger rigorous studies are needed for better understanding of the role of gum chewing.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gum; Rectum; Colon; Surgery; Intestinal function; Care; Meta-analysis

Wen ZJ, Wang WT, Mei BB, Wu C, Shen MF. Gum chewing for promoting intestinal function recovery after colorectal cancer surgery: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 147-158 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/147.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.147

摘要

目的

评价术后咀嚼口香糖对结直肠癌术后肠道功能恢复的作用.

方法

电子检索PubMed和EMBASE等国内外数据库内至2016-06探讨结直肠癌术后咀嚼口香糖效果的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs). 采用RevMan5.3软件进行数据合并分析.

结果

共纳入22个RCTs, 2285位研究对象. Meta分析显示, 术后咀嚼口香糖在首次排气[-0.57, 95%置信区间(confidence interval, CI): -0.74-(-0.41)]、排便[-0.62, 95%CI: -1.06-(-0.18)]、肠蠕动恢复[-0.44, 95%CI: -0.72-(-0.16)]、血清胃泌素水平(29.92, 95%CI: 15.65-44.19)、进食时间[-1.33, 95%CI: -2.19-(-0.48)], 术后住院时间[-1.33, 95%CI: -2.19-(-0.48)]和肠梗阻(0.33, 95%CI: 0.14-0.78)上有显著作用差异, 而在术后恶心(0.90, 95%CI: 0.59-1.39)、呕吐(0.91, 95%CI: 0.59-1.39)、腹胀(0.62, 95%CI: 0.36-1.06)和死亡率(2.25, 95%CI: 0.63-8.09)上并无作用差异.

结论

结直肠癌术后咀嚼口香糖可促进肠道功能的恢复, 但对减少术后并发症作用有限, 有待高质量的RCTs作进一步探讨.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 口香糖; 直肠; 结肠; 手术; 肠道功能; 护理; Meta分析

核心提要: 结直肠癌术后早期咀嚼口香糖对肠道功能具有一定的改善作用, 可显著缩短术后首次排气、排便、肠蠕动恢复、进食时间, 减少术后住院时间和肠梗阻的发生, 增加血清胃泌素水平, 但对减少术后腹胀、恶心、呕吐和死亡率并无显著作用.

温尊甲, 王文婷, 梅彬彬, 吴超, 沈梅芬. 咀嚼口香糖对结直肠癌术后肠道功能作用的Meta分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 147-158 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/147.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.147

0 引言

随着饮食结构、生活方式的改变, 以及人口老龄化的加剧, 结直肠癌的发生率和发现率不断增加. 据报道, 2012年世界结直肠癌死亡人数达69万, 居恶性肿瘤第4位, 结直肠癌引起的死亡人数占西方癌症死亡人数的10%, 而中国2010年结直肠癌死亡人数达13万[1,2]. 结直肠癌的治疗以手术为主, 全球约有102万结直肠癌患者接受手术治疗[3]. 结直肠癌手术由于患者肠道暴露过久、手术刺激和麻醉等因素, 易导致患者术后肠道功能的减弱, 并发腹胀、肠黏连或梗阻等, 导致住院时间延长, 增加医疗费用. 因而, 术后及早促进肠道功能的恢复十分有必要.

以往研究[4]表明, 早期进食或进水能缩短促进术后肠道功能恢复, 但高达20%患者难以忍受. 而假饲被认为可刺激头-迷走神经, 激发胃肠道激素分泌, 促进肠功能恢复[5]. 咀嚼口香糖作为假饲的一种, 近些年被引入临床使用, 许多学者就其对术后肠道功能的影响进行了大量研究, 但其研究结果不一, 以往相关Meta分析结果亦不一致. 随着肠道研究的发展, 近期有新的相关随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)发表, 有必要对国内外研究口香糖对结直肠癌术后肠道功能影响的RCTs进行Meta分析, 以进一步评价术后咀嚼口香糖的作用, 为临床相关护理提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 使用计算机在The Cochrane Library、

PubMed、EMBASE、Web of Science、CENTRAL、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方、维普数据库中进行文献检索.

1.2 方法 计算机检索以上数据库中关于NS和HPS中心静脉冲管效果的RCTs, 检索时限均为建库至2016-06. 英文检索词: (“gum chewing” OR “chewing gum” OR “sham feed”)AND(“colon” OR “rectal” OR “colorectal” OR “bowel”)AND random*. 中文检索词: (“口香糖” OR “咀嚼口香糖”)AND(“结肠癌” OR “直肠癌” OR “结直肠癌”). 检索策略采用主题词与自由词相结合的方式, 辅以手工检索, 同时对纳入文献、相关Meta分析及综述的参考文献加以分析追溯, 以保证查全率.

1.2.1 文献纳入和排除标准: 纳入研究为咀嚼口香糖干预和空白对照的RCT, 随机序列产生及分组方法正确, 是否采用盲法及分配隐藏不限, 文献语言不限. 纳入对象为因结直肠癌行开腹或腹腔镜手术治疗的患者. 试验组术后增加口香糖干预, 对照组接受常规护理干预, 口香糖咀嚼次数和数量不限.

主要结局指标为术后首次排气时间、首次排便时间、术后肠蠕动恢复时间、血清胃泌素水平、术后住院时间、首次进食时间, 及相关并发症如术后肠梗阻、恶心、腹胀、呕吐等.

排除标准包括: 非RCT的文献; 缺乏相关研究背景和数据的文献; 研究质量较差、数据可疑及重复发表文献.

1.2.2 文献筛选与资料提取: 基于纳入和排除标准选定文献后, 由2位研究者独立筛查和提取数据, 后期对照整理, 有异议通过小组讨论解决, 提取的信息包括: (1)纳入文献作者及发表年限; (2)研究地点; (3)纳入病例数; (4)分组方法; (5)干预措施; (6)结局指标; (7)文章主要结论.

1.2.3 文献质量评价: 根据Cochrane协作网制定的偏倚风险评价标准[6]进行质量评价. 该评价工具包含7个方面: 随机序列的产生、分配隐藏、参与者及研究者盲法、结果评价者盲法、结局、指标完整、选择性报道及其他偏倚, 每个方面都采用“低度偏倚”“不清楚”和“高度偏倚”来选择评价. 原始研究完全符合上述标准, 提示发生各种偏倚的可能性最小, 其质量为“A”; 原始研究部分满足上述标准. 提示发生偏倚的可能性为中度, 其质量为“B”: 原始研究完全不满足上述标准, 表明有高度的发生偏倚的可能性, 其质量为“C”.

统计学处理 使用Cochrane推荐的RevMan5.3软件对资料进行异质性检验及合并效应量分析, 连续性变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)与95%置信区间(confidence interval, CI)表示, 二分类变量则采用比值比(odds ratio, OR)与95%CI表示. 若异质性检验结果$P<0.05$或$I^2>50\%$, 则说明各个研究结果间存在异质性, 采用随机效应模型合并计算, 反之采用固定效应模型. 通过倒漏斗图观察纳入文献潜在的发表偏倚, 通过敏感性分析评价研究结果的稳定性. 所有数据统计中以双侧$P=0.05$为显著水平.

2 结果

2.1 文献检索结果 数据库检索及文献筛选流程具体如图1, 最终纳入22个RCTs[7-28].

2.2 纳入研究的基本特征 本研究共纳入22个RCTs, 其中14篇英文文献, 8篇中文文献, 共2285位研究对象, 1083位研究对象接受了口香糖干预, 1046位研究对象行常规术后护理, 156位研究对象接受其他干预(如咀嚼茶叶等, 此类数据未纳入分析), 纳入研究的详细特征如表1.

2.3 纳入文献的质量评价 纳入的22个RCTs中, 4个RCTs[8,13,18,24]文献质量等级为“A”, 18个研究质量等级为“B”: 大部分研究描述了随机分组方法, 但有8篇文献未作介绍; 多数研究在盲法实施上存在不足, 考虑为干预性研究, 难以对患者和干预操作者、结局测量者施盲. 纳入文献的方法学质量评价如表2.

2.4 结果分析

2.4.1 术后首次排气时间: 纳入的所有研究均报道了术后首次排气时间, 但有4个RCTs[8,11,13,18]提供的数据不足无法计算纳入合成分析, 我们试图email联系原作者获取原始数据, 但未得到回复, 因此, 在首次排气上共纳入18个RCTs, 结果显示: 各研究间存在异质性($\chi^2=190.65$, $P<0.001$, $I^2=91\%$). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在首次排气时间上的合并[WMD = -0.57, 95%CI: -0.74-(-0.41), 图2A]有统计学意义($P<0.001$), 提

相关报道
文中介绍了大量相关的随机对照研究, 本研究结果与杨雪梅等Meta分析基本一致, 发现术后咀嚼口香糖对肠道功能的恢复有一定的促进作用, 不同的是, 作者的研究纳入的数据和指标更多, 具有较大的参考价值.

创新盘点

本文通过Meta分析, 评价术后咀嚼口香糖对结直肠癌术后肠道功能恢复的作用, 结果提示结直肠癌术后咀嚼口香糖可促进肠道功能的恢复, 与以往研究不同, 本研究发现术后咀嚼口香糖对减少术后并发症作用有限.

表 1　纳入研究的基本特征

纳入研究	研究人群	人数(GC/NGC)	口香糖干预方式	结局指标	研究结论
Asao等[7]2002	结直肠癌后接受腹腔镜选择性结直肠切除术的患者	19(10/9)	术后第1天上午开始, 3次/d, 直至可经口进食	1, 2, 5	术后早期咀嚼口香糖可改善术后肠梗阻症状并刺激肠道运动
Atkinson等[8]2016	行部分结直肠切除术的患者	402(199/203)	术后第1天上午开始, 4次/d, 持续5 d(或至出院), 每次至少10 min	1, 2, 3, 6, 8, 13	术后咀嚼口香糖并不能促进结直肠切除术后肠道功能的恢复, 亦不能减少术后住院时间
Forrester等[9]2014	行开腹结肠切除术或腹腔镜结肠切除术的患者.	47(13/16/18)	术后第1天上午或拔除胃管后开始, 咀嚼次数与给药次数一致	1, 3, 5, 9	术后咀嚼口香糖在减少术后肠梗阻, 住院时间和并发症方较术后常规护理并没有显著优势
van den Heijkant等[18]2015	行部分结直肠切除术的患者	120(58/62)	术前及术后3 h开始, 咀嚼次数和时长没有统一	1, 2, 5, 10, 11	术后咀嚼口香糖简单安全, 可显著减少术后肠梗阻和系统炎症因子及并发症
Hirayama等[10]2006	结直肠癌行开腹切除术的患者	24(10/14)	3次/d, 30 min/次	1, 2, 6, 8	术后咀嚼口香糖简单有效, 可改善患者的术后转归
Hwang等[11]2013	行腹腔镜结直肠切除术的患者	132(65/67)	术后第1天开始, 3次/d, 20-30 min/次, 直至正常进食	1,5	术后咀嚼口香糖是一种简单有效的方法, 可减少术后住院时间
Kobayashi等[12]2015	行左侧直结肠癌手术的患者	43(21/22)	3次/d, >5 min/次, 直至正常进食	1, 3, 4, 5	术后咀嚼口香糖可改变生长素和胃泌素水平, 但是对肠道功能并没有显著作用
Lim等[13]2013	行结直肠切除术的患者	157(77/80)	3次/d(8 AM, 12 PM, 4 PM, 8 PM), 20 min/次	1, 3, 5, 6, 7, 8 9, 10, 13	术后咀嚼口香糖相对安全, 但是对术后尽早进食患者的肠道功能恢复并无作用
Matros等[14]2006	结直肠癌后行部分结直肠切除术的患者	66(22/23/21)	3次/d(9 AM, 4 PM, 8 PM), 45 min/次	1, 3, 5	术后咀嚼口香糖安全可行, 但未能改善术后肠梗阻状态
McCormick等[15]2005	行选择性结肠切除术的患者	88(53/35)	4次/d, 15 min/次	1, 3, 5	术后咀嚼口香糖经济有效, 可促进肠道功能恢复, 减少医疗费用
Quah等[16]2006	左侧结直肠癌后行开腹切除的患者	38(19/19)	术后第1天上午开始, 3次/d, >5 min/次, 直至可正常进食	1, 2, 5, 12	术后咀嚼口香糖并不能减少术后肠梗阻发生和缩短住院时间
Schuster等[28]2006	行开腹选择性乙状结肠切除术的患者	34(17/17)	3次/d, 1 h/次, 直至出院	1, 3, 5	术后咀嚼口香糖可刺激肠道运动, 加快肠道功能恢复
Topcu等[17]2016	行开腹结直肠切除术的患者	60(30/30)	术后第1天上午开始, 3次/d, 15 min/次, 直至出院	1, 2, 5, 9	术后咀嚼口香糖是一种简单有效的干预方式, 可减少术后肠梗阻
Zaghiyan等[19]2013	行大部分结直肠切除术的患者	114(54/60)	术后第1天开始, 3次/d, 45 min/次, 直至术后第7天	1, 3, 5, 6, 9	术后咀嚼口香糖较不咀嚼并无显著益处
曹瑞金等[20]2008	行结直肠癌根治术的患者	115(58/57)	术后12-24 h开始, 3次/d, 每次至少15 min, 直至排气	1, 7	结直肠癌根治术咀嚼口香糖可促进肠道功能的恢复
凡庆东等[21]2009	行结直肠癌开腹切除术的患者	42(21/21)	3次/d(早中晚各1次), 每次至少30 min, 直至可经口进食	1, 3, 5, 14	咀嚼口香糖可促进术后肠道功恢复, 且简单易行, 值得临床推广

李燕君等[22]2012	行结肠癌根治术的患者	73(38/35)	术后8 h开始, 15-20 min/次, 直至首次排气	1, 3, 4, 5	术后早期咀嚼口香糖可帮助胃肠道功能的恢复
田敏等[23]2013	直肠癌行保留肛门术的患者	100(50/50)	术后2-4 h开始, 4-5次/d, 15-20 min/次, 直至首次排气	1, 2, 7	咀嚼口香糖有助于直肠癌患者手术后胃肠功能的恢复
王少渊等[24]2011	直肠癌后行根治术或姑息手术的患者	160(80/80)	术后6 h开始, 每4 h 1次(晚上除外), 15 min/次, 直至首次排气	1, 3, 5	直肠癌术后咀嚼口香糖能够促进患者术后胃肠功能的恢复, 减轻术后胃肠道不适, 缩短住院日, 提高生活质量
王小丽等[25]2016	行结直肠癌根治术的患者	167(76/57/34)	术后8 h开始, 3次/d, 15-20 min/次, 直至正常进食	1, 3, 4, 6, 7, 8	早期咀嚼口香糖可促进患者肠道功能恢复, 降低恶心呕吐的发生
章晓霞等[26]2015	结直肠癌术后的患者	104(52/52)	术后意识恢复后1 h开始, 每4 h 1次, 15-20 min/次, 直至术后首次排气	1, 2, 3, 6, 7, 8	术后早期咀嚼口香糖, 可有效促进患者胃肠道功能恢复, 减少并发症发生, 提高预后康复效果
钟紫凤等[27]2009	行直肠癌根治术的患者	180(60/60/60)	术后12 h开始, 3次/d, 5-15 min/次	1,3, 4, 5, 6, 7, 8	直肠癌根治术后增加咀嚼运动能促进胃肠动力的恢复, 方法简单而安全

1: 首次排气时间; 2: 首次排便时间; 3: 术后肠蠕动恢复时间; 4: 血清胃泌素水平; 5: 术后住院时间; 6: 恶心; 7: 腹胀; 8: 呕吐; 9: 首次进食时间; 10: 术后肠梗阻; 11: 可溶性肿瘤坏死因子受体1(TNFRSF1A)和白细胞介素(IL)8水平; 12: 患者口香糖耐受及满意程度; 13: 死亡率; 14: 首次饥饿感时间. GC: 咀嚼口香糖; NCG: 不咀嚼口香糖.

示术后咀嚼口香糖可显著缩短术后首次排气时间.

2.4.2 术后首次排便时间: 纳入的9项研究[7,10,16,17,21-24,26]报道了术后首次排便时间, 结果显示: 各研究间存在异质性(χ^2 = 188.81, P<0.001, I^2 = 96%). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在首次排便时间上的合并[WMD = -0.62, 95%CI: -1.06-(-0.18), 图2B]有统计学意义(P = 0.006), 提示术后咀嚼口香糖可显著缩短术后首次排便时间.

2.4.3 术后肠蠕动恢复时间: 纳入的11项研究[9,12,14,15,19,22,24-28]报道了术后的肠蠕动恢复时间, 结果显示: 各研究间存在异质性(χ^2 = 749.61, P<0.001, I^2 = 99%). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在肠蠕动恢复时间上的合并[WMD = 0.44, 95%CI: -0.72-(-0.16), 图2C]有统计学意义(P = 0.002), 提示术后咀嚼口香糖可显著缩短术后肠蠕动恢复时间.

2.4.4 术后住院时间: 纳入的15项研究[7,9,12,14-19,21,22,24,27,28]报道了术后住院时间, 结果显示: 各研究间存在异质性(χ^2 = 108.79, P<0.001, I^2 = 88%). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后住院时间上的合并[WMD = -1.13, 95%CI: -0.83-(-0.43), 图2D]有统计学意义(P = 0.002), 提示术后咀嚼口香糖可显著缩短术后住院时间.

2.4.5 血清胃泌素水平: 纳入的3项研究[22,25,27]报道了血清中的胃泌素水平, 结果显示: 各研究间存在异质性(χ^2 = 117.38, P<0.001, I^2 = 98%). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在血清胃泌素水平上的合并(WMD = 29.92, 95%CI: 15.65-44.19, 图2E)有统计学意义(P<0.001), 提示术后咀嚼口香糖可显著增加血清中的胃泌素水平.

应用要点 本文的研究内容有较好的实用性, 结果提示结直肠癌术后咀嚼口香糖可促进术后肠道功恢复, 且简单易行, 值得临床推广.

同行评价
本文研究内容有一定的实用性, 可读性较好, 可反映我国的胃肠病学临床研究水平.

表 2 纳入文献方法学质量评价表

纳入研究	随机序列生成	分配隐藏	盲法		不完全数据报告	选择性报告结果	其他偏倚	证据质量
			对研究对象/干预实施者	对结局测量者				
Asao等[7]2002	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
Atkinson等[8]2016	电脑随机序列	是	否	是	无	无	无	A
Forrester等[9]2014	随机数字抽签法	不清楚	否	否	无	无	无	B
van den Heijkant等[18]2015	电脑随机序列	是	否	是	无	无	无	A
Hirayama等[10]2006	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
Hwang等[11]2013	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
Kobayashi等[12]2015	电脑随机序列	不清楚	否	否	无	无	无	B
Lim等[13]2013	电脑随机序列	是	否	是	无	无	无	A
Matros等[14]2006	电脑随机序列	不清楚	否	否	无	无	无	B
McCormick等[15]2005	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
Quah等[16]2006	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
Schuster等[28]2006	随机数字抽签法	不清楚	否	否	无	无	无	B
Topcu等[17]2016	随机抽样设计	不清楚	否	否	无	无	无	B
Zaghiyan等[19]2013	电脑随机序列		否	否	无	无	无	B
曹瑞金等[20]2008	入院时间顺序	不清楚	否	否	无	无	无	B
凡庆东等[21]2009	随机数字表法	不清楚	否	否	无	无	无	B
李燕君等[22]2012	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
田敏等[23]2013	不清楚	不清楚	否	否	无	无	无	B
王少渊等[24]2011	不清楚	是	否	是	无	无	无	A
王小丽等[25]2016	入院时间	不清楚	否	否	无	无	无	B
章晓霞等[26]2015	数字单双号标注法	不清楚	否	否	无	无	无	B
钟紫凤等[27]2009	抽签法	不清楚	否	否	无	无	无	B

2.4.6 术后首次进食时间: 纳入的2项研究[9,17]报道了术后首次进食时间, 结果显示: 各研究间不存在异质性(χ^2 = 0.12, P = 0.73, I^2 = 0%). 采用固定效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后首次进食时间上的合并[WMD = -1.33, 95%CI: -2.19-(-0.48), 图2F]有统计学意义(P = 0.002), 提示术后咀嚼口香糖可显著缩短术后首次进食时间.

2.4.7 术后肠梗阻: 纳入的3项研究[7,24,27]报道了术后肠梗阻情况, 结果显示: 各研究间不存在异质性(χ^2 = 0.65, P = 0.72, I^2 = 0%). 采用固定效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后肠梗阻上的合并(OR = 0.33, 95%CI: 0.14-0.78, 图3A)有统计学意义(P = 0.01), 提示术后咀嚼口香糖可显著减少肠梗阻的发生.

2.4.8 术后恶心: 纳入的5项研究[10,13,24,25,27]报道了术后恶心情况, 结果显示: 各研究间不存在异质性(χ^2 = 3.32, P = 0.51, I^2 = 0%). 采用固定效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后恶心上的合并(OR = 0.90, 95%CI: 0.59-1.39, 图3B)无统计学意义(P = 0.64), 提示术后咀嚼口香糖不能减少恶心的发生.

2.4.9 术后呕吐: 纳入的4项研究[13,24,25,27]报道了术后呕吐情况, 结果显示: 各研究间不存在异质性(χ^2 = 3.32, P = 0.51, I^2 = 0%). 采用固定效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后呕吐上的合并(OR = 0.91, 95%CI: 0.59-1.39, 图3C)无统计学意义(P = 0.66), 提示术后咀嚼口香糖不能减少呕吐的发生.

2.4.10 术后腹胀: 纳入的6项研究[13,20,23-25,27]报道了术后腹胀情况, 结果显示: 各研究间存在异质性(χ^2 = 11.04, P = 0.05, I^2 = 55%). 采用随机效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后腹胀上的合并(OR = 0.62, 95%CI: 0.36-1.06, 图3D)无统计学意义(P = 0.30), 提示术后咀嚼口香糖不能减少腹胀的发生.

2.4.11 术后死亡率: 纳入的4项研究[8,13,17,18]报道了术后死亡率, 结果显示: 各研究间不存在异质性(χ^2 = 1.96, P = 0.58, I^2 = 0%). 采用固定

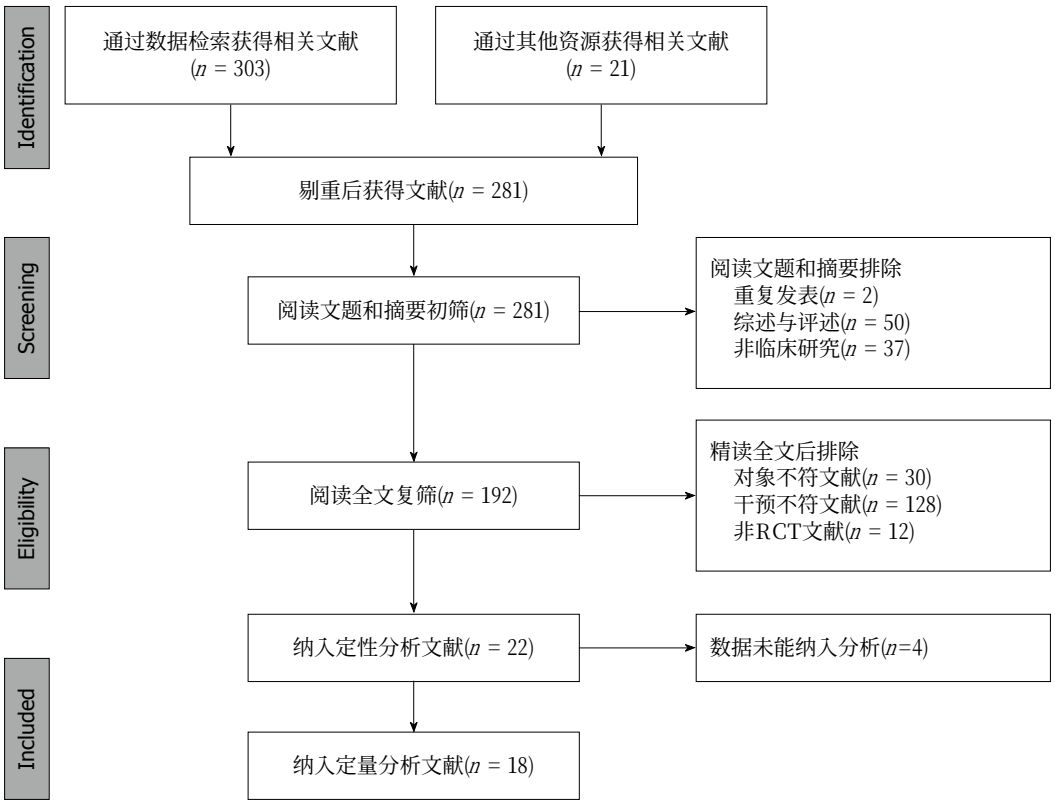


图 1　文献检索、筛选流程图.

效应模型进行合并效应量的估计, 结果表明各研究中在术后死亡率上的合并(OR = 2.25, 95%CI: 0.63-8.09, 图3E)无统计学意义(P = 0.21), 提示术后咀嚼口香糖不能降低术后的死亡率.

2.4.12 发表偏倚: 以往研究表明, 当纳入合成分析的研究数量≥10 h, 倒漏斗图有较好的检测发表偏倚效能. 因此, 本研究仅在术后首次排气时间、肠蠕动恢复时间和住院时长上进行发表偏倚检验. 以MD值为横坐标, SE(logMD)为纵坐标绘制倒漏斗图, 倒漏斗图(图4)显示: 在术后首次排气时间(图4A)、肠蠕动恢复时间(图4B)和住院时长(图4C)上各散点分布呈现较好的对称性, 散点相对均匀, 提示各组纳入的研究无明显的发表偏倚.

2.4.13 敏感性分析: 当剔除某个研究的数据时相应的OR值和WMD并没有发生有意义的变化, 提示整体效应量具有一定的稳定性. 我们对各组研究进行了敏感性分析以确定其对合并效应量的影响, 值得注意的是, 在术后首次进食时间上, 因纳入研究较少, 且Topcu等[17]的研究数据比重较大, 当剔除这一研究数据时, 结果提示术后咀嚼口香糖并不能缩短首次进食时间; 而在术后肠梗阻上, 王少渊等[24]的研究数据比重较大, 当剔除这一研究数据时, 术后咀嚼口香糖减少肠梗阻的发生上变得无差异, 提示对该结果应慎重分析. 其他各组敏感性分析均表明良好的稳定性

3 讨论

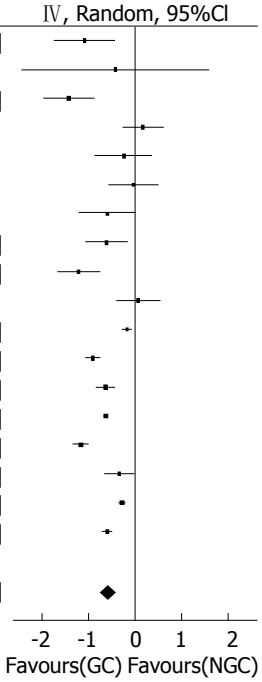
本研究纳入的22个RCTs数据合成结果表明, 结直肠癌术后早期咀嚼口香糖对肠道功能具有一定的改善作用, 可显著缩短术后首次排气、排便、肠蠕动恢复、进食时间, 减少术后住院时间和肠梗阻的发生, 增加血清胃泌素水平, 但对减少术后腹胀、恶心、呕吐和死亡率并无显著作用, 这一结果与以往Meta分析[29-31]类似.

以往研究[32]表明, 在腹部手术后12-24 h肠蠕动可完全消失, 而小肠需要24 h、结肠需要3-5 d来恢复肠蠕动. 术后常发生暂时性的肠麻痹, 其具体机制尚未完全明确, 可能与术中神经反射过度抑制和阿片类麻醉药物的使用、术后肠道电生理紊乱、肠道过度充血水肿及炎症因子的释放有关[33]. 目前认为促进术后肠道功能的恢复需要多模式的集束化护理, 包括术前做好肠道准备, 术中减少阿片类麻醉药物

A

Study or Subgroup	GC Mean	GC SD	GC Total	NGC Events	NGC SD	NGC Total	Weight %	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Asao等[7]2002	2.10	0.50	10	3.20	0.90	9	3.6	-1.10[-1.76, -0.44]
Forrester等[9]2014	2.99	3.27	13	3.42	2.18	18	0.6	-0.43[-2.47, 1.61]
Hirayama等[10]2006	2.31	0.63	10	3.75	0.75	14	4.3	-1.44[-1.99, -0.89]
Kobayashi等[12]2015	2.21	0.06	21	2.04	1.08	22	5.1	0.17[-0.28, 0.62]
Matros等[14]2006	2.75	0.92	22	3.00	1.18	21	3.8	-0.25[-0.88, 0.38]
McCormick等[15]2005	2.55	1.05	53	2.60	1.45	35	4.3	-0.05[-0.61, 0.51]
Quah等[16]2006	2.10	1.00	19	2.70	1.00	19	3.8	-0.60[-1.24, 0.04]
Schuster等[28]2006	2.73	0.62	17	3.34	0.80	17	4.9	-0.61[-1.09, -0.13]
Topcu等[17]2016	2.13	0.82	30	3.36	1.08	30	4.8	-1.23[-1.72, -0.74]
Zaghiyan等[19]2013	2.03	1.39	54	1.96	1.23	60	4.9	0.07[-0.41, 0.55]
凡庆东等[21]2009	3.18	0.18	21	3.36	0.23	21	7.8	-0.18[-0.30, -0.06]
曹瑞金等[20]2008	2.37	0.41	58	3.28	0.47	57	7.6	-0.91[-1.07, -0.75]
李燕君等[22]2012	0.89	0.43	38	1.53	0.47	35	7.2	-0.64[-0.85, -0.43]
王小丽等[25]2016	0.64	0.13	76	1.28	0.20	34	8.0	-0.64[-0.71, -0.57]
王少渊等[24]2011	2.10	0.57	78	3.28	0.58	77	7.4	-1.18[-1.36, -1.00]
田敏等[23]2013	2.61	0.53	50	2.95	0.81	50	6.3	-0.34[-0.66, -0.02]
章晓霞等[26]2015	0.79	0.19	52	1.08	0.21	52	8.0	-0.29[-0.37, -0.21]
钟紫凤等[27]2009	2.82	0.36	60	3.42	0.32	60	7.8	-0.60[-0.72, -0.45]
Total(95%CI)			682			631	100.0	-0.57[-0.74, -0.41]

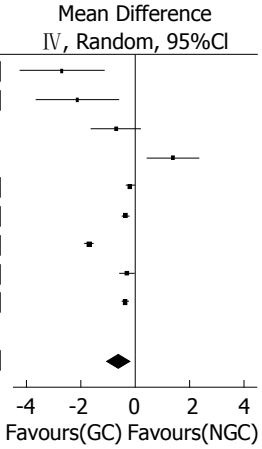
Heterogeneity: Tau^2 = 0.09; χ^2 = 190.65, *df* = 17(*P*<0.00001); I^2 = 91%
Test for overall effect: *Z* = 6.70(*P*<0.00001)



B

Study or Subgroup	GC Mean	GC SD	GC Total	NGC Events	NGC SD	NGC Total	Weight %	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Asao等[7]2002	3.10	1.10	10	5.80	2.20	9	5.0	-2.70[-4.29, -1.11]
Hirayama等[10]2006	3.52	1.58	10	5.67	2.37	14	5.1	-2.15[-3.73, -0.57]
Quah等[16]2006	3.20	1.50	19	3.90	1.50	19	8.8	-0.70[-1.65, 0.25]
Topcu等[17]2016	5.77	1.84	30	4.39	2.06	30	8.5	1.38[0.39, 2.37]
凡庆东等[21]2009	3.37	0.24	21	3.56	0.33	21	14.6	-0.19[-0.36, -0.02]
李燕君等[22]2012	2.02	0.39	38	2.39	0.27	35	14.7	-0.37[-0.52, -0.22]
王少渊等[24]2011	3.19	0.62	78	4.91	0.62	77	14.5	-1.72[-1.92, -1.52]
田敏等[23]2013	3.51	0.59	50	3.82	0.81	50	14.1	-0.31[-0.59, -0.03]
章晓霞等[26]2015	1.18	0.30	52	1.56	0.32	52	14.8	-0.38[-0.50, -0.26]
Total(95%CI)			308			307	100.0	-0.62[-1.06, -0.18]

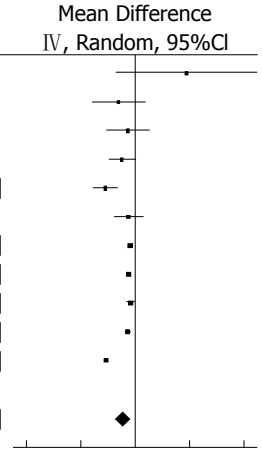
Heterogeneity: Tau^2 = 0.33; χ^2 = 188.81, *df* = 8(*P*<0.00001); I^2 = 95%
Test for overall effect: *Z* = 2.77(*P* = 0.006)



C

Study or Subgroup	GC Mean	GC SD	GC Total	NGC Events	NGC SD	NGC Total	Weight %	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Forrester等[9]2014	5.21	4.62	13	3.33	1.52	18	1.1	1.88[-0.73, 4.49]
Kobayashi等[12]2015	3.92	1.83	21	4.54	1.46	22	4.9	-0.62[-1.61, 0.37]
Matros等[14]2006	3.58	1.25	22	3.66	1.50	21	6.0	-0.28[-1.11, 0.55]
McCormick等[15]2005	3.10	1.05	53	3.60	1.35	35	8.7	-0.50[-1.03, 0.03]
Schuster等[28]2006	2.63	0.23	17	3.73	1.00	17	9.1	-1.10[-1.59, -0.61]
Zaghiyan等[19]2013	2.37	1.56	54	2.63	1.57	60	8.2	-0.26[-0.84, 0.32]
李燕君等[22]2012	0.39	0.09	38	0.60	0.18	35	12.5	-0.21[-0.28, -0.14]
王小丽等[25]2016	0.18	0.03	76	0.44	0.03	34	12.6	-0.26[-0.27, -0.25]
王少渊等[24]2011	1.39	0.48	78	1357	0.59	77	12.0	-0.18[-0.35, -0.01]
章晓霞等[26]2015	1.26	0.26	52	1.54	0.37	52	12.3	-0.28[-0.40, -0.16]
钟紫凤等[27]2009	1.73	0.17	60	2.82	0.16	60	12.5	-1.09[-1.15, -1.03]
Total(95%CI)			484			431	100.0	-0.44[-1.15, -0.16]

Heterogeneity: Tau^2 = 0.16; χ^2 = 749.61, *df* = 10(*P*<0.00001); I^2 = 99%
Test for overall effect: *Z* = 3.11(*P* = 0.002)



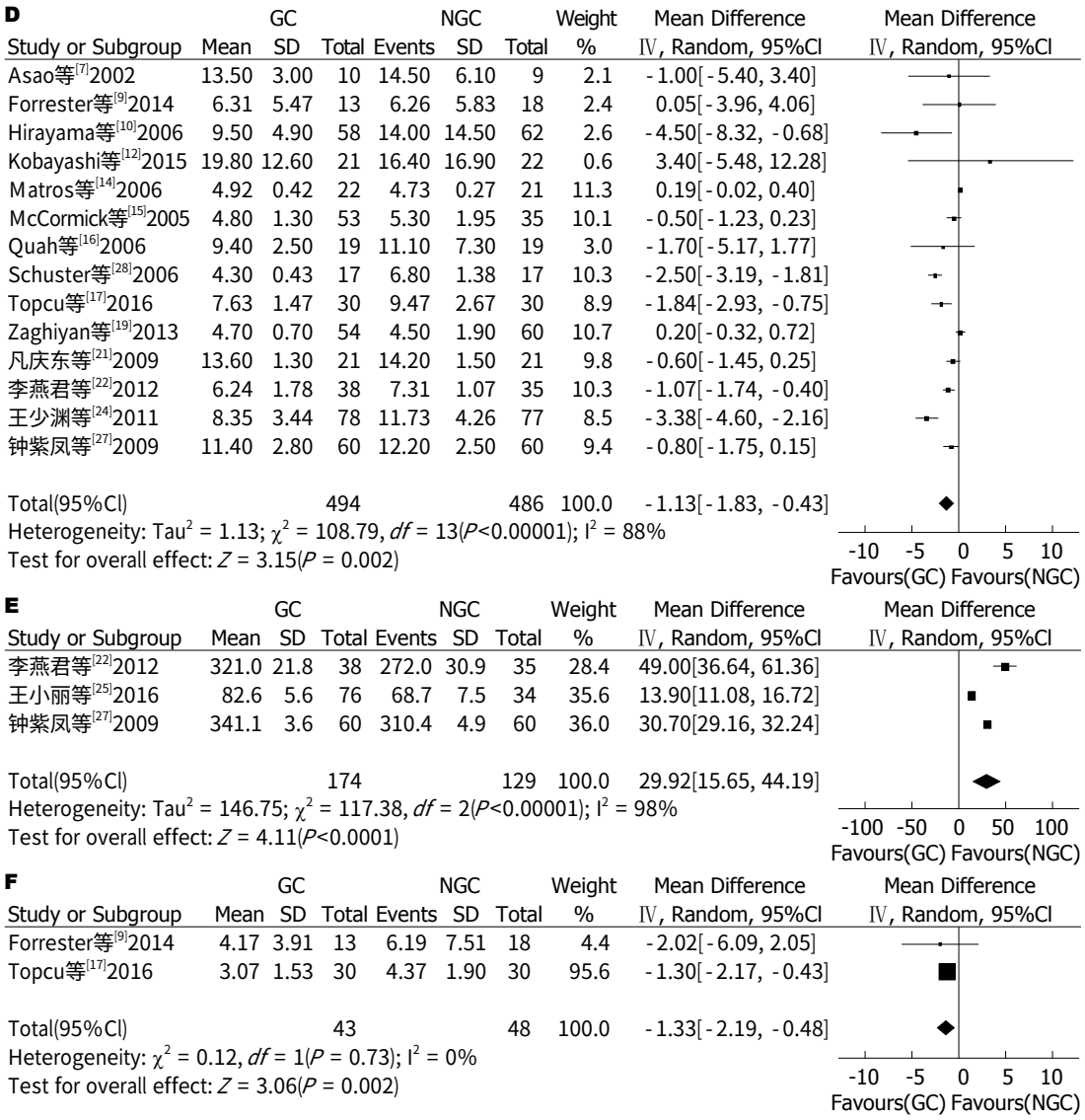


图 2 纳入研究森林图一. A: 首次排气时间(d); B: 首次排便时间(d); C: 术后肠蠕动回复时间(d); D: 术后住院时间(d); E: 血清胃泌素(ng/L); F: 术后首次进食时间(d). GC: 咀嚼口香糖; NCG: 不咀嚼口香糖.

的使用, 采用硬膜外麻醉, 术后及早进食, 早期活动等[34,35]. 术后假饲如咀嚼口香糖模拟进食动作, 刺激头-迷走神经反射, 促进胃肠运动, 同时可提高血液中胃泌素、胰腺多肽和神经降压素的水平, 促进乙酰胆碱的释放, 减少炎症因子的作用[5,36]. 本研究证实了术后咀嚼口香糖可促进术后排气排便、肠蠕动, 缩短术后首次进食时间和住院时间, 进一步表明假饲的作用效果.

值得注意的是, 尽管本研究结果提示术后早期咀嚼口香糖可以促进肠道功能的恢复, 但在减少术后并发症上作用有限. 数据表明口香糖干预可以显著减少术后肠梗阻的发生, 但王少渊等[24]的数据比重过大, 存在一定的偏倚, 而在减少恶心、呕吐、腹胀和死亡率等上均没有统计学意义, 这与杨雪梅等[37]、王枭杰等[38]的Meta分析结果一致, 考虑咀嚼口香糖的作用有限, 对肠道功能有一定的促进作用, 却不足以减少并发症的发生, 亦可能与咀嚼口香糖本身可引起恶心呕吐有关[39].

本研究存在一定的不足和局限性. 首先, 尽管本研究纳入的RCTs较多, 但纳入研究的手术类型和方式不同, 同时口香糖干预方案不一, 存在较大的混杂因素, 由于纳入数据有限未做亚组分析; 其次, 纳入研究的盲法普遍不足, 存在一定偏倚, 该干预性研究可能难以对受试者和实施者施盲, 但分配隐藏和测量者盲法是可行的, 未来的RCTs应在设计上作进一步完善;

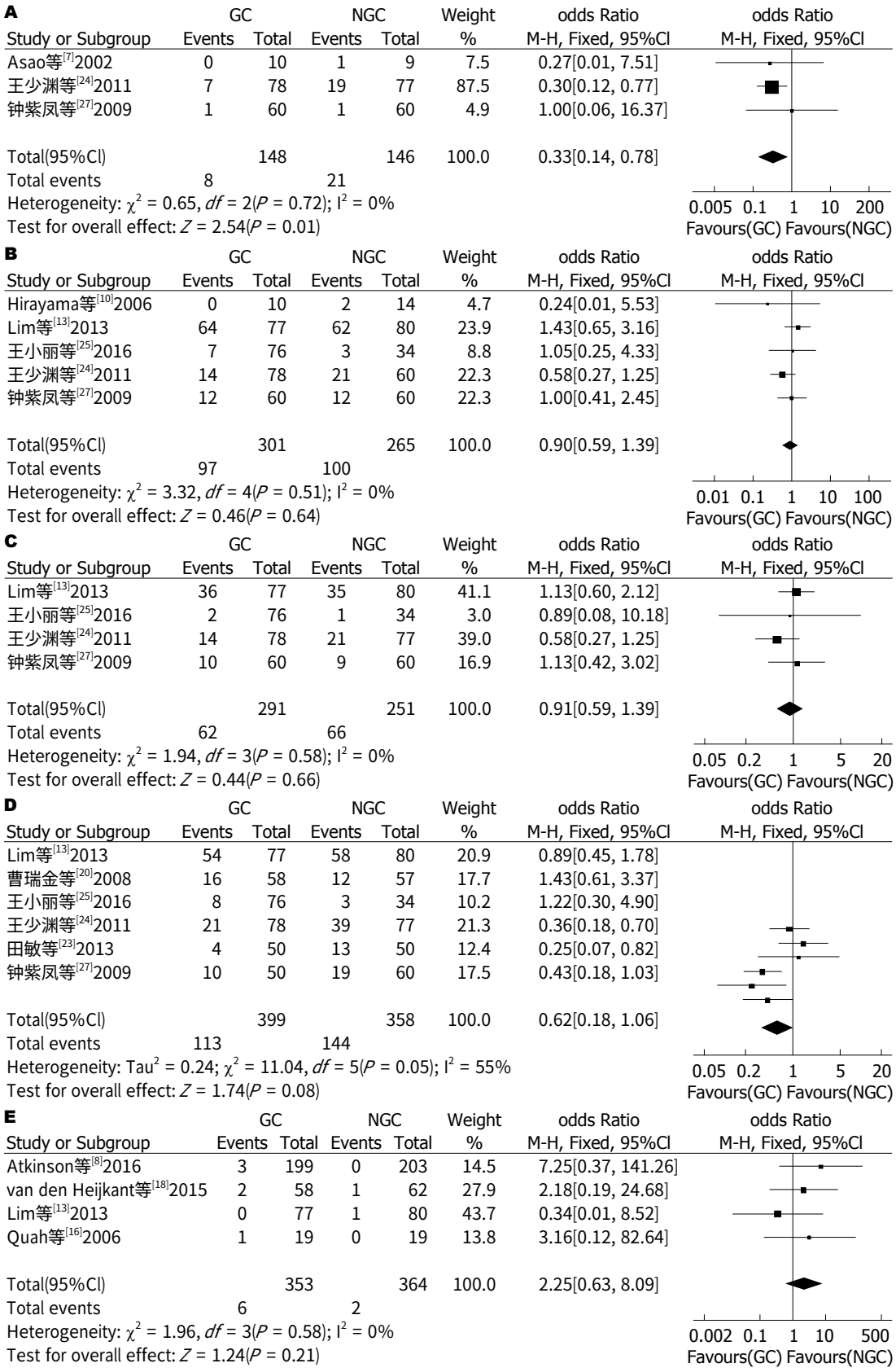


图 3 纳入研究森林图二. A: 术后肠梗阻;3 B: 术后恶心; C: 术后呕吐; D: 术后腹胀; E: 术后死亡率. GC: 咀嚼口香糖; NCG: 不咀嚼口香糖.

此外, 考虑纳入的国内研究质量偏低, 且全部为阳性结果, 可能存在发表偏倚, 对该结果应慎重对待.

总之, 本研究表明结直肠癌术后早期咀嚼

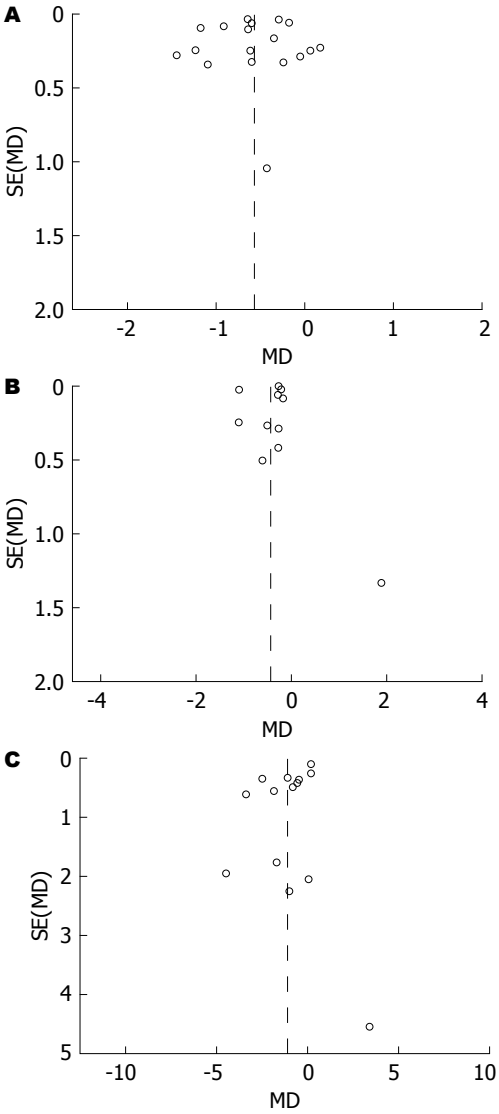


图 4　纳入研究倒漏斗图. A: 术后首次通气时间; B: 术后肠蠕动恢复时间; C: 术后住院时间.

口香糖可促进肠道功能的恢复, 但对减少并发症的发生作用有限. 但是, 口香糖的角色作用尚需临床大样本、多中心的RCTs支持, 未来研究应加强盲法设计和研究质量, 为制订术后肠道护理临床实践指南提供证据支持.

4　参考文献

1　李道娟, 李倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势. 肿瘤防治研究 2015; 42: 305-311

2　Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, van de Velde CJ, Watanabe T. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15065 [PMID: 27189416 DOI: 10.1038/nrdp.2015.65]

3　马向涛. 接诊医院与医师手术量差异对结直肠癌患者并发症与预后的影响. 医学与哲学 2013; 34: 86-89

4　Stewart BT, Woods RJ, Collopy BT, Fink RJ, Mackay JR, Keck JO. Early feeding after elective open colorectal resections: a prospective randomized trial. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 125-128 [PMID: 9494004 DOI: 10.1111/j.1445-2197.1998.tb04721.x]

5　Lunding JA, Nordström LM, Haukelid AO, Gilja OH, Berstad A, Hausken T. Vagal activation by sham feeding improves gastric motility in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 618-624 [PMID: 18248581 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01076.x]

6　Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: Http: //www.cochrane-handbook.org.

7　Asao T, Kuwano H, Nakamura J, Morinaga N, Hirayama I, Ide M. Gum chewing enhances early recovery from postoperative ileus after laparoscopic colectomy. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 30-32 [PMID: 12113542 DOI: 10.1016/S1072-7515(02)01179-1]

8　Atkinson C, Penfold CM, Ness AR, Longman RJ, Thomas SJ, Hollingworth W, Kandiyali R, Leary SD, Lewis SJ. Randomized clinical trial of postoperative chewing gum versus standard care after colorectal resection. *Br J Surg* 2016; 103: 962-970 [PMID: 27146793 DOI: 10.1002/bjs.10194]

9　Forrester DA, Doyle-Munoz J, McTigue T, D'Andrea S, Natale-Ryan A. The efficacy of gum chewing in reducing postoperative ileus: a multisite randomized controlled trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2014; 41: 227-232 [PMID: 24621587 DOI: 10.1097/WON.0000000000000019]

10　Hirayama I, Suzuki M, Ide M, Asao T, Kuwano H. Gum-chewing stimulates bowel motility after surgery for colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 206-208 [PMID: 16608025]

11　Hwang DY, Kim HY, Kim JH, Lee IG, Kim JK, Oh ST, Lee YS. Effect of gum chewing on the recovery from laparoscopic colorectal cancer surgery. *Ann Coloproctol* 2013; 29: 248-251 [PMID: 24466540 DOI: 10.3393/ac.2013.29.6.248]

12　Kobayashi T, Masaki T, Kogawa K, Matsuoka H, Sugiyama M. Efficacy of Gum Chewing on Bowel Movement After Open Colectomy for Left-Sided Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 1058-1063 [PMID: 26445178 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000452]

13　Lim P, Morris OJ, Nolan G, Moore S, Draganic B, Smith SR. Sham feeding with chewing gum after elective colorectal resectional surgery: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2013; 257: 1016-1024 [PMID: 23470575 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318286504a]

14　Matros E, Rocha F, Zinner M, Wang J, Ashley S, Breen E, Soybel D, Shoji B, Burgess A, Bleday R, Kuntz R, Whang E. Does gum chewing ameliorate postoperative ileus? Results of a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 773-778 [PMID: 16648017 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.02.009]

15　McCormick JT, Garvin R, Caushaj P, Simmang C, Gregorcyk S, Huber P, Odom C, Downs M, Read T, Papaconstantinou H. The effects of gum-chewing on bowel function and hospital stay after laparoscopic vs open colectomy: a multi-institution prospective randomized trial. *J Am Coll Surg* 2005; 201: S66-73 [DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.06.152]

16　Quah HM, Samad A, Neathey AJ, Hay DJ, Maw

A. Does gum chewing reduce postoperative ileus following open colectomy for left-sided colon and rectal cancer? A prospective randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2006; 8: 64-70 [PMID: 16519641 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00884.x]
17 Topcu SY, Oztekin SD. Effect of gum chewing on reducing postoperative ileus and recovery after colorectal surgery: A randomised controlled trial. *Complement Ther Clin Pract* 2016; 23: 21-25 [PMID: 27157953 DOI: 10.1016/j.ctcp.2016.02.001]
18 van den Heijkant TC, Costes LM, van der Lee DG, Aerts B, Osinga-de Jong M, Rutten HR, Hulsewé KW, de Jonge WJ, Buurman WA, Luyer MD. Randomized clinical trial of the effect of gum chewing on postoperative ileus and inflammation in colorectal surgery. *Br J Surg* 2015; 102: 202-211 [PMID: 25524125 DOI: 10.1002/bjs.9691]
19 Zaghiyan K, Felder S, Ovsepyan G, Murrell Z, Sokol T, Moore B, Fleshner P. A prospective randomized controlled trial of sugared chewing gum on gastrointestinal recovery after major colorectal surgery in patients managed with early enteral feeding. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 328-335 [PMID: 23392147 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827e4971]
20 曹瑞金, 谌永毅, 陈慧, 朱小姝, 康忠诚. 大肠癌患者术后咀嚼口香糖对肠道功能的影响. 当代护士 2008; 32: 45-46
21 凡庆东, 耿协强, 陈辉, 喻俊彪, 胡梦兰. 咀嚼口香糖对结直肠癌根治术患者术后肠动力恢复的影响. 西南国防医药 2009; 19: 40-41
22 李燕君. 术后早期咀嚼口香糖对结肠癌患者胃肠功能的影响. 中外健康文摘 2012; 9: 2
23 田敏. 咀嚼口香糖对直肠癌患者手术后胃肠功能恢复的作用. 现代临床护理 2013; 12: 69-71
24 王少渊, 侯英奎, 董世平, 刘别影, 张凯. 直肠癌术后咀嚼口香糖促进胃肠康复的随机对照研究. 四川医学 2011; 32: 1956-1958
25 王小丽, 倪金鑫. 结直肠癌患者术后咀嚼口香糖对早期恢复肠功能的护理研究. 齐齐哈尔医学院学报 2016; 37: 674-675
26 章晓霞, 彭锋, 袁小娟. 术后早期咀嚼口香糖对结直肠癌术后胃肠道功能恢复的影响. 护理实践与研究 2015; 12: 45-46
27 钟紫凤, 叶锋, 林建江. 咀嚼运动促进直肠癌根治术后胃肠动力的研究. 中华胃肠外科杂志 2009; 12: 632-633
28 Schuster R, Grewal N, Greaney GC, Waxman K. Gum chewing reduces ileus after elective open sigmoid colectomy. *Arch Surg* 2006; 141: 174-176 [PMID: 16490895 DOI: 10.1001/archsurg.141.2.174]
29 de Castro SM, van den Esschert JW, van Heek NT, Dalhuisen S, Koelemay MJ, Busch OR, Gouma DJ. A systematic review of the efficacy of gum chewing for the amelioration of postoperative ileus. *Dig Surg* 2008; 25: 39-45 [PMID: 18292660 DOI: 10.1159/000117822]
30 Ho YM, Smith SR, Pockney P, Lim P, Attia J. A meta-analysis on the effect of sham feeding following colectomy: should gum chewing be included in enhanced recovery after surgery protocols? *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 115-126 [PMID: 24316955 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a665be]
31 Li S, Liu Y, Peng Q, Xie L, Wang J, Qin X. Chewing gum reduces postoperative ileus following abdominal surgery: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1122-1132 [PMID: 23551339 DOI: 10.1111/jgh.12206]
32 Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Armstrong CA, Lobo DN. Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr* 2015; 34: 367-376 [PMID: 25819420 DOI: 10.1016/j.clnu.2015.01.016]
33 Wehner S, Vilz TO, Stoffels B, Kalff JC. Immune mediators of postoperative ileus. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 591-601 [PMID: 22382699 DOI: 10.1007/s00423-012-0915-y]
34 Kisialeuski M, Pędziwiatr M, Matłok M, Major P, Migaczewski M, Kołodziej D, Zub-Pokrowiecka A, Pisarska M, Budzyński P, Budzyński A. Enhanced recovery after colorectal surgery in elderly patients. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2015; 10: 30-36 [PMID: 25960790 DOI: 10.5114/wiitm.2015.48697]
35 Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D. Guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014; 33: 370-384 [PMID: 24854967 DOI: 10.1016/j.annfar.2014.03.007]
36 Su'a BU, Hill AG. Perioperative use of chewing gum affects the inflammatory response and reduces postoperative ileus following major colorectal surgery. *Evid Based Med* 2015; 20: 185-186 [PMID: 26324458 DOI: 10.1136/ebmed-2015-110190]
37 杨雪梅, 张正馨, 谭小义, 杨爱玲, 田金徽. 术后早期咀嚼口香糖对结直肠癌术后胃肠道功能恢复效果的Meta分析. 中国循证医学杂志 2015; 15: 542-550
38 王枭杰, 池畔. 咀嚼口香糖促进结直肠疾病术后肠道功能恢复效果的Meta分析. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1078-1985
39 Crainic C, Erickson K, Gardner J, Haberman S, Patten P, Thomas P, Hays V. Comparison of methods to facilitate postoperative bowel function. *Medsurg Nurs* 2009; 18: 235-238 [PMID: 20552850]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.159

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 159-165
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

人肝癌细胞株的特性及其实验应用

农宜熙, 黄俊玲, 黄赞松, 周喜汉

农宜熙, 黄俊玲, 黄赞松, 周喜汉, 右江民族医学院消化疾病研究所 附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

农宜熙, 在读硕士, 主要从事肝癌基础与临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, Nos. 桂财教2014GXNSFAA118143, 桂科自0542119; 广西高校优秀人才基金资助项目, No. 桂教人20077029; 广西卫生厅课题基金重点基金资助项目, No. 桂卫重200887; 广西高校桂西地区高发病防治研究重点实验室开放课题, No. kfkt2016009.

作者贡献分布: 本文由黄赞松提出选题和研究构思、指导论文写作、提供研究经费、审读修改论文及审校; 农宜熙负责撰写文章初稿与修改补充资料; 黄俊玲参与文献查找和整理资料; 周喜汉指导论文写作、审校部分内容.

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市右江区城乡路98号, 右江民族医学院消化疾病研究所, 附属医院消化内科. 1019846481@qq.com
电话: 0776-2846532

收稿日期: 2016-10-10
修回日期: 2016-11-07
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2017-01-18

Characteristics and experimental applications of human hepatocellular carcinoma cell lines

Yi-Xi Nong, Jun-Ling Huang, Zan-Song Huang, Xi-Han Zhou

Yi-Xi Nong, Jun-Ling Huang, Zan-Song Huang, Xi-Han Zhou, Institute of Digestive Diseases, Youjiang Medical University for Nationalities; Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nos. 2014GXNSFAA118143 and 0542119; the Higher Talents Funded Projects of Guangxi, No. 20077029; the Key Project of Foundation of Health Department of Guangxi, No. 200887; Open Project of Guangxi College and University Key Laboratory of Guixi-Area High-Incidence Diseases for the Research of the Prevention and Treatment, No. kfkt2016009.

Correspondence to: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Institute of Digestive Diseases, Youjiang Medical University for Nationalities; Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Youjiang District, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2016-10-10
Revised: 2016-11-07
Accepted: 2016-11-14
Published online: 2017-01-18

Abstract

At present, primary hepatocellular carcinoma (HCC), a malignant tumor with a high incidence rate in China, is associated with a high mortality rate as well as a treatment dilemma. The research on HCC is always a hot topic. However, due to ethical considerations, research on HCC cannot directly be done in humans. The establishment of human HCC cell line model has overcome this obstacle. Derived from the tissue of human HCC, HCC cell lines have a complete set of human genes and relatively stable passages. This paper introduces the origins and characteristics of cell lines commonly used in experiments, such as SMMC7721, Bel-7402, MHCC97, HepG2, Hep3B, Huh-7, and PLC/PRF/5, as well as their roles and applications in HCC research.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Human hepatocellular carcinoma cell line; Primary hepatocellular carcinoma; Characteristic; Experiment application

背景资料
原发性肝癌是我国高发的恶性肿瘤, 死亡率高, 治疗困难, 对其研究一直是热点. 然而, 考虑到人道主义精神, 肝癌相关研究无法直接在人体上进行. 人肝癌细胞株的建立解决了这一难题, 因其来源于人肝癌患者组织, 具有一套完整的人体遗传基因, 故具有与原肝癌细胞相似的特性, 且传代过程中未发生生物学改变, 特性稳定, 无限传代的特点, 传代较稳定, 是目前研究肝癌较为理想的实验对象. 所以, 在开展基础实验研究前对人肝癌细胞株进行深入的了解具有实用意义.

同行评议者
范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 刘起胜, 副教授, 湖南中医药高等专科学校基础医学部微免病理教研室; 朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科

研发前沿
人肝癌细胞株是肿瘤基础研究的对象, 然而如何选择理想的细胞株时常困扰着广大实验者, 故掌握常见的实验相关人肝癌细胞株的生物学特性、特点、优势变得极其重要.

Nong YX, Huang JL, Huang ZS, Zhou XH. Characteristics and experimental applications of human hepatocellular carcinoma cell lines. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 159-165 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/159.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.159

摘要
当前, 原发性肝癌是我国高发的恶性肿瘤, 死亡率高, 治疗困难, 对其研究一直是热点. 然而, 考虑到人道主义精神, 肝癌相关研究无法直接在人体上进行. 人肝癌细胞株模型的建立打破了这一瓶颈, 其来源于人肝癌患者组织, 具有一套完整的人体遗传基因, 传代较稳定, 是合适的实验对象. 本文介绍了目前实验中常用的人肝癌细胞株SMMC7721、Bel-7402、MHCC97、HepG2、Hep3B、Huh-7、PLC/PRF/5的来源、特性, 与肝癌细胞株的优势、作用、实验应用, 希望能有助于该领域的研究.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 人肝癌细胞株; 原发性肝癌; 特性; 实验应用

核心提要: 本文较系统地介绍了实验室中常用的人肝癌细胞株的生物学特性、特点、优势及实验应用, 为肝癌的基础实验研究及临床研究提供参考, 对涉及肝脏疾病的生命科学研究有很好的参考和指导作用, 特别是对于初进实验室的硕士生有很好的帮助.

农宜熙, 黄俊玲, 黄赞松, 周喜汉. 人肝癌细胞株的特性及其实验应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 159-165 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/159.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.159

0 引言
肝癌细胞株是通过克隆培养法或通过筛选培养法从肝癌病理组织中分离出单细胞后, 由单个细胞不断分裂增殖形成的细胞群, 具有与原代组织极为相似的特性和人体完整的遗传基因, 并能稳定传代. 人肝癌细胞株因其分离来源的亲本患者不同故名称各异, 所以根据它的来源不同而命名的细胞株称为人肝癌细胞系. 自上世纪50年代末世界上第1例大鼠肝癌细胞系建立[1], 迄今国内外已成功培育上百株肝癌细胞系[2]. 我国第1例人体肝癌细胞系于1960年代建立[3-7], 随后不断建成一系列具有不同特性的细胞系. 这些肝癌细胞系已在肝癌疾病相关的病因、发生机制、诊断、治疗、药物筛查、动物实验等方面的医学研究中被广泛应用. 因肝癌细胞株具有与原肝癌细胞相似的特性, 即传代过程中未发生生物学改变、特性稳定、无限传代的特点, 为肝癌的研究提供较为理想的体外模型, 成为肝癌疾病研究中除动物实验外的又一宠儿. 然而, 关于各细胞系特点归纳总结的文章很少. 我们通过复习国内外文献资料, 对国内较为常用的几株人肝癌细胞系的特性、优势及其在实验中的应用进行整理, 为肿瘤学者实验研究提供参考.

1 人肝癌细胞系的来源及特性
王勇姿等[3]在其文献中总结出了三种肝癌细胞系: 化学诱导肝癌细胞系、土拨鼠肝癌细胞系和人肝癌细胞系. 但就三者相较, 人肝癌细胞系也可作为化学诱变剂诱发肝癌的实验对象, 它的研究结果比用动物肝癌细胞系作为材料的研究结果与人体内肝癌环境更接近, 更能反映人体内肝癌的信息. 故对目前常见人肝癌细胞系SMMC-7721、Bel-7402、MHCC97、HepG2、Hep3B、Huh-7 and PLC/PRF/5进行整理介绍.

1.1 SMMC-7721人肝癌细胞株 SMMC-7721细胞系是由我国第二军医大学董荣春等[4]于1977年建立, 材料取自一名50岁男性原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的手术切除标本进行体外培养而得. 其生物学特性如下: 细胞系生长较迅速稳定, 在原代细胞开始传代阶段增殖缓慢, 以后趋于稳定而迅速生长; 细胞形态为上皮样; 贴壁生长; 细胞的亚微结构形态符合癌细胞的一般特征; 甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)免疫荧光染色呈阳性; LDH同工酶谱的变化与肝癌细胞的一般特征一致; 免疫缺陷小鼠体内可成瘤率高, 动物异种后瘤结节经病理切片检查, 其组织形态和原手术切除标本类似.

1.2 Bel-7402人肝癌细胞株 Bel-7402是由我国陈瑞铭于1974年建立[5,6], 来源于一位53岁男性肝癌患者的手术切除标本, 属于HCC. 生物学特性如下: 细胞增长迅速而恒定, 6-7 d可传代1次; 细胞形态以多边形上皮样占绝大多数; 贴壁生长; 细胞染色体中有一大而长的近端着丝

点染色体, 出现频率高, 是本株细胞的标记染色体; AFP免疫荧光反应阳性; LDH、G6PD、TAT等酶代谢及细胞的超微结构基本上保持临床人体肝癌的特性; 异种接种后成瘤率高, 3-4 d可成瘤, 瘤块组织学病理与临床HCC相近.

1.3 MHCC97人肝癌细胞株 该细胞系由上海医科大学中山医院建立, 将一名我国39岁男性HCC患者的肝右叶转移病灶的手术切除标本接种于裸鼠肝内建造出人肝癌裸鼠转移模型(LCI-D20)而得. 已证实, 经过再次分离得到的MHCC97H、MHCC97L及HCCLM3 3种细胞株, 依据它们的转移特点, 虽来源同一父系, 但具有异质性, 即具有不同的转移潜能. MHCC97人肝癌细胞系是田健等[7]在1998年从裸鼠人肝癌转移模型(LCI-D20)体外传代培养获得, 该细胞系符合一般人恶性肿瘤的病理学和遗传学特征, 细胞呈上皮样, 贴壁生长, 血清HBsAg、AFP高表达, 成瘤率高且优先转移的靶器官是肺, 肺转移率100%, 故证实该细胞系为高转移特性的人肝癌细胞系. 2001年, Li等[8,9]从MHCC97细胞系中发现并分离出不同转移潜能的2个细胞系MHCC97-H和MHCC97-L, 前者肺转移率100%, 后者40%; 从生长速度上, 前者细胞倍增时间较后者短; 穿透人工基底膜能力前者较后者大; 前者均较后者活力强、代谢旺. 传代至20代后, 两种形态学特征及生长速度方面均较稳定. 之后又从MHCC97-H裸鼠接种后成功得到更高转移潜能的HCCLM3细胞系, 形态与前两者相似; 贴壁生长; 免疫细胞化学AFB阳性, HBsAg阴性; 异种移植致瘤率100%, 转移率为100%腹壁转移、70%隔膜转移、100%肝内转移、100%肺转移.

1.4 HepG2人肝母细胞瘤 1979年, Aden等[10]和Morris等[11]从阿根廷一名15岁高加索男孩的原发性肝胚细胞瘤中分离出并建立, 该细胞系呈上皮样; 贴壁抱团生长; 生长较快, 传代周期为1-2 d; 低转移; 裸鼠中成瘤率较差; AFP阳性; HBsAg阴性, 然而目前尚未证明该细胞中有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因组; 但通过实验已证实, 该细胞系分化程度较高[12,13], 细胞里代谢酶的生物转化特性较完整, 不需加入外源性活化系统[14-18]. 在药物作用相关研究中代谢酶保持稳定, 不会因传代次数增多而有所改变[19-21], 所含有的生物转化代谢酶与人正常肝实质细胞同源, 因此, 常被用于体外肝细胞代谢或遗传毒性试验方面的理想细胞系. 其中, HepG2.2.15是目前应用较为广泛的细胞株, 它是HepG2的衍生物, 即用2个头尾相连的HBV DNA全基因的重组质粒转染受体细胞HepG2而得, 可在体外无性繁殖, 能够长期稳定的分泌HBsAg、HBeAg和完整的Dane颗粒, 产生大量的复制中间体, 是体外筛选抗HBV药物的良好模型, 并用于抗HBV新药开发的体外研究工具.

1.5 Hep3B人肝癌细胞株 Hep3B由Morris等[11]分离自8岁美国黑人男童的肝癌组织. 细胞形态跟HepG2类似, 呈上皮细胞, 电镜下观察胞浆里面很多粗大的黑颗粒, 同样喜抱团贴壁生长; 其在裸鼠中能致瘤, 但基本不转移. HBV阳性, 这与HepG2不同, 这株细胞整合了完整的*HBV*基因组[22]. 可用于HBV感染后发展致癌相关研究.

1.6 Huh-7人肝癌细胞株 该细胞系由Nakabayshi等[23]于1982年从一名患有肝癌的57岁日本男性肝癌组织标本上培养而得. 该细胞AFP阳性[24], 高度分化, 细胞呈上皮样, 贴壁生长. 特点是HBV阴性, 而具有丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)易感性[25], 故可用于HCV与肝癌的关系的研究. 除了用于研究致癌性, 还用于基因表达的调节机制、新陈代谢及VLDL的分泌等. 此细胞系的特别之处如下: 可用于生产重组蛋白如促红细胞生成素; 在蛋白质生物学方面用于研究在肝细胞内复制的登革病毒; 广泛用于异种移植动物模型.

1.7 PLC/PRF/5人肝癌亚历山大细胞 PLC/PRF/5人肝癌亚历山大细胞由Alexander等[26]于1976年建系, 细胞来自一位患有原发性HCC的莫桑比克男性患者的标本; 为上皮样贴壁生长; AFP阳性[24], 不产生白蛋白; 分泌ad亚型的HBsAg而不产生HBcAg或HBeAg和Dane颗粒, 却可维持HAV的繁殖; 该细胞可能含有全部*HBV*基因组, 同工酶谱及核型与人类同源; 裸鼠异种移植可致瘤. 此细胞系因其产生HBsAg的物理化学和免疫化学特性跟HBV携带者血清中HBsAg相似, 因此, 可被用来研究HBV体外病毒及其与原发性肝癌的关联, 抗HBV疫苗所需的HBsAg颗粒的制备及抗病毒药物的制备等方面[27].

相关报道

肝癌耐药性及肝癌干细胞等研究成为近年来的研究热点. 国内李萍等开展了姜黄素逆转人肝癌耐药细胞株Bel-7402/5-Fu多药耐药性的实验研究, 作者研究团队的王炜等做了苦参素逆转人肝癌细胞株HepG2/ADM多药耐药的作用研究.

创新盘点

本文较系统地介绍了常用人肝癌细胞株的生物学特性、特点、优势及其实验应用, 为肝癌基础研究人员应用人肝癌细胞株的选择提供参考, 对临床研究也有一定指导意义.

2 人肝癌细胞系的优势及作用

目前所建细胞系的细胞形态, 生长特性, 生物功能等大体相似, 虽基因组、基因表达谱、分泌的各细胞因子、免疫逃避的机制、分化程度的高低及耐药机制等存在一定差异. 但仍有其优势, 首先, 在选择实验对象的比较上, 人肝癌细胞系相较于人原代肝细胞, 克服了人原代肝细胞来源困难、实验难控制、存活时间短的局限, 肝癌细胞系为已获得的稳定传代的细胞, 具有来源方便、操作简单、条件可控和可重复等优点, 是用于肝癌疾病相关研究的理想对象. 同样, 相较于在动物实验平台进行肝癌相关的实验, 因动物培养时间及建立目的模型耗时相对较长, 生存条件不易控制, 而肝癌细胞系却有培养时间短, 一般传代周期为2-3 d, 生长环境易控制的特点, 故在肝癌细胞系研究平台上具有用时短, 条件易控的优点.

其次, 肝癌细胞系均选择来源于确诊肝癌患者的病理组织, 具有与肝癌患者体内相似的遗传基因组, 其发生发展机制、功能蛋白表达、病毒复制能力、侵袭转移功能及抗药性等, 具有与人类亲源体极其相近的特点. 故在肝癌细胞株的研究平台上, 通过科学的实验技术, 如单纯细胞培养、基因/病毒转染技术、建立异种移植动物模型、干细胞分离培养和耐药株培养等技术, 人肝癌细胞系适合应用于肝癌各领域的研究.

3 人肝癌细胞系的应用

据人肝癌细胞系的特点, 人肝癌细胞系在生物学特征上有其共性也有其差异性, 研究者通过科学的实验方法运用其特性及优势在肝癌疾病领域上的探索, 主要应用在以下几个方向.

3.1 用于肝癌疾病相关因子的研究 肝癌细胞合成及分泌一些物质, 如蛋白质、酶、免疫因子、基因、糖类、细胞表位(特异性标志物)等. 据报道, 用于该类研究的细胞株未予特殊的人工处理, 直接应用于基础研究, 因此类细胞株在体外培养时, 能维持同体内肝癌细胞合成及分泌各种正常或异常蛋白和特有的酶[28], 且在传代过程中具有稳定性, 并未改变其生物学特性, 故它具有在分泌的产物上与原人体肝癌组织相似的特点, 因此可用于筛选出有潜在价值的肝癌标志物, 提高疾病的诊断和预防水平, 在临床运用上有其重要意义. 遗传分子层面上的研究发现, 肝癌的发生、发展与多基因相互作用有关, 作用机制尚不清楚. 利用人肝癌细胞株研究发现, 肝癌细胞系Hep3B存在*fhit*基因的染色体异常, 随后许荣华等[29]通过体外转染人肝癌细胞Hep3B, 以探究*fhit*基因在人肝癌细胞增殖或凋亡中的作用. 同样, 非编码小分子RNA的出现, 是肿瘤发生机制在基因层面上的扩展, El-Garem等[30]发现微小RNA(microRNA, miRNA)-221可作为HCV后肝癌早期诊断的特异性标志物. 庞新亚等[31,32]在人肝癌细胞株HepG2、Huh-7及MHCC97上, 探讨miRNA-221和miRNA-222在这3株细胞中的表达情况.

3.2 用于肝癌与病毒性肝炎的研究 根据流行病学研究, 我国肝癌的发生与HBV感染密切相关. 近年来, HCV发展成肝癌的发病率亦逐渐升高. 庄辉[33]通过运用人肝癌细胞株研究HBV与原发性肝癌发生发展的关系. 运用肝癌细胞系可连续培养且稳定繁殖的特点体外制备大量肝炎疫苗, 目前国际上公认的可以稳定复制和分泌HBV病毒颗粒的细胞系为HepG2.2.15细胞系和Hep AD38细胞系, 通过大量长期体外培养并增殖该肝癌细胞进而大量提取抗病毒保护性抗体和疫苗. 不仅如此, 人肝癌细胞系又可应用于分离、培养和感染甲型肝炎病毒、HCV等, 宋志强等[34]利用SMMC-7721细胞系建立了能够体外长期复制HCV并接近人体内自然感染HCV病毒状态的感染细胞模型, 并发现此模型可用于初步筛检HCV抗体和疫苗, 及用于抗病毒药物的评价. 在之后的研究中, 宋志强等[35]还发现HepG2细胞在体外培养也可对HCV易感, 同样支持HCV的体外复制. 周小军[36]利用Huh-7细胞采用HDAd介导HCV全基因组感染的新技术, 建立了可稳定连续传代, 并能有效支持HCV复制及高效滴度感染性HCV产生的细胞模型, 此模型也可用来评价α干扰素等抗病毒药物的疗效.

3.3 用于异种异体肝癌细胞移植 肝癌细胞株除了可以在细胞层面上进一步研究, 还可将肝癌细胞株移植到动物体内建立动物模型. 肝癌动物模型中使用最广泛的动物是裸鼠, 人裸鼠移植模型是最接近人类肝癌的体内实验模型, 可直接用于研究肝癌的生物学特性及其发病机制. 目前在此领域上应用最多的是HepG2、

Hep3B、SMMC-7721和HuH7. 所建成的动物模型因具有丰富血供的特点和生长行为与人类肝癌相似的特性, 通过移植后的动物模型可研究肝癌侵袭和转移情况、血供特点、影像学诊断、病理组织形态以及介入治疗疗效等. 谢亮海[37]用HepG2建立HepG2-GFP裸鼠皮下移植瘤模型, 研究miR-122对裸鼠肝癌移植瘤生长的作用. 鲁光平等[38-40]探讨沙度力胺对SMMC7702裸鼠移植瘤的生长情况. 李雁[41]通过MHCC97细胞系探讨该细胞系中具有不同转移潜能细胞亚群的转移机制. 胡高裕等[42]用HepG2建立人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型, 应用于苦参碱的抑瘤作用观察. 通过人肝癌细胞株还可探索各肝癌细胞系在动物模型中的成瘤率、侵袭情况及复发现象等.

3.4 用于肝癌耐药性的研究 肿瘤多药耐药是肿瘤化疗的主要障碍. 智星等[43]建立人HCC耐阿霉素亚株SMMC-7721/ADM, 发现SMMC-7721/ADM不仅提高了对ADM的耐药性, 同时对长春新碱及顺铂的抗药性也有所提高, 此耐药株具有稳定的耐药细胞的基本特征. 翟宝进等[44]建成人肝癌细胞多药耐药模型HepG2/ADM, 结果发现HepG2/Adm对阿霉素的耐药指数是亲本细胞的26倍, 且该细胞对多种抗肿瘤药物耐药. 近来有应用肝癌细胞株研究逆转肿瘤耐药作用, 如曹仕琼等[45]和李萍[46]的研究结果表明姜黄素有降低原本已经发生多药耐药的Bel-7402/5-FU细胞系的耐药作用. 王炜等[47]利用中药苦参素, 在体外作用人肝癌耐药细胞株HepG2/阿霉素后, 结果显示苦参素有逆转阿霉素对肝癌细胞株的多药耐药作用.

3.5 用于肝癌干细胞的研究 最近几年, 肿瘤干细胞学说[48]提出后备受关注, 认为肿瘤干细胞是肿瘤复发和转移的根源. 已有研究利用流式细胞技术在肝癌细胞系中分离筛选出肿瘤干细胞, 并对其特性进行研究. 利用不同人肝癌细胞系筛查肝癌干细胞表面标志物, 以期找出敏感性或特异性高的表面标志物. 冯冬峰[49]发现, CD133和CD24可以作为分离肝癌干细胞的表面标志物. 闫伟伟[50]研究后发现肝癌干细胞Hep-12细胞具有特异性表面标志物CD34、CD117、AFP及P53, 其表达的CD34、CD117、AFP及P53抗原比普通肝癌细胞HepG2、Hep-11细胞表达高. 莫文秀[51]通过利用MHCC97H和Be17402-V3为细胞模型, 发现单抗15B7是可识别肝癌干细胞的单抗. SP细胞又称为侧群细胞, 被认为可能是筛选肿瘤干细胞或前体细胞的重要标志. 该细胞由Goodell等[52]发现, 认为其与干细胞非常一致, 都有很强的自我更新能力和增殖分化能力, 已经成为近年来肝癌干细胞研究的热点. 如Chiba等[53]在肝癌细胞系Huh7和PLC/PRE/5中分选出SP细胞, Shi等[54]在人肝癌细胞系HCCLM3、MHCC97-H、MHCC97-L和Hep3B中也分离到了SP细胞, 并发现SP细胞的比例高低与细胞系本身的转移能力成正相关.

应用要点
人肝癌细胞株的生物学特性、特点大部分相似, 但仍存在不同之处, 故在实验应用上选择不同, 本文通过介绍常用的几株肝癌细胞株, 为研究者在研究肝癌时选择理想的实验对象提供参考.

4 结论

目前国内外已建立出多种具有类似人体肝癌演变特性的肝癌细胞系, 并已被广泛应用于肝癌疾病相关研究, 但仍未能建成达到与临床人体肝癌演变完全一致的模型, 故在开展实验前深入的了解肝癌细胞系的特点及其局限性, 对正确选择合适的实验对象尤为重要. 虽同前述, 人肝癌细胞系有其优点, 但随着研究的深入, 我们发现在应用肝癌细胞系进行实验研究的过程中仍存在其局限性[3]: (1)不同来源的细胞株是否能够代表同一类肝癌患者的整个病情变化, 目前未有此类报道; (2)肝癌细胞株体外培养条件与人体微环境仍有差别, 不能完全等同于人体微环境; (3)受培养环境的影响, 随着传代次数的增多, 细胞株有突变可能, 改变原有特性, 失去其本质意义; (4)已有多篇文献报道, 应用人肝癌细胞株在体外及动物体内进行实验后, 出现与临床实验结果不相一致的情况. 虽如此, 大多数肿瘤研究学者仍认同它是肝癌早期实验研究的基础, 它的建立促进了肝癌细胞分子生物学和药物筛选研究的发展, 同时弥补医学伦理学不能直接在人体进行实验研究的不足. 针对其存在的不足, 建立更稳定、更接近人体肝癌演变过程的人肝癌细胞系显得尤为重要, 如HepG2.2.15和HepG2.2.16[55]等应运而生. 随着人肝癌细胞株领域的不断扩展和深入, 研究者正迈向并努力达到模拟临床人体肝癌发生、发展及治疗过程的目的, 最终实现将实验成果运用到临床诊治上的愿望, 造福人类.

5 参考文献

1 汤钊猷主编. 现代肿瘤学. 上海: 上海医科大学出版社, 1986: 177-188
2 Tang ZY, Sun FX, Tian J, Ye SL, Liu YK, Liu KD,

名词解释

肝癌细胞株: 是通过克隆培养法或通过筛选培养法从肝癌病理组织中分离出单细胞后, 由单个细胞不断分裂增殖形成的细胞群, 具有与原代组织极为相似的特性, 且具有人体完整的遗传基因, 并能稳定传代.

Xue Q, Chen J, Xia JL, Qin LX, Sun SL, Wang L, Zhou J, Li Y, Ma ZC, Zhou XD, Wu ZQ, Lin ZY, Yang BH. Metastatic human hepatocellular carcinoma models in nude mice and cell line with metastatic potential. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 597-601 [PMID: 11819839 DOI: 10.3748/wjg.v7.i5.597]

3 王勇姿, 俞超芹, 凌昌全, 卫立辛. 肝癌细胞系的研究概况. 上海医学 2000; 2: 109-111

4 董荣春, 周荣华, 吕发度, 陶文照. SMMC-7721人体肝癌细胞株的建立及其生物学特性的初步观察. 第二军医大学学报 1980; 1: 5-9

5 陈瑞铭, 朱德厚, 叶秀珍, 沈鼎武. 人体肝癌体外细胞株(BEL-7402)的建立及其特征. 科学通报 1975; 9: 434-436

6 陈瑞铭, 朱德厚, 叶秀珍, 沈鼎武. 人体肝癌体外细胞系BEL-7402的建立及其特征. 实验生物学报 1978; 1: 37-50, 159-161

7 田健, 汤钊猷, 叶胜龙, 刘银坤, 林芷英. 具有高转移潜能的人肝癌细胞系的建立及其生物学特性. 中华肿瘤杂志 1998; 6: 5-7

8 Li Y, Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Chen J, Xue Q, Chen J, Gao DM, Bao WH. Establishment of cell clones with different metastatic potential from the metastatic hepatocellular carcinoma cell line MHCC97. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 630-636 [PMID: 11819844 DOI: 10.3748/wjg.v7.i5.630]

9 Li Y, Tang Y, Ye L, Liu B, Liu K, Chen J, Xue Q. Establishment of a hepatocellular carcinoma cell line with unique metastatic characteristics through in vivo selection and screening for metastasis-related genes through cDNA microarray. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 43-51 [PMID: 12618900 DOI: 10.1007/s00432-002-0396-4]

10 Aden DP, Fogel A, Plotkin S, Damjanov I, Knowles BB. Controlled synthesis of HBsAg in a differentiated human liver carcinoma-derived cell line. *Nature* 1979; 282: 615-616 [PMID: 233137 DOI: 10.1038/282615a0]

11 Morris KM, Aden DP, Knowles BB, Colten HR. Complement biosynthesis by the human hepatoma-derived cell line HepG2. *J Clin Invest* 1982; 70: 906-913 [PMID: 6288774 DOI: 10.1172/JCI110687]

12 Dearfield KL, Jacobson-Kram D, Brown NA, Williams JR. Evaluation of a human hepatoma cell line as a target cell in genetic toxicology. *Mutat Res* 1983; 108: 437-449 [PMID: 6682173 DOI: 10.1016/0027-5107(83)90138-0]

13 Roscher E, Wiebel FJ. Genotoxicity of 1,3- and 1,6-dinitropyrene: induction of micronuclei in a panel of mammalian test cell lines. *Mutat Res* 1992; 278: 11-17 [PMID: 1370114 DOI: 10.1016/0165-1218(92)90280-D]

14 Barbini L, Lopez P, Ruffa J, Martino V, Ferraro G, Campos R, Cavallaro L. Induction of apoptosis on human hepatocarcinoma cell lines by an alkyl resorcinol isolated from Lithraea molleoides. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5959-5963 [PMID: 17009393 DOI: 10.3748/WJG.v12.i37.5959]

15 Belloir C, Singh V, Daurat C, Siess MH, Le Bon AM. Protective effects of garlic sulfur compounds against DNA damage induced by direct- and indirect-acting genotoxic agents in HepG2 cells. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 827-834 [PMID: 16595265 DOI: 10.1016/j.fct.2005.11.005]

16 Robichová S, Slamenová D, Chalupa I, Sebová L. DNA lesions and cytogenetic changes induced by N-nitrosomorpholine in HepG2, V79 and VH10 cells: the protective effects of Vitamins A, C and E. *Mutat Res* 2004; 560: 91-99 [PMID: 15157648 DOI: 10.1016/j.mrgentox.2004.01.011]

17 Onuki J, Chen Y, Teixeira PC, Schumacher RI, Medeiros MH, Van Houten B, Di Mascio P. Mitochondrial and nuclear DNA damage induced by 5-aminolevulinic acid. *Arch Biochem Biophys* 2004; 432: 178-187 [PMID: 15542056 DOI: 10.1016/j.abb.2004.09.030]

18 Knasmüller S, Mersch-Sundermann V, Kevekordes S, Darroudi F, Huber WW, Hoelzl C, Bichler J, Majer BJ. Use of human-derived liver cell lines for the detection of environmental and dietary genotoxicants; current state of knowledge. *Toxicology* 2004; 198: 315-328 [PMID: 15138058 DOI: 10.1016/j.tox.2004.02.008]

19 Roe AL, Snawder JE, Benson RW, Roberts DW, Casciano DA. HepG2 cells: an in vitro model for P450-dependent metabolism of acetaminophen. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 190: 15-19 [PMID: 8380689 DOI: 10.1006/bbrc.1993.1003]

20 宋旭霞, 闫志勇, 王斌, 牟文凤, 钱冬萌, 丁守怡, 姚宗良. 体外培养的肝癌细胞株与正常肝细胞株蛋白质的差异表达. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2689-2692

21 Wu XJ, Lu WQ, Mersch-Sundermann V. Benzo(a)pyrene induced micronucleus formation was modulated by persistent organic pollutants (POPs) in metabolically competent human HepG2 cells. *Toxicol Lett* 2003; 144: 143-150 [PMID: 12927358 DOI: 10.1016/S0378-4274(03)00198-X]

22 Knowles BB, Howe CC, Aden DP. Human hepatocellular carcinoma cell lines secrete the major plasma proteins and hepatitis B surface antigen. *Science* 1980; 209: 497-499 [PMID: 6248960 DOI: 10.1126/science.6248960]

23 Nakabayashi H, Taketa K, Miyano K, Yamane T, Sato J. Growth of human hepatoma cells lines with differentiated functions in chemically defined medium. *Cancer Res* 1982; 42: 3858-3863 [PMID: 6286115]

24 Nakabayashi H, Taketa K, Yamane T, Oda M, Sato J. Hormonal control of alpha-fetoprotein secretion in human hepatoma cell lines proliferating in chemically defined medium. *Cancer Res* 1985; 45: 6379-6383 [PMID: 2415243]

25 Sainz B, Barretto N, Uprichard SL. Hepatitis C virus infection in phenotypically distinct Huh7 cell lines. *PLoS One* 2009; 4: e6561 [PMID: 19668344 DOI: 10.1371/journal.pone.0006561]

26 Alexander JJ, Bey EM, Geddes EW, Lecatsas G. Establishment of a continuously growing cell line from primary carcinoma of the liver. *S Afr Med J* 1976; 50: 2124-2128 [PMID: 63998]

27 杨月, 庄辉. PLC/PRF/5人肝癌细胞系的研究概况. 国外医学(微生物学分册) 1984; 6: 248-251

28 曹韵贞, 汤钊猷. 人体肝癌细胞株研究进展. 肿瘤 1985; 3: 121-123, 114

29 许荣华, 郑武平, 孟津, 夏立平, 易继林. 外源性导入抑癌基因FHIT对肝癌细胞Hep3B生长的影响. 世界华人消化杂志 2007; 18: 2000-2003

30 El-Garem H, Ammer A, Shehab H, Shaker O, Anwer M, El-Akel W, Omar H. Circulating

microRNA, miR-122 and miR-221 signature in Egyptian patients with chronic hepatitis C related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2014; 6: 818-824 [PMID: 25429320 DOI: 10.4254/wjh.v6.i11.818]
31 庞新亚, 高峰, 权胜伟. miRNA-221和miRNA-222在肝细胞肝癌中的表达及临床意义. 现代肿瘤医学 2014; 12: 2912-2915
32 高峰, 庞新亚, 权胜伟. 不同肝癌细胞株中miRNA-221和miRNA-222的差异表达及意义. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 7: 826-828
33 庄辉. 人肝癌细胞系的研究. 国外医学. 流行病学传染病学分册 1981; 2: 49-53
34 宋志强, 郝飞. 人肝癌细胞系7721丙型肝炎病毒体外感染模型的建立. 中华传染病杂志 1999; 4: 7-10
35 宋志强, 郝飞, 马巧玉, 王宇明. 丙型肝炎病毒体外感染人肝癌细胞株HepG-2的研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2003; 1: 77-80
36 周小军. 新型HCV感染细胞模型及小鼠模型研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2012
37 谢亮海. miR-122抑制肝细胞癌的生长及其分子机制研究. 杭州: 浙江大学, 2014
38 鲁光平, 潘骥群, 常仁安, 刘春, 巫荣华, 于志坚, 黄华. 沙利度胺对SMMC7721裸鼠移植瘤生长及瘤组织Ki67和PCNA表达的影响. 江苏医药 2013; 21: 2523-2525, 2508
39 潘骥群, 鲁光平, 邵柏, 于志坚, 周雪峰, 杨吟池. 沙利度胺抗SMMC7721裸鼠移植瘤生长实验研究. 中华肿瘤防治杂志 2012; 17: 1308-1311, 1316
40 鲁光平, 常仁安, 刘春, 于志坚, 巫荣华, 黄华. 沙利度胺联合三氧化二砷腹腔注射对肝癌细胞SMMC7721移植瘤生长的影响及机制. 山东医药 2013; 27: 29-32
41 李雁. 转移性人肝癌细胞模型的优化及转移机理探讨. 上海: 复旦大学, 2002
42 胡高裕, 黄桂柳, 黄赞松, 周喜汉, 胡 静, 黄炳臣. 人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型建立及苦参碱的抑瘤作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5052-5062
43 智星, 严律南, 林萍, 林琦远. 人肝细胞癌耐阿霉素细胞亚株SMMC-7721/ADM的诱导及其特征研究. 中国普外基础与临床杂志 2004; 3: 219-223
44 翟宝进, 伍烽, 邵泽勇, 胡凯, 王智彪. 阿霉素诱导人肝癌细胞多药耐药株的建立及其生物学特性评价. 癌症 2004; 4: 391-395
45 曹仕琼, 李萍, 尹太勇, 杨盛力. 姜黄素对人肝癌耐药细胞株Bel7402/5-FU多药耐药性的逆转作用. 世界华人消化杂志 2012; 2: 135-139
46 李萍. 姜黄素逆转人肝癌耐药细胞株BEL7402/5-FU多药耐药性的实验研究. 武汉: 华中科技大学, 2012
47 王炜, 黄赞松, 周喜汉, 覃月秋. 苦参素逆转人肝癌细胞株HepG2/ADM多药耐药的作用. 世界华人消化杂志 2014; 10: 1409-1416
48 Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-168 [PMID: 10647940 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81692-X]
49 冯冬峰. CD133+CD24+肝癌干细胞的分离、鉴定及生物学特征的研究. 长春: 吉林大学, 2014
50 闫伟伟. 肝癌干细胞表面标志物的初步筛查及其临床应用研究. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2010
51 莫文秀. 抗肝癌肿瘤干细胞抗体靶向治疗的研究. 北京: 北京协和医学院, 2014
52 Goodell MA, Brose K, Paradis G, Conner AS, Mulligan RC. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med* 1996; 183: 1797-1806 [PMID: 8666936 DOI: 10.1084/jem.183.4.1797]
53 Chiba T, Kita K, Zheng YW, Yokosuka O, Saisho H, Iwama A, Nakauchi H, Taniguchi H. Side population purified from hepatocellular carcinoma cells harbors cancer stem cell-like properties. *Hepatology* 2006; 44: 240-251 [PMID: 16799977 DOI: 10.1002/hep.21227]
54 Shi GM, Xu Y, Fan J, Zhou J, Yang XR, Qiu SJ, Liao Y, Wu WZ, Ji Y, Ke AW, Ding ZB, He YZ, Wu B, Yang GH, Qin WZ, Zhang W, Zhu J, Min ZH, Wu ZQ. Identification of side population cells in human hepatocellular carcinoma cell lines with stepwise metastatic potentials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 1155-1163 [PMID: 18470535 DOI: 10.1007/s00432-008-0407-1]
55 Sun D, Nassal M. Stable HepG2- and Huh7-based human hepatoma cell lines for efficient regulated expression of infectious hepatitis B virus. *J Hepatol* 2006; 45: 636-645 [PMID: 16935386 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.05.019]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

同行评价

本文对目前实验室常用的肝癌细胞株SMMC7721、Bel-7402、MHCC97、HepG2、Hep3B、Huh-7、PLC/PRF/5的来源、特性进行了归纳, 对实验过程中人肝癌细胞株的优势、作用、应用做出了总结, 对肝癌基础研究有较大的帮助, 对涉及肝脏疾病的生命科学研究有很好的参考和指导作用, 特别是对于初进实验室的硕士生有很好的帮助.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.166

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 166-171
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

MicroRNA调控TGF–β/SMAD通路调节肝纤维化机制

冉龙娇, 梁 健, 邓 鑫

背景资料
已有研究表明转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是最重要的促肝纤维化因子之一, TGF-β/Smad信号转导通路是肝纤维化主要的信号转导通路. 而微小RNA(microRNA, miRNA)在肝纤维化发生过程中存在异常表达, 并对肝纤维化的发生和发展有着不可忽视的作用. 近年来有研究提示: 通过外源性调控相关miRNA表达可能影响TGF-β/SMAD通路, 从而影响肝纤维化的发生发展.

冉龙娇, 梁健, 邓鑫, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530011

冉龙娇, 住院医师, 主要从事中西医结合防治消化系疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81360595, 81360532; 国家教育部新世纪优秀青年项目资助, No. NCET-13-0745; 广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFBA019188; 广西八桂学者资助; 广西特聘专家资助.

作者贡献分布: 本文综述由冉龙娇撰写; 梁健与邓鑫审校.

通讯作者: 梁健, 教授, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科.
lj99669@163.com
电话: 0771-2188107

收稿日期: 2016-10-06
修回日期: 2016-11-08
接受日期: 2016-11-21
在线出版日期: 2017-01-18

MicroRNAs regulate hepatic fibrosis *via* TGF-β/Smad pathway

Long-Jiao Ran, Jian Liang, Xin Deng

Long-Jiao Ran, Jian Liang, Xin Deng, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi university of Chinese medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81360595 and 81360532; New Century Outstanding Young Talent Foundation of the Ministry of Education, No. NCET-13-0745; Science Foundation of Guangxi, No. 2013GXNSFBA019188; Guangxi BaGui Scholars; Guangxi Distinguished Experts.

Correspondence to: Jian Liang, Professor, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi university of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lj99669@163.com

Received: 2016-10-06
Revised: 2016-11-08
Accepted: 2016-11-21
Published online: 2017-01-18

Abstract
Studies have shown that transforming growth factor-β (TGF-β) is one of the most important factors to promote hepatic fibrosis (HF), and the TGF-β/Smad pathway is a major signaling pathway involved in HF. Abnormal expression of microRNAs (miRNAs) has a key role in the development of HF. In recent years, studies suggest that regulating miRNAs may affect the TGF-β/Smad pathway. This paper discusses the TGF-β/Smad pathway and the related miRNAs that are associated with HF.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA; TGF-β/Smad; Hepatic fibrosis

Ran LJ, Liang J, Deng X. MicroRNAs regulate hepatic fibrosis *via* TGF-β/Smad pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 166-171 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/166.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.166

摘要
已有研究表明转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是最重要的促肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)因子之一, TGF-β/Smad信号转导通路是HF主要的信号转导通路. 而微小RNA(microRNA, miRNA)在HF发生过程中存在异常表达, 并对HF的发生和发展有着不可忽视的作用. 近年来有研究提示: 通过外源性调控相关miRNA表达可能影

同行评议者
龚作炯, 教授, 武汉大学人民医院感染科; 阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科; 张明辉, 主任医师, 河北省唐山市人民医院

响TGF-β/SMAD通路, 从而影响HF的发生发展. 文章就TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与HF的关系作一综述.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微小RNA; TGF-β/Smad; 肝纤维化

核心提要: 已有研究表明转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是最重要的促肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)因子之一, TGF-β/Smad信号转导通路是HF主要的信号转导通路. 而微小RNA(microRNA, miRNA)在HF发生过程中存在异常表达, 并对HF的发生和发展有着不可忽视的作用. 近年来有研究提示: 通过外源性调控相关miRNA表达可能影响TGF-β/SMAD通路, 从而影响HF的发生发展. 文章就TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与HF的关系作一综述.

冉龙娇, 梁健, 邓鑫. MicroRNA调控TGF-β/SMAD通路调节肝纤维化机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 166-171
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/166.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.166

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是由多种因素引起的肝实质细胞破坏和组织的自我修复, 以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过量产生和沉积为主要表现, 若不积极干预, 则可能发展为肝硬化或肝癌, 严重影响患者的生活质量及疾病的预后. 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是最重要的促HF因子之一[1], TGF-β/Smad信号转导通路可调节肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的活化, 促进ECM生成, 是HF主要的信号转导通路.

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类具有调控功能的内源性的非编码小分子RNA, 可以调节人体约30%的基因[2], 参与了诸多疾病的发生发展过程, 其在肿瘤方面[3-6]的研究较多, 而在器官纤维化方面的研究相对较少. 据研究证实miRNA在HF发生过程中存在异常表达[7,8], 并受到Wnt/β-catenin通路[9]、NF-κB通路[10]、HH通路[11]、PI3K/Akt通路[12]、TGF-β/Smad通路[13]等多条信号通路及细胞因子的影响. 研究[14]发现, miRNA的检测可能对评估慢性HBV感染有关的炎性肝损伤和HF是有用的. 有学者[15]通过对活检肝组织和血清样本中的miRNA进行分析, 发现血清miRNA的水平在重症纤维化(F3, F4)下降, 而在F2及炎症活动早期阶段则升高, 可能反映急性肝损伤、慢性肝病和HF. 据报道miRNA可通过抑制HSC的活化[16-18]、增殖[19]、凋亡[20-22]及迁移[23-25]等来治疗HF. 可见miRNA是HF重要的候选诊断标志和潜在的治疗靶点, 在HF进程中的作用正逐渐引起人们重视. 现就TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与HF的关系予以综述.

研发前沿
本文就TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与肝纤维化的关系作一综述. 综述的内容对于阐明miRNA参与肝纤维化的调控机制具有重要意义.

1 TGF-β/SMAD通路

TGF-β是一个庞大的家族, 迄今已发现6种不同的亚型(TGF-β1-TGF-β6), 而在哺乳动物中只表达TGF-β1-TGF-β3亚型. 其中TGF-β1在肝脏中含量最高且具有生物活性, 正常成人肝脏的肝窦内皮细胞、Kupffer细胞中TGF-β1表达水平较高, 而TGF-β2和TGF-β3的表达水平则相对较低但可以检出; HSC正常状态下表达极少的TGF-β, 肝损伤后, 3种TGF-β表达均显著增加, 是肝损伤时TGF-β的主要来源[26,27]. HSC表面的TGF-β有Ⅰ型和Ⅱ型两种受体, 两者结构相似, 均为氨基酸残基组成的受体丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶[28]. Ⅱ型受体的胞外端首先与配体结合, 其胞内段的丝氨酸/苏氨酸激酶被活化, 进而使Ⅰ型受体的胞内近膜端高度保守的富含甘氨酸/丝氨酸的结构域磷酸化, Ⅰ型受体活化后成为丝氨酸/苏氨酸激酶, 将信号向细胞内传导.

Smad蛋白有1-8种, 分为受体调节型Smad(receptor regulatory smads, R-Smads), 其中包括Smad1、Smad2、Smad3、Smad5和Smad8; 通用型Smad(common mediator smads, Co-Smads), 只有Smad4; 抑制型Smad(inhibitory smads, I-Smads), 有Smad6和Smad7. R-Smad能被Ⅰ型受体直接磷酸化激活, Smad4是TGF-β信号转导必需的中间分子, Smad6、Smad7则是TGF-β/Smad途径的抑制分子.

2 TGF-β/SMAD通路与HF

TGF-β信号的转导主要有两类途径, Smad依赖途径和非Smad依赖途径. Smad蛋白家族是一类细胞内的TGF-β受体激酶的底物, 在胞外信号经由膜受体转导进入细胞核内的过程中发挥核心作用.

相关报道 本文就TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与肝纤维化的关系作一综述, 主要总结了近年来相关miRNA通过TGF-β/SMAD通路调节肝纤维化.

刺激因子作用于HSC后, TGF-β配体结合到细胞表面的TGF-β的Ⅱ型受体, 形成异源三聚体, Ⅱ型受体磷酸化Ⅰ型受体并激活Ⅰ型受体, Ⅰ型受体再次磷酸化而激活Smads蛋白, Smads蛋白被跨膜受体磷酸化, 该Smad再与协同Smad4结合, 形成复合物后转入细胞核内, 激活的复合物和两类DNA结合辅助因子结合, 决定靶基因的转录活性[1]. Smad复合体进入细胞核后与靶基因启动子的特异序列结合形成稳定的复合物, 间接地对靶基因进行调节. 同时, Smad复合体直接与细胞核内DNA结合进而直接激活目的基因的转录. HSC活化后分泌大量ECM沉积在肝细胞间, 同时活化后的HSC可自分泌TGF-β1而形成级联环状放大反应促使纤维化发生.

Chen等[29]研究发现抑制TGF-β/SMAD通路可导致HSC的增殖及细胞凋亡, 进而抑制HF. 据报道[30], 可通过调控TGF-β/SMAD通路, 影响HSC的活化, 减轻CCl_4诱导的HF. TGF-β/SMAD通路[31,32]的信号转导下调可抑制HF. 通过对血吸虫感染的小鼠HF模型的研究[33], 发现外源性骨形成蛋白7可能是通过TGF-β/SMAD信号通路来减轻HF的. 可见TGF-β/SMAD通路与HF密切相关.

3 miRNA调节TGF-β/SMAD通路与HF

HF的发生和发展是个多因素、多环节的过程, 由多种相关基因失衡导致. 实验已证实TGF-β/SMAD通路与HF密切相关. 据研究证实miRNA可能阻断TGF-β/SMAD通路来达到抗HF的目的. 因此了解与TGF-β/SMAD通路相关的miRNA的调控机制, 进而研究如何切断TGF-β/SMAD通路对预防和治疗HF至关重要.

现有研究显示miR-19b[34]、miR-33a[35]可通过抑制TGF-β信号通路, 进而抑制细胞中α-SMA和胶原蛋白的表达, 参与HF的发生和发展. TGF-β1[36]可能介导了miR-130a和miR-130b表达下调, 影响HSC的活化, 从而影响HF. miR-200a[19]可作用于TGF-β信号通路从而影响HSC活化来影响HF的发生及进展. miR-214[37]通过EGFR和TGF-β信号通路参与了HF的发展, 是潜在抗纤维化的治疗途径之一. 低水平的miR-let-7[38]可能通过激活HSC中的TGF-β信号通路影响HF的发生. miR-101[39]抑制纤维化TGF-β信号及由此产生的促纤维化细胞因子的上调, 抑制TGF-β诱导的肝细胞凋亡和细胞增殖, 可能是HF的潜在的治疗靶标.

miR-30[13]通过抑制HSC活化过程中TGF-β/Smad7信号通路的传导, 抑制HSC的增殖和迁移, 达到抑制CCl_4诱导的HF的目. miR-146a[40]通过转录后抑制Smad4的表达参与调控TGF-β1诱导的HSC的增殖. miR-21[41,42]可能通过作用于靶基因SMAD7, 调控TGF-β/Smad通路, 从而达到抗纤维化的作用. miR-31/FIH1通路[43]与HF是联系在一起的, 可能是通过参与HSCTGF-β/Smad3信号转导. Zheng等[44]研究发现miR-150可抑制HSC的活化, 在HF中的表达显著降低, 可直接结合SP1和COL4A4减少Ⅳ型胶原, 但不经过TGF-β/Smad信号通路. 在TGF-β1处理的LX-2细胞中, miR-454[45]被下调了, 并且miR-454可通过直接靶向作用Smad4, 抑制HSC的活化, 从而为血吸虫诱导的HF提供了一种新的治疗方法. miR-33a[46]可在HSC中的表达高于HF相关的细胞, 且其在血清中的水平与HF的进程呈正相关; 过表达的miR-33a可能是通过调节Smad7表达的潜在机制来调节LX-2细胞中TGF-β的活化, 从而可能是一种新的HSC活化与HF进展的标志, 为HF的治疗提供新的靶点. Wang等[47]研究发现miR-29b与TGF-β介导的纤维化有关, 其表达在人和小鼠的肝组织中及活化的HSC中是下调的, 其下调由Smad3直接介导, 同时miR-29b可以抑制Smad3的表达; Liang等[48]也证实了miR-29b与TGF-β1/Smad3信号通路之间相互作用, 从而促进HF. miR-17-5p[49]经过TGF-β/Smad信号通路至少部分作用于Smad7促进HSC的增殖和活化, 进而影响Ⅰ型胶原和α-SMA, 为HF的治疗提供了新靶点. 下调mmu-miR-322[50]从而上调Smad7表达, 抑制TGF-β1/Smads信号通路可能是扶正化瘀方抗HF的部分作用机制. 尽管与HSCTGF-β/SMAD通路相关miRNA的作用机制尚未完全清楚, 不过这可能是HF防治的潜在作用靶点.

4 结论

诸多研究表明miRNA可通过调控细胞增殖、凋亡、脂代谢/脂肪酸代谢等一系列相关信号通路在病毒性肝炎、酒精性或非酒精性脂肪性肝病、HF和原发性肝细胞癌等慢性肝脏疾病的发生发展过程中发挥重要的生物学作用.

miRNA因此也成为HF研究领域的重要部分, 而其中HSCTGF-β/SMAD通路相关miRNA得到越来越多的重视. 尽管近年来已初步明确了一些miRNA的作用机制, 但由于miRNA数目多, 且一个靶基因可受不同的miRNA同时调控以及同一miRNA可对不同的靶基因进行调控, 这种错综复杂的关系导致对它的研究仍处于初级阶段. 虽然miRNA在HF的调控机制未被完全揭示, 不过目前可以肯定的是: miRNA在HF的预防、诊治和预后方面一定发挥着不容忽视的作用, 有待进一步研究证实.

应用要点

本文有利于对肝纤维化相关机制的了解, 为以后肝纤维化的诊断、治疗等方面的研究提供了线索.

5 参考文献

1 Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d793-d807 [PMID: 11897555]

2 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]

3 Alemar B, Izetti P, Gregório C, Macedo GS, Castro MA, Osvaldt AB, Matte U, Ashton-Prolla P. miRNA-21 and miRNA-34a Are Potential Minimally Invasive Biomarkers for the Diagnosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas* 2016; 45: 84-92 [PMID: 26262588 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000383]

4 Charkiewicz R, Pilz L, Sulewska A, Kozlowski M, Niklinska W, Moniuszko M, Reszec J, Manegold C, Niklinski J. Validation for histology-driven diagnosis in non-small cell lung cancer using hsa-miR-205 and hsa-miR-21 expression by two different normalization strategies. *Int J Cancer* 2016; 138: 689-697 [PMID: 26311306 DOI: 10.1002/ijc.29816]

5 Han Y, Bi Y, Bi H, Diao C, Zhang G, Cheng K, Yang Z. miR-137 suppresses the invasion and procedure of EMT of human breast cancer cell line MCF-7 through targeting CtBP1. *Hum Cell* 2016; 29: 30-36 [PMID: 26337822 DOI: 10.1007/s13577-015-0124-4]

6 Wang C, Guan S, Liu F, Chen X, Han L, Wang D, Nesa EU, Wang X, Bao C, Wang N, Cheng Y. Prognostic and diagnostic potential of miR-146a in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2016; 114: 290-297 [PMID: 26794279 DOI: 10.1038/bjc.2015.463]

7 Guo CJ, Pan Q, Cheng T, Jiang B, Chen GY, Li DG. Changes in microRNAs associated with hepatic stellate cell activation status identify signaling pathways. *FEBS J* 2009; 276: 5163-5176 [PMID: 19674103 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07213.x]

8 Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka N, Ochiya T, Shimotohno K. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families. *PLoS One* 2011; 6: e16081 [PMID: 21283674 DOI: 10.1371/journal.pone.0016081]

9 Zhou DD, Wang X, Wang Y, Xiang XJ, Liang ZC, Zhou Y, Xu A, Bi CH, Zhang L. MicroRNA-145 inhibits hepatic stellate cell activation and proliferation by targeting ZEB2 through Wnt/β-catenin pathway. *Mol Immunol* 2016; 75: 151-160 [PMID: 27289031 DOI: 10.1016/j.molimm.2016.05.018]

10 Lee SY, Lee J, Lee H, Kim B, Lew J, Baek N, Kim SH. MicroRNA134 Mediated Upregulation of JNK and Downregulation of NFkB Signalings Are Critically Involved in Dieckol Induced Antihepatic Fibrosis. *J Agric Food Chem* 2016; 64: 5508-5514 [PMID: 27321552 DOI: 10.1021/acs.jafc.6b01945]

11 Liu XY, He YJ, Yang QH, Huang W, Liu ZH, Ye GR, Tang SH, Shu JC. Induction of autophagy and apoptosis by miR-148a through the sonic hedgehog signaling pathway in hepatic stellate cells. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 2569-2589 [PMID: 26609469]

12 Lu JW, Liao CY, Yang WY, Lin YM, Jin SL, Wang HD, Yuh CH. Overexpression of endothelin 1 triggers hepatocarcinogenesis in zebrafish and promotes cell proliferation and migration through the AKT pathway. *PLoS One* 2014; 9: e85318 [PMID: 24416389 DOI: 10.1371/journal.pone.0085318]

13 Tu X, Zheng X, Li H, Cao Z, Chang H, Luan S, Zhu J, Chen J, Zang Y, Zhang J. MicroRNA-30 Protects Against Carbon Tetrachloride-induced Liver Fibrosis by Attenuating Transforming Growth Factor Beta Signaling in Hepatic Stellate Cells. *Toxicol Sci* 2015; 146: 157-169 [PMID: 25912033 DOI: 10.1093/toxsci/kfv081]

14 Xing TJ, Jiang DF, Huang JX, Xu ZL. Expression and clinical significance of miR-122 and miR-29 in hepatitis B virus-related liver disease. *Genet Mol Res* 2014; 13: 7912-7918 [PMID: 25299106 DOI: 10.4238/2014.September.29.4]

15 Trebicka J, Anadol E, Elfimova N, Strack I, Roggendorf M, Viazov S, Wedemeyer I, Drebber U, Rockstroh J, Sauerbruch T, Dienes HP, Odenthal M. Hepatic and serum levels of miR-122 after chronic HCV-induced fibrosis. *J Hepatol* 2013; 58: 234-239 [PMID: 23085648 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.015]

16 Zheng J, Wu C, Xu Z, Xia P, Dong P, Chen B, Yu F. Hepatic stellate cell is activated by microRNA-181b via PTEN/Akt pathway. *Mol Cell Biochem* 2015; 398: 1-9 [PMID: 25148875 DOI: 10.1007/s11010-014-2199-8]

17 Pan Q, Guo C, Sun C, Fan J, Fang C. Integrative analysis of the transcriptome and targetome identifies the regulatory network of miR-16: an inhibitory role against the activation of hepatic stellate cells. *Biomed Mater Eng* 2014; 24: 3863-3871 [PMID: 25227104 DOI: 10.3233/BME-141217]

18 Liu Z, Yi J, Ye R, Liu J, Duan Q, Xiao J, Liu F. miR-144 regulates transforming growth factor-β1 iduced hepatic stellate cell activation in human fibrotic liver. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 3994-4000 [PMID: 26097586]

19 Sun X, He Y, Ma TT, Huang C, Zhang L, Li J. Participation of miR-200a in TGF-β1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 11-23 [PMID: 24242045 DOI: 10.1007/s11010-013-1895-0]

20 Du J, Niu X, Wang Y, Kong L, Wang R, Zhang

同行评价

本文综述了TGF-β/SMAD通路及与其相关的miRNA分子与肝纤维化的关系的最新研究进展, 内容较详尽, 提出了一些新的观点, 可为拟从事此领域研究的相关研究者提供一定的参考.

Y, Zhao S, Nan Y. MiR-146a-5p suppresses activation and proliferation of hepatic stellate cells in nonalcoholic fibrosing steatohepatitis through directly targeting Wnt1 and Wnt5a. *Sci Rep* 2015; 5: 16163 [PMID: 26537990 DOI: 10.1038/srep16163]

21 Song Y, Zhan L, Yu M, Huang C, Meng X, Ma T, Zhang L, Li J. TRPV4 channel inhibits TGF-β1-induced proliferation of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2014; 9: e101179 [PMID: 25013893 DOI: 10.1371/journal.pone.0101179]

22 Niu X, Fu N, Du J, Wang R, Wang Y, Zhao S, Du H, Wang B, Zhang Y, Sun D, Nan Y. miR-1273g-3p modulates activation and apoptosis of hepatic stellate cells by directly targeting PTEN in HCV-related liver fibrosis. *FEBS Lett* 2016; 590: 2709-2724 [PMID: 27423040 DOI: 10.1002/1873-3468.12309]

23 Xiao Y, Wang J, Chen Y, Zhou K, Wen J, Wang Y, Zhou Y, Pan W, Cai W. Up-regulation of miR-200b in biliary atresia patients accelerates proliferation and migration of hepatic stallate cells by activating PI3K/Akt signaling. *Cell Signal* 2014; 26: 925-932 [PMID: 24412919 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.01.003]

24 Gong XH, Chen C, Hou P, Zhu SC, Wu CQ, Song CL, Ni W, Hu JF, Yao DK, Kang JH, Zhu L. Overexpression of miR-126 inhibits the activation and migration of HSCs through targeting CRK. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33: 97-106 [PMID: 24480980 DOI: 10.1159/000356653]

25 Qi F, Hu JF, Liu BH, Wu CQ, Yu HY, Yao DK, Zhu L. MiR-9a-5p regulates proliferation and migration of hepatic stellate cells under pressure through inhibition of Sirt1. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9900-9915 [PMID: 26379395 DOI: 10.3748/WJG.v21.i34.9900]

26 Kinnman N, Andersson U, Hultcrantz R. In situ expression of transforming growth factor-beta1-3, latent transforming growth factor-beta binding protein and tumor necrosis factor-alpha in liver tissue from patients with chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1294-1300 [PMID: 11199370]

27 Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 618-633 [PMID: 10440206 DOI: 10.1046/j.1440-1746.1999.01928.x]

28 Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99 [PMID: 16563223 DOI: 10.1111/J.1528-4934.2006.th00292.x]

29 Chen N, Geng Q, Zheng J, He S, Huo X, Sun X. Suppression of the TGF-β/Smad signaling pathway and inhibition of hepatic stellate cell proliferation play a role in the hepatoprotective effects of curcumin against alcohol-induced hepatic fibrosis. *Int J Mol Med* 2014; 34: 1110-1116 [PMID: 25069637 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1867]

30 Jiang Y, Wang C, Li YY, Wang XC, An JD, Wang YJ, Wang XJ. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF-β/Smad interference. *J Ethnopharmacol* 2014; 158 Pt A: 230-238 [PMID: 25456431 DOI: 10.1016/j.jep.2014.10.028]

31 Yang FR, Fang BW, Lou JS. Effects of Fufang Biejia Ruangan pills on hepatic fibrosis in vivo and in vitro. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5326-5333 [PMID: 23983437 DOI: 10.3748/wjg.v19.i32.5326]

32 Lin SY, Wang YY, Chen WY, Chuang YH, Pan PH, Chen CJ. Beneficial effect of quercetin on cholestatic liver injury. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 1183-1195 [PMID: 25108658 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.06.003]

33 Chen BL, Peng J, Li QF, Yang M, Wang Y, Chen W. Exogenous bone morphogenetic protein-7 reduces hepatic fibrosis in Schistosoma japonicum-infected mice via transforming growth factor-β/Smad signaling. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1405-1415 [PMID: 23539268 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1405]

34 Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310 [PMID: 22278637 DOI: 10.1002/hep.25613]

35 Li ZJ, Ou-Yang PH, Han XP. Profibrotic effect of miR-33a with Akt activation in hepatic stellate cells. *Cell Signal* 2014; 26: 141-148 [PMID: 24100264 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.09.018]

36 Lu L, Wang J, Lu H, Zhang G, Liu Y, Wang J, Zhang Y, Shang H, Ji H, Chen X, Duan Y, Li Y. MicroRNA-130a and -130b enhance activation of hepatic stellate cells by suppressing PPARγ expression: A rat fibrosis model study. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 465: 387-393 [PMID: 26255201 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.012]

37 Okada H, Honda M, Campbell JS, Takegoshi K, Sakai Y, Yamashita T, Shirasaki T, Takabatake R, Nakamura M, Tanaka T, Kaneko S. Inhibition of microRNA-214 ameliorates hepatic fibrosis and tumor incidence in platelet-derived growth factor C transgenic mice. *Cancer Sci* 2015; 106: 1143-1152 [PMID: 26122702 DOI: 10.1111/cas.12730]

38 Matsuura K, De Giorgi V, Schechterly C, Wang RY, Farci P, Tanaka Y, Alter HJ. Circulating let-7 levels in plasma and extracellular vesicles correlate with hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2016; 64: 732-745 [PMID: 27227815 DOI: 10.1002/hep.28660]

39 Tu X, Zhang H, Zhang J, Zhao S, Zheng X, Zhang Z, Zhu J, Chen J, Dong L, Zang Y, Zhang J. MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGFβ signalling pathway. *J Pathol* 2014; 234: 46-59 [PMID: 24817606 DOI: 10.1002/path.4373]

40 He Y, Huang C, Sun X, Long XR, Lv XW, Li J. MicroRNA-146a modulates TGF-beta1-induced hepatic stellate cell proliferation by targeting SMAD4. *Cell Signal* 2012; 24: 1923-1930 [PMID: 22735812 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.06.003]

41 Noetel A, Kwiecinski M, Elfimova N, Huang J, Odenthal M. microRNA are Central Players in Anti- and Profibrotic Gene Regulation during Liver Fibrosis. *Front Physiol* 2012; 3: 49 [PMID: 22457651 DOI: 10.3389/fphys.2012.00049]

42 He X, Xie J, Zhang D, Su Q, Sai X, Bai R,

Chen C, Luo X, Gao G, Pan W. Recombinant adeno-associated virus-mediated inhibition of microRNA-21 protects mice against the lethal schistosome infection by repressing both IL-13 and transforming growth factor beta 1 pathways. *Hepatology* 2015; 61: 2008-2017 [PMID: 25546547 DOI: 10.1002/hep.27671]

43 Hu J, Chen C, Liu Q, Liu B, Song C, Zhu S, Wu C, Liu S, Yu H, Yao D, Kang J, Zhu L. The role of the miR-31/FIH1 pathway in TGF-β-induced liver fibrosis. *Clin Sci* (Lond) 2015; 129: 305-317 [PMID: 25728779 DOI: 10.1042/CS20140012]

44 Zheng J, Lin Z, Dong P, Lu Z, Gao S, Chen X, Wu C, Yu F. Activation of hepatic stellate cells is suppressed by microRNA-150. *Int J Mol Med* 2013; 32: 17-24 [PMID: 23604143 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1356]

45 Zhu D, He X, Duan Y, Chen J, Wang J, Sun X, Qian H, Feng J, Sun W, Xu F, Zhang L. Expression of microRNA-454 in TGF-β1-stimulated hepatic stellate cells and in mouse livers infected with Schistosoma japonicum. *Parasit Vectors* 2014; 7: 148 [PMID: 24685242 DOI: 10.1186/1756-3305-7-148]

46 Huang CF, Sun CC, Zhao F, Zhang YD, Li DJ. miR-33a levels in hepatic and serum after chronic HBV-induced fibrosis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 480-490 [PMID: 25155445 DOI: 10.1007/s00535-014-0986-3]

47 Wang J, Chu ES, Chen HY, Man K, Go MY, Huang XR, Lan HY, Sung JJ, Yu J. microRNA-29b prevents liver fibrosis by attenuating hepatic stellate cell activation and inducing apoptosis through targeting PI3K/AKT pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 7325-7338 [PMID: 25356754 DOI: 10.18632/oncotarget.2621]

48 Liang C, Bu S, Fan X. Suppressive effect of microRNA-29b on hepatic stellate cell activation and its crosstalk with TGF-β1/Smad3. *Cell Biochem Funct* 2016; 34: 326-333 [PMID: 27273381 DOI: 10.1002/cbf.3193]

49 Yu F, Guo Y, Chen B, Dong P, Zheng J. MicroRNA-17-5p activates hepatic stellate cells through targeting of Smad7. *Lab Invest* 2015; 95: 781-789 [PMID: 25915722 DOI: 10.1038/labinvest.2015.58]

50 李俊霞, 王清兰, 刘成海. 扶正化瘀方调节miR322/424抗肝纤维化的作用机制研究. 第十一次中国中西医结合实验医学学术研讨会论文汇编, 2013

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T_2^1, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.172

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 172-177
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

DNA定量分析在早期胃癌诊断中的研究进展

张雅君, 刘春雷, 关晓辉

背景资料
胃癌(gastric cancer, GC)在世界范围内是最常见的恶性肿瘤之一, 在我国其发病率及病死率均较高, 由于缺乏有效手段, 早期胃癌(early gastric cancer, EGC)的检出率较低(<10%), 患者出现症状来院就诊时常常已处于中晚期, 治疗后5年生存率也较低(<30%), GC已严重影响到我国及世界人民的生命健康. 因此, 提高EGC患者的检出率对于患者的治疗及预后至关重要. 近年来, 由于DNA定量分析技术在宫颈癌早期诊断上的普遍应用, 医务工作者和研究者已经把此方法应用于GC的早期诊断中.

张雅君, 刘春雷, 关晓辉, 北华大学附属医院消化内科 吉林省吉林市 132001

张雅君, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的研究.

作者贡献分布: 本论文写作由张雅君完成; 文献检索、资料筛选与整理由张雅君与刘春雷完成; 关晓辉指导、审校.

通讯作者: 关晓辉, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 132001, 吉林省吉林市船营区解放中路12号, 北华大学附属医院消化内科.
guanxiaohuixl@163.com
电话: 0432-62166402

收稿日期: 2016-09-27
修回日期: 2016-11-13
接受日期: 2016-11-30
在线出版日期: 2017-01-18

DNA image cytometry for diagnosis of early gastric cancer

Ya-Jun Zhang, Chun-Lei Liu, Xiao-Hui Guan

Ya-Jun Zhang, Chun-Lei Liu, Xiao-Hui Guan, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132001, Jilin Province, China

Correspondence to: Xiao-Hui Guan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, 12 Jiefang Middle Road, Chuanying District, Jilin 132001, Jilin Province, China. guanxiaohuixl@163.com

Received: 2016-09-27
Revised: 2016-11-13
Accepted: 2016-11-30
Published online: 2017-01-18

Abstract
Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors, with high morbidity and mortality. Early detection, diagnosis and treatment are the key to improve the curative effect and prolong the survival of the patients. At present, tumor cell DNA detection technology has been used for the assistant diagnosis of a variety of common tumors and can improve the early detection rate of benign and malignant tumors. In the process of malignant transformation of cells, changes in genetic material such as DNA are earlier than the morphological changes of cells. Therefore, the DNA image cytometry of cells can be used to find early malignant cells with genetic material abnormalities. Being able to detect GC earlier, DNA image cytometry can increase the detection rate of early GC and improve the treatment and prognosis of patients.This article reviews the application of DNA image cytometry in the diagnosis of early GC.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Early gastric cancer; DNA image cytometry; DNA aneuploidy; Research progress

Zhang YJ, Liu CL, Guan XH. DNA image cytometry for diagnosis of early gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 172-177 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/172.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.172

摘要
胃癌(gastric cancer, GC)是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 具有较高的发病率及病死率, 早发现、早诊断、早治疗是提高疗效、延长患者生存年限的关键. 目前, 国内外采用细胞DNA肿瘤早期诊断技术用于多种常

同行评议者
范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

见肿瘤的辅助诊断, 提高早期肿瘤的检出率. 细胞恶变的过程中, DNA等遗传物质的改变早于细胞形态学的改变, 因此可对细胞内的DNA进行定量分析, 发现遗传物质异常的早期癌变细胞, 进而较早发现GC, 提高早期胃癌(early gastric cancer, EGC)的检出率, 改善患者的治疗与预后. 本文就DNA定量分析在EGC诊断中的应用及进展进行综述.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 早期胃癌; DNA定量分析; DNA异倍体; 研究进展

核心提要: 细胞内DNA含量的变化是细胞恶变过程中最早期的变化, DNA定量分析技术通过测定细胞DNA含量变化来判断细胞是否为癌变细胞, 从而提高胃良恶性肿瘤的检出率. 本文通过总结近年来胃癌的DNA定量检测分析的方法及成果, 探讨DNA定量检测分析技术在胃良恶性肿瘤早期诊断中的临床应用价值.

张雅君, 刘春雷, 关晓辉. DNA定量分析在早期胃癌诊断中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 172-177 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/172.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.172

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)在我国是仅次于肺癌的常见恶性肿瘤. 据统计, 2012年全球GC新病例95.2万, 中国GC新发病例40.5万, 占全球GC发病的42.6%, 全球范围内GC死亡病例为72.3万, 我国GC死亡病例32.5万, 占全球死亡病例的45.0%[1]. 分布也有相对的区域集中性, 一般而言, 北方高于南方, 沿海高于内地. 而GC的发病率随年龄的增加逐步上升, 40-60岁占2/3, 40岁以下占1/4, 其余均在60岁以上, 患者男性居多, 男女发病率之比接近2∶1[2]. GC患者术后5年生存率仍低于30%[3], 而大部分早期胃癌(early gastric cancer, EGC)获得根治性治疗后, 5年生存率可提高到90%[4], 然而我国EGC的诊治率却低于10%, 与日本(70%)和韩国(50%)差距较大[5], 降低死亡率并提高生存率的主要途径是GC的早期发现、早期诊断和早期治疗[6]. 因此, 提高我国GC的早期发现及诊断水平对于患者的治疗及预后至关重要.

1 胃良恶性肿瘤临床诊断现状

目前, 临床上有内镜检查、肿瘤标志物检测、免疫组化、影像学检查等多种诊断GC的方法及手段, 但以胃镜活组织病理检查为金标准[7]. 据统计, 普通胃镜GC诊断的假阴性率为0.6%, 加上组织病理学检查, 准确率97.4%, 敏感度93.8%, 特异度99.6%[8]. 胃镜直视下钳取胃黏膜活组织检查对EGC的诊断极有意义, 能提高EGC诊断的准确率. 对于EGC, 其无明显特异性的症状与体征, 患者就诊率较低, 且缺乏筛查GC的敏感度较高、特异度较强的肿瘤标志物及有效便利的普查手段[9], 并且胃镜下活检标本一般体积较小, 受取材限制、操作者经验、内窥镜分辨率及放大倍数、患者配合程度等多因素影响, 临床中采用胃镜活检病理诊断胃良恶性肿瘤的方法存在一定漏诊[10]. 由于EGC检出率较低, 世界各国的医务工作者和研究者已系统地开展了对EGC的临床研究[11], 希望找到能够较早诊断GC的检查方法. 目前, 国内外普遍采用DNA肿瘤早期诊断技术用于多种常见肿瘤的辅助诊断方法[12-14], 并逐渐应用于GC上[15,16].

2 DNA肿瘤早期诊断技术–DNA定量分析

DNA肿瘤早期诊断技术是通过细胞DNA定量分析系统对细胞核内DNA含量或染色体倍数的测定, 确定细胞的生理状态和病理状态, 从而识别出存在癌变的细胞.

2.1 DNA定量分析发展背景 早在19世纪50年代, 国外开始应用显微分光光度测量技术来测量细胞的DNA含量[17]. 19世纪80年代, 流式细胞光度测量技术得到快速发展, 并且广泛应用于基础与临床[18]. 随着计算机技术的不断更新, 依赖计算机的图像分析处理技术逐渐在医学上得到普遍应用, 并形成了如今的图像细胞DNA定量分析技术[19,20]. 目前, 国际先进的全自动细胞DNA定量分析系统更是因其自动化、客观准确、可重复、简单易行等优点而广泛应用于科研及临床[21,22].

2.2 DNA定量分析原理 正常细胞的细胞核中染色体为46条, 其DNA含量相对恒定, 恶性肿瘤细胞在多数情况下染色体数目增加, DNA含量也相应增加. 因此, DNA定量分析可作为判断癌细胞的客观依据. 在测定细胞内DNA含量

研发前沿
细胞DNA定量分析技术是肿瘤早期诊断的一项新兴技术, 国外普遍应用DNA定量分析技术进行宫颈癌及癌前病变的诊断, 并作为一种常规临床检测方法之一. 在我国, 细胞DNA定量分析检测主要进行宫颈癌及癌前病变的诊断及预测, 也广泛应用于GC、食管癌、口腔肿瘤、良恶性胸腔腔积液、直结肠癌、肺癌等多种肿瘤的早期诊断. 但在提高EGC检出率的同时如何应用DNA定量分析技术改善GC患者的预后并指导治疗仍需要进一步研究.

相关报道
李德昌等对GC组织及其周边组织的细胞DNA定量分析, 认为DNA定量分析可作为GC筛选和早期诊断的重要指标及病理诊断辅助方法, DNA含量异常与GC的生物学特性密切相关, 可用于预后判断和疗效观察.

创新盘点
本文从DNA定量分析技术原理、进展及在GC诊断中的临床应用价值和发展前景等方面, 同时结合国内外在GC方面的最新研究动态进行综述, 使读者更为全面、系统的了解这项应用于肿瘤早期诊断的新技术.

的过程中, DNA定量细胞学用来衡量DNA的含量的单位为“C”. 一个C单位相当于一个G_0期细胞DNA量的1/2, 即G_0期细胞包括2个DNA定量单位, 即为2C, 称作二倍体[23]. 细胞增殖过程为G_0、G_1、S、G_2、M期. G_0期, 细胞处于阻留阶段, DNA含量为恒定的二倍体(2C); G_1期, DNA合成前期, 细胞在此期迅速合成生物所必需的RNA和蛋白质, 细胞内的DNA含量不变, 仍为二倍体(2C), 与G_0期细胞内的DNA含量相同; 当细胞进入S期, DNA合成期, 细胞内DNA含量增加1倍, 从二倍体(2C)到四倍体(4C); G_2期, DNA合成后期, 细胞内DNA含量为四倍体(4C), 细胞继续合成RNA和蛋白质, 进入M期时结束; M期, 为细胞分裂期, G_2期和M期细胞内的DNA含量在母细胞分裂成2个子细胞之前均为恒定的四倍体(4C). 因此, 根据细胞内的DNA含量, 细胞分裂可分G_0/G_1期、S期、G_2/M期3个周期. 正常分裂周期中, 绝大多数细胞处于G_0/G_1期, 其细胞核内为二倍体细胞(2C), 少数细胞进入G_2期和M期, 细胞核内为四倍体细胞(4C). 肿瘤的发生是从细胞的DNA损伤开始的, 这些损伤导致细胞的基因突变与染色体畸形或断裂, 在分裂增殖过程中, 细胞内出现DNA量的丢失、扩增或者染色体移位、不分离等, 导致细胞核DNA的质或量发生异常改变[24], 通常癌变细胞内DNA含量与正常细胞相比明显增高, 称其为异倍体, 即异倍体细胞(>5C)[25], 大多数恶性肿瘤中均可发现异倍体细胞[26,27].

2.3 DNA定量分析的应用 目前, 较多医务工作者应用全自动细胞图像分析系统(automatic imaging cytometer, AICM)进行细胞核DNA定量分析[28,29]. 有学者[30]对胸腹水中的细胞进行DNA定量分析, 并探讨其在鉴别良、恶性胸腹水中的价值, 发现AICM识别胸腹水中少数恶性细胞简单快速, 其敏感度、特异度、准确度及约登指数, 明显高于常规细胞学(84.9% *vs* 62.3%、100% *vs* 79.1%、93.1% *vs* 72.9%及0.85 *vs* 0.41), 二者之间的灵敏度、特异度、准确度及约登指数的差异均具有统计学意义(P<0.01), 细胞核DNA测定有助于提高胸腹水阳性诊断率, 在良、恶性胸腹水的鉴别诊断中较常规细胞学方法更客观、敏感. 测量细胞核DNA含量, 可作为诊断恶性肿瘤的客观指标. 目前, DNA定量分析系统已广泛应用于宫颈癌[31-35]、口腔癌[13,36-38]、食管癌[39,40]、肺癌[41]、胆道及胰腺良恶性病变[42,43]等疾病的诊断.

3 DNA定量分析与胃良恶性肿瘤

3.1 DNA定量分析与组织病理检查 胃镜是上消化道疾病最常用的辅助检查技术, 胃镜下组织病理检查是诊断胃良恶性肿瘤的金标准. 李德昌等[44]应用AICM对GC及其周边胃黏膜的细胞进行DNA定量分析, 并与组织病理检查结果进行对比, 其诊断肿瘤周边非癌胃黏膜的结果与病理诊断结果的符合率高达92.0%, 肿瘤标本的异倍体率高达88.4%. 因此, 细胞DNA定量分析可以用来作为肿瘤的辅助诊断方法, 尤其在病理诊断中遇到可疑或不确定的标本时, DNA定量分析具有重要参考价值, 弥补了病理诊断的不足与缺陷, 从而早期诊断和治疗GC.

3.2 DNA定量分析与EGC的诊断 癌症患者早期常无临床症状或症状较轻, 及时发现早期癌变显得尤为重要. 李晓琴等[45]对慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生、GC组织进行细胞DNA定量检测, 发现在慢性萎缩性胃炎病变阶段已出现异倍体细胞, 其出现率随胃黏膜病变的加重而升高(慢性萎缩性胃炎30.0%, 肠上皮化生48.2%, 不典型增生61.1%), 慢性浅表性胃炎组织中则没有检出异倍体细胞, GC组织中的异倍体检出率78.7%, 明显高于其他类型胃黏膜病变. 任本等[46]对GC及癌前病变的胃黏膜组织进行DNA定量分析, 发现重度不典型增生的异倍体检出率为52.17%, 远高于轻、中度不典型增生的8.33%. 有文献[47]指出: 胃黏膜重度不典型增生相对于轻、中度不典型增生, 已发生了质的变化, DNA异倍体出现率也随之增高, 这是癌变的一个重要标志. 轻、中度不典型增生及重度不典型增生分别相当于低级别上皮内瘤变与高级别上皮内瘤变[48], 国际癌症研究机构把上皮内瘤变引入到GC的癌前病变和早期癌[49]. 上皮内瘤变是恶性肿瘤发生前的特殊阶段, 具备与肿瘤细胞相似的侵袭性和转移能力, 在遗传学及生物形态学上也有明显改变, 如果在此阶段采取干预措施可使其发展停滞, 甚至逆转, 而DNA定量分析对其有较高的检出率及敏感性, 从而在较早阶段对其采取干预治疗, 延长患者的生存期限, 提高患者的生存质量.

3.3 DNA定量分析与GC临床及病理分级的关系

郭建文等[50]对GC标本进行DNA含量测定, DNA异倍体率高达90.0%, 随着组织病理分级的增高(低度、中度、重度恶性), 异倍体率也随之上升(45.5%、92.3%、98.4%), Nishida等[51]在对117例GC标本进行DNA定量分析发现, 随着组织学分级增加, DNA异倍体率也随之增高, 进展期GC的异倍体检出率明显高于EGC. 纪爱芳等[52]通过对560例GC患者手术切除后的肿瘤标本进行DNA定量分析, 研究DNA异倍体与GC病程进展的关系, 指出随着GC临床分期(TNM分期)及病理分级(低度与中高度恶性)的增加, DNA异倍体的检出率逐渐增高, 肿瘤组织的恶性程度也越高. 因此, DNA定量分析对于GC组织的恶性程度判断有着重要的临床意义.

3.4 DNA含量与GC转移的关系 舒细记等[53]通过AICM对胃腺癌标本进行DNA定量分析, 探讨其与胃腺癌淋巴结转移的关系, 发生淋巴结转移的胃腺癌DNA异倍体平均含量(N_1 20.48%、N_2 27.75%、N_3 31.72%)明显高于无淋巴结转移者(N_0 5.63%), 随着淋巴结转移数量的增多, 癌细胞的异倍体数量也相应增加, N3期最高(37.12%), 明显大N_1期(20.48%), GC细胞的异倍体含量越高, 淋巴结越易发生转移, 淋巴结转移个数也越多. 因此, 检测肿瘤组织细胞内的DNA异倍体含量, 有助于对肿瘤的动态观察及预后判断[54].

4 结论

对GC组织的DNA定量分析, 可在一定程度上弥补胃镜及普通病理诊断的不足, 提高EGC的检出率, 了解肿瘤细胞的增殖情况及恶性程度, 进而指导治疗, 改善预后. DNA定量分析作为GC筛选和早期诊断的重要辅助手段, 可对疾病的发生发展进行预判, 从而实现GC的二级预防, 在癌变的超早期进行干预治疗, 抑制癌前病变向癌的转变, 延长GC患者生存期限, 减轻患者痛苦和精神、经济负担. 因此, DNA定量分析在胃良恶性肿瘤早期诊断中有较高的临床应用价值. 随着科技的不断进步, 研究的不断深入, DNA定量分析用于GC诊断的前景就更为广阔.

5 参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser E, Mathers C. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer-Base No.11 [EB/OL]. Available from: http: //globocan.iarc.fr,2014-08-10

2 郑朝旭, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2010年胃癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2014; 23: 795-800

3 季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾. 中国肿瘤临床 2013; 40: 1345-1351

4 Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, Oda I, Hayashi K, Miyashiro I, Katai H, Tsujitani S, Kodera Y, Seto Y, Kaminishi M. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer* 2011; 14: 301-316 [PMID: 21894577 DOI: 10.1007/s10120-011-0085-6]

5 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见. 胃肠病学 2014; 19: 408-427

6 中华人民共和国卫生部. 中国癌症预防与控制规划纲要(2004-2010). 中国肿瘤 2004; 13: 65-68

7 李守英, 徐同磊, 徐红. 早期胃癌筛查方法应用的新进展. 中国实验诊断学 2013; 17: 187-189

8 朱黎明, 戴强, 吴云林. 早期胃癌的胃镜诊断进展. 内科理论与实践 2010; 5: 263-267

9 邹文斌, 杨帆, 李兆申. 中国胃癌诊治关键在于提高早期诊断率. 浙江大学学报(医学版) 2015; 1: 9-14

10 常越, 赵茜, 郭凤英, 景丽. 纤维胃镜活检1359例病理结果分析. 宁夏医科大学学报 2009; 31: 213-214

11 李达周, 邹文斌, 王雯, 李兆申. 早期胃癌的病程及不同治疗方法对其转归的影响. 中国实用内科杂志 2014; 34: 437-442

12 Zhong PP, Gu YQ, Wang J, Zhou QL, Wang AC, Sun XF. Application of DNA quantitative cytology in cervical cancer screening. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2013; 42: 469-470 [PMID: 24246868 DOI: 10.3760/cma.j.i.ssn.0529-5807.2013.07.010]

13 Sperandio M, Klinikowski MF, Brown AL, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Morgan PR, Warnakulasuriya S, Odell EW. Image-based DNA ploidy analysis aids prediction of malignant transformation in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 121: 643-650 [PMID: 27084261 DOI: 10.1016/j.oooo.2016.02.008]

14 Ermiah E, Abdalla F, Buhmeida A, Alshrad M, Salem N, Pyrhönen S, Collan Y. Prognostic significance of DNA image cytometry in Libyan breast cancer. *Oncology* 2012; 83: 165-176 [PMID: 22906963 DOI: 10.1159/000339788]

15 Belien JA, Buffart TE, Gill AJ, Broeckaert MA, Quirke P, Meijer GA, Grabsch HI. Gross genomic damage measured by DNA image cytometry independently predicts gastric cancer patient survival. *Br J Cancer* 2009; 101: 1011-1018 [PMID: 19738619 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605266]

16 D'Urso V, Collodoro A, Mattioli E, Giordano A, Bagella L. Cytometry and DNA ploidy: clinical uses and molecular perspective in gastric and lung cancer. *J Cell Physiol* 2010; 222: 532-539 [PMID: 20020506 DOI: 10.1002/jcp.21991]

17 刘志敏, 郭钧锋, 施鹏飞, 陈丽华, 郑建英, 李炳林. ICM细胞DNA图像定量分析技术. 中国体视学与图像分析 1997; 2: 60-64

18 Marvin A, Van Dilla. Flow cytometry: instrumentation and data analysis. London: Academic Press, 1985: 258 [DOI: 10.2307/2531985]

19 Haroske G, Meyer W, Oberholzer M, Böcking A, Kunze KD. Competence on demand in

应用要点

通过了解DNA定量分析技术, 及其在EGC诊断等方面的应用, 了解新兴的早期肿瘤诊断技术, 为临床医生及科研工作者对GC的诊断及治疗等方面研究提供借鉴.

名词解释

DNA异倍体: 肿瘤细胞恶变时, 细胞内DNA含量明显异常, 称其为异倍体细胞, 异倍体细胞的出现反映了细胞染色体结构和数目发生异常改变, 是细胞发生恶变的早期特征, 也是恶性肿瘤的重要标志之一.

DNA image cytometry. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 285-291 [PMID: 10834384 DOI: 10.1016/S0344-0338(00)80057-6]

20 Haroske G, Baak JP, Danielsen H, Giroud F, Gschwendtner A, Oberholzer M, Reith A, Spieler P, Böcking A. Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry. *Anal Cell Pathol* 2001; 23: 89-95 [PMID: 11904464 DOI: 10.1155/2001/657642]

21 Wang T, Huang H, Cui Y, Liu Q. Morphologic quantitative analysis of nucleus in laryngeal squamous cell carcinoma with Automatic Image Cytometry. *Linchuang Erbiyanhouke Zazhi* 2006; 20: 97-100, 104 [PMID: 16646397]

22 Wang Y, McManus DT, Arthur K, Johnston BT, Kennedy AJ, Coleman HG, Murray LJ, Hamilton PW. Whole slide image cytometry: a novel method to detect abnormal DNA content in Barrett's esophagus. *Lab Invest* 2015; 95: 1319-1330 [PMID: 26237272 DOI: 10.1038/labinvest.2015.98]

23 王永军, 王珩, 刘世正, 杨会钗, 王小玲, 王占东, 郭明, 杜芸. 细胞DNA定量分析在脱落细胞学诊断中的应用. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 150-153

24 夏潮涌. 图象分析仪在测定肿瘤细胞DNA含量、倍体中的若干问题. 中华病理学杂志 1999; 28: 307-308

25 Oki E, Hisamatsu Y, Ando K, Saeki H, Kakeji Y, Maehara Y. Clinical aspect and molecular mechanism of DNA aneuploidy in gastric cancers. *J Gastroenterol* 2012; 47: 351-358 [PMID: 22402775 DOI: 10.1007/s00535-012-0565-4]

26 Meng Z, Shi J, Zhu C, Gu J, Zhou C. Automated quantification of DNA aneuploidy by image cytometry as an adjunct for the cytologic diagnosis of malignant effusion. *Anal Cell Pathol* (Amst) 2013; 36: 107-115 [PMID: 24141063 DOI: 10.1155/2013/501284]

27 Laubert T, Bente V, Freitag-Wolf S, Voulgaris H, Oberländer M, Schillo K, Kleemann M, Bürk C, Bruch HP, Roblick UJ, Habermann JK. Aneuploidy and elevated CEA indicate an increased risk for metachronous metastasis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 767-775 [PMID: 23296402 DOI: 10.1007/s00384-012-1625-1]

28 陶伟, 李俊, 程柳柳. 细胞DNA定量分析技术在肺癌诊断中的应用价值. 中华肿瘤杂志 2016; 38: 113-117

29 郭睿, 杨军, 苏宝山, 康安静, 马莉, 肖娇. 全自动DNA定量技术能提高支气管镜刷片中肿瘤细胞的阳性检出率. 山西医科大学学报 2016; 47: 102-106

30 李德昌, 任力, 李炜, 岳颖, 毛志远. 全自动细胞图像分析系统在鉴别良恶性胸腹水中的应用. 诊断病理学杂志 2011; 18: 134-136

31 Böcking A, Nguyen VQ. Diagnostic and prognostic use of DNA image cytometry in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma. *Cancer* 2004; 102: 41-54 [PMID: 14968417 DOI: 10.1002/cncr.11889]

32 Duarte CE, Carvalho CR, Silva-Filho AL. Adaptation of image cytometry methodology for DNA ploidy analysis of cervical epithelium samples: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014; 53: 227-231 [PMID: 25017273 DOI: 10.1016/j.tjog.2014.04.019]

33 Garner D. Clinical application of DNA ploidy to cervical cancer screening: A review. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 931-965 [PMID: 25493231 DOI: 10.5306/wjco.v5.i5.931]

34 Chen Y. The application of DNA-image cytometry in cervical cancer screening. *J of Modern Oncol* 2015; 8: 1116-1118 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.08.27]

35 Nghiem VT, Davies KR, Beck JR, Follen M, MacAulay C, Guillaud M, Cantor SB. Economic evaluation of DNA ploidy analysis vs liquid-based cytology for cervical screening. *Br J Cancer* 2015; 112: 1951-1957 [PMID: 25919612 DOI: 10.1038/bjc.2015.95]

36 Torres-Rendon A, Stewart R, Craig GT, Wells M, Speight PM. DNA ploidy analysis by image cytometry helps to identify oral epithelial dysplasias with a high risk of malignant progression. *Oral Oncol* 2009; 45: 468-473 [PMID: 18805043 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.006]

37 Kaur M, Handa U, Mohan H, Dass A. Evaluation of brush cytology and DNA image cytometry for the detection of cancer of the oral cavity. *Diagn Cytopathol* 2016; 44: 201-205 [PMID: 26739314 DOI: 10.1002/dc.23422]

38 Macey R. DNA-Image cytometryand computer-assisted brush biopsy have potential as diagnostic tools for clinically suspected oral precancer and oral cancer. *J Evid Based Dent Pract* 2016; 16: 113-114 [DOI: 10.1016/j.jebdp.2016.05.003]

39 Dunn JM, Mackenzie GD, Oukrif D, Mosse CA, Banks MR, Thorpe S, Sasieni P, Bown SG, Novelli MR, Rabinovitch PS, Lovat LB. Image cytometry accurately detects DNA ploidy abnormalities and predicts late relapse to high-grade dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's oesophagus following photodynamic therapy. *Br J Cancer* 2010; 102: 1608-1617 [PMID: 20461081 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605688]

40 Zhao L, Wei WQ, Zhao DL, Hao CQ, Lin DM, Pan QJ, Li XQ, Lei FH, Wang JW, Wang GQ, Shang Q, Qiao YL. Population-based study of DNA image cytometry as screening method for esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 375-382 [PMID: 22294844 DOI: 10.3748/wjg.v18.i4.375]

41 Tao W, Li J, Cheng LL. Application of DNA-image cytometry in the diagnosis of lung cancer. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2016; 38: 113-117 [PMID: 26899330 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.02.007]

42 Kamphues C, Al-Abadi N, Dürr A, Bova R, Klauschen F, Stenzinger A, Bahra M, Al-Abadi H, Neuhaus P, Seehofer D. DNA index is a strong predictive marker in intrahepatic cholangiocarcinoma: the results of a five-year prospective study. *Surg Today* 2014; 44: 1336-1342 [PMID: 23975588 DOI: 10.1007/s00595-013-0701-7]

43 Biesterfeld S, Deacu L. DNA image cytometry in the differential diagnosis of benign and malignant lesions of the bile duct, the pancreatic duct and the papilla of Vater. *Anticancer Res* 2009; 29: 1579-1584 [PMID: 19443369]

44 李德昌, 岳颖, 郑吉春, 任力. 组织印片DNA倍体分析在胃癌诊断和预后评估中的应用. 空军医学杂志 2014; 30: 48-50

45 李晓琴, 杨力, 杨芝红. 脱氧核糖核酸倍体多参数分析联合胃镜病理学对早期胃癌及癌前病变的诊断意义. 临床荟萃 2010; 25: 2029-2032

46 任本, 朱晓玉, 徐令鸽, 付胜军, 张槟. 胃癌及癌前病

变DNA含量及细胞增殖活性检测的临床意义. 中国肿瘤临床 2003; 30: 17-19
47 Furuya T, Uchiyama T, Murakami T, Adachi A, Kawauchi S, Oga A, Hirano T, Sasaki K. Relationship between chromosomal instability and intratumoral regional DNA ploidy heterogeneity in primary gastric cancers. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2815-2820 [PMID: 10914729]
48 高泽立, 张成, 盛飞英, 金丽雯. 胃黏膜肠上皮化生、胃上皮内瘤变与胃癌的组织发生. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1981-1984
49 Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC press, 2000: 8
50 郭建文, 刘亮, 左连富, 赵丽, 王静, 刘江惠. 流式双内标分析食管癌、贲门癌和胃癌DNA倍体及临床意义. 河北医科大学学报 2010; 31: 558-561
51 Nishida K, Takano H, Ohtsuki T, Yoneda M, Nakamoto H, Terasawa Y, Yamane E, Nishioka B, Namura K, Yoshikawa T. Flow cytometric analysis of nuclear DNA content in the endoscopic biopsy tissues of gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 325-330 [PMID: 7625374 DOI: 10.1097/00000421-199508000-00011]
52 纪爱芳, 宋应明, 潘慧芳, 马莉. 肿瘤标志物及DNA倍体分析与胃癌病程进展的关系. 肿瘤的研究与临床 2009; 21: 711-712
53 舒细记, 镇鸿燕, 周红艳, 刘丽江. 应用图像分析技术评估胃腺癌细胞增殖、DNA倍体与淋巴结转移的关系. 汉江大学学报 2003; 31: 63-65
54 Otsu H, Iimori M, Ando K, Saeki H, Aishima S, Oda Y, Morita M, Matsuo K, Kitao H, Oki E, Maehara Y. Gastric Cancer Patients with High PLK1 Expression and DNA Aneuploidy Correlate with Poor Prognosis. *Oncology* 2016; 91: 31-40 [PMID: 27245623 DOI: 10.1159/000445952]

同行评价
本文简要介绍了DNA定量分析原理、技术进展及目前在肿瘤诊断中的应用价值, 对相关专业临床医生在科研选题方面具有一定借鉴作用, 可帮助临床医生和科研人员拓宽思路, 具有一定参考价值, 可读性较好.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.178

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 178-184
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

腹部外科围手术期过度炎症反应机制及对机体的影响

孙宝房, 陈强谱

背景资料
尽管手术技术和围手术期护理改善, 术后并发症减少, 但经历复杂腹部手术的患者, 术后炎症并发症发病率仍较高. 因此, 本文对腹部外科围手术期过度炎症反应机制及对机体的影响最新进展作一综述, 希望对改善预后提供帮助.

孙宝房, 陈强谱, 滨州医学院附属医院肝胆外科 滨州医学院附属医院临床营养中心 山东省临床营养与代谢重点实验室 山东省滨州市 256600

孙宝房, 在读硕士, 主要从事肝胆外科炎症反应的研究.

作者贡献分布: 本文综述由孙宝房完成; 陈强谱审校.

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256600, 山东省滨州市滨城区黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科, 滨州医学院附属医院临床营养中心, 山东省临床营养与代谢重点实验室. drcqp@263.net
电话: 0543-3256797

收稿日期: 2016-10-02
修回日期: 2016-11-07
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2017-01-18

Mechanism and effect of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery

Bao-Fang Sun, Qiang-Pu Chen

Bao-Fang Sun, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Key Laboratory of Shandong Province, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Key Laboratory of Shandong Province, 661 Huanghe Er Road, Bincheng District, Binzhou 256600, Shandong Province, China. drcqp@263.net

Received: 2016-10-02
Revised: 2016-11-07
Accepted: 2016-11-14
Published online: 2017-01-18

Abstract

Inflammation is an important pathophysiological change in the perioperative period of abdominal surgery. Moderate inflammatory plays a positive role in wound healing, but excessive inflammation is harmful to the body and is a major cause of postoperative complications and the common pathway of multiple organ dysfunction syndrome. Therefore, intervention of excessive inflammation response in the perioperative period can reduce the morbidity and mortality of patients. However, the current understanding of the pathophysiological process of excessive inflammatory response during the perioperative period is still in the primary stage. This article systematically reviews the induced factors, mechanism and pathophysiological changes of excessive inflammatory response during the perioperative period of abdominal surgery as well as its harm to and influence on the body.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Abdominal surgery; Perioperative period; Excessive inflammatory response; Multiple organ dysfunction

Sun BF, Chen QP. Mechanism and effect of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 178-184 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/178.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.178

摘要

炎症反应是腹部手术创伤的重要病理生理变化, 适度炎症反应对创伤愈合起到积极作

同行评议者
钦丹萍, 教授, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科; 禹正杨, 副教授, 南华大学附属第一医院; 张雅丽, 主任医师, 黑龙江省中医药科学院

用, 但过度炎症反应对机体有害, 是术后各种并发症的主要原因, 是发展至多器官障碍综合征的共同通路. 因此, 对围手术期过度炎症反应积极进行干预, 可以减少术后并发症发病率和死亡率. 但目前对围手术期过度炎症反应的病理生理过程的认识尚处初级阶段. 本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的诱发因素、发生机制、病理生理变化及对机体的危害和影响进行系统介绍.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹部外科; 围手术期; 过度炎症反应; 多器官功能障

核心提要: 近年来关于腹部外科围手术期过度炎症反应的研究方兴未艾, 研究的领域涉及多个方面, 本文主要综述了腹部外科围手术期过度炎症反应的诱发因素、发生机制、病理生理变化及对机体的危害和影响. 以期对其特殊节点进行检测干预, 为诊断治疗提供新思路.

孙宝房, 陈强谱. 腹部外科围手术期过度炎症反应机制及对机体的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 178-184 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/178.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.178

0 引言

炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应. 炎症对机体的损伤的局部组织所呈现的反应称为炎症反应. 在局部炎症过程中, 一方面损伤因子直接或间接造成组织和细胞的破坏, 另一方面通过炎症充血和渗出反应, 以稀释、杀伤和包围损伤因子. 同时通过实质和间质细胞的再生使受损的组织得以修复和愈合[1]. 如果炎症失控、炎症介质泛滥, 炎症介质溢到血浆并在远隔部位引起全身性炎症. 尽管手术技术和围手术期护理改善, 术后并发症减少, 但炎症发病率仍较高, 特别是经历复杂腹部手术的患者[2]. 因此, 了解腹部外科围手术期炎症发生机制及对机体的影响, 在炎症特殊阶段检测标志物并给予治疗, 可改善预后. 因此, 本文对腹部外科围手术期过度炎症反应机制及对机体的影响最新进展作一综述.

1 腹部外科围手术期过度炎症反应的诱发因素

术前焦虑、营养不良、饥饿等, 术中手术创伤、麻醉、输血、低体温等, 术后疼痛、缺血、感染、胃肠功能障碍等因素[3-5]可通过不同途径激活中性粒细胞和单核细胞, 释放肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、白介素(interleukin, IL)-1等促炎介质, 引起局部炎症反应, 参与机体防御反应[6]. 如果大量炎症细胞活化, 活化的炎症细胞突破了炎症细胞产生炎症介质的自限性作用, 通过自我持续放大的级联反应, 使炎症反应不断扩大, 当超出机体代偿能力时, 机体出现过度炎症反应[5]. 最近Kehlet等[7]荟萃分析证实, 焦虑、疼痛、组织损伤、肠梗阻、低体温、睡眠障碍及术前并存病增加手术应激反应强度, 促使炎症因子级联反应, 出现过度炎症反应.

大手术创伤为引起过度炎症反应的主要诱发因素[8]. 组织创伤和失血引起局部炎症反应, 损伤血管内皮, 造成微循环障碍, 从而引起相关的术后并发症, 加重全身炎症反应. 目前认为影响手术创伤程度的因素主要为: 手术类型、持续时间、麻醉、病人的年龄、性别、既往健康状况、药物作用、液体治疗、术后疼痛等[9,10]. 其中, 年龄是一个特别的因素, 老年人大多数存在并存病, 应对手术应激反应的储备能力下降[11]. Cecconi等[12]荟萃分析证实, 老年手术病人更易受到手术应激影响, 故更易出现过度炎症反应.

2 腹部外科围手术期过度炎症反应发生的机制

2.1 局部炎症反应

2.1.1 炎症细胞活化: 炎症启动的特征是炎症细胞激活. 在损伤部位, 固有和非固有免疫细胞为刺激信号的“第一反应者”. 固有免疫细胞, 如巨噬细胞、肥大细胞、树突状细胞、成纤维细胞、淋巴细胞, 和非固有免疫细胞, 如中性粒细胞、淋巴细胞. 它们活化后产生多种细胞因子、趋化因子、蛋白酶、白三烯、NO等[9,13]. 炎症细胞除了免疫细胞外, 还包括参与炎症反应的内皮细胞、血小板等. 内皮细胞活化后促使凝血系统激活、化学介质释放、血管渗透、白细胞黏附和募集. 活化的血小板产生生长因子, 例如: 转化生长因子-β、血小板衍生生长因子等, 并作为白细胞趋化因子[14].

2.1.2 免疫系统的激活: 在大手术创伤的前30 min, 主要有由失血和组织创伤引起局部炎症反应. 组织损伤启动损伤相关分子模式或警

研发前沿
在腹部外科围手术期中, 适度炎症反应对创伤愈合起到积极作用, 但过度炎症反应对机体有害. 对围手术期过度炎症反应的确切机制及对“度”特殊节点检测标志物并给予干预, 尚需进一步的研究.

相关报道
近年来, 人们曾试图人工合成一些炎症介质的拮抗药来治疗围手术期过度炎症反应. 然而, 机体内的抗炎介质与促炎介质在不同的环节上相互作用、相互拮抗, 形成复杂的炎症调控网络. 当抗炎介质与促炎介质同时并存又相互加强, 则会导致炎症反应和免疫功能更为严重的紊乱.

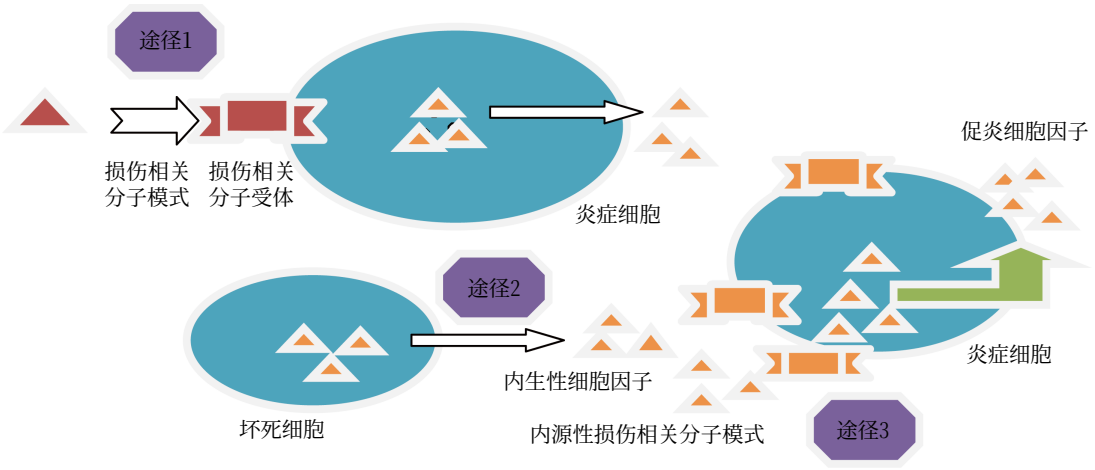


图 1　无菌性刺激诱导过度炎症反应模式图.

报素[15]. 它们由激活的免疫细胞分泌或坏死组织释放. 损伤相关分子模式直接激活一些免疫细胞, 包括中性粒细胞和单核细胞, 作用于细胞表面损伤相关分子受体. 损伤相关分子模式还是补体的有效激活剂, 导致C3a、C5a等的快速产生. 补体和炎症细胞导致炎症因子的产生和释放[6,16].

目前认为[14], 组织损伤等无菌性刺激诱导的损伤相关分子模式和细胞因子激活机体免疫系统, 诱导炎症反应至少包含3个相互不排斥的途径: (1)损伤相关分子模式激活相关分子受体, 例如Toll样受体、核苷酸聚化结构域样受体3. 这些受体激活导致细胞因子和趋化因子的上调, 例如IL-1β等. 这些细胞因子的释放来激活额外的炎症细胞; (2)损伤或坏死的细胞释放内生性细胞因子(如IL-1α、IL-33), 来激活信号途径下游的损伤相关分子受体[17]; (3)内源性损伤相关分子模式直接通过机体受体途径(图1).

一些最新观点[18,19]认为, 在重要脏器存在“炎症警报细胞”. “炎症警报细胞”为器官和脉管系统内通过炎症受体和细胞内信号系统产生炎性介质的一类细胞. 例如重要脏器的一些上皮细胞、血管内皮细胞等. 它们可识别受损组织中的配体, 如损伤相关分子模式或警报素, 产生趋化因子和炎症因子, 进而可引起全身炎症反应, 易导致多器官功能障碍综合征[18,20]. 另外, 通过内源性报警信号相关的免疫训练, 可以维持损伤相关分子模式诱导的免疫反应[21].

2.1.3 炎症介质播散: 器官损伤和感染导致相关分子模式进一步释放, 进而形成循环, 导致持续炎症反应和免疫激活[6]. 炎症细胞激活后能产生多种促炎细胞因子, 它们又可导致炎症细胞活化, 两者互为因果, 形成炎症瀑布. 如果炎症失控, 炎症介质泛滥到血浆并在远隔部位引起全身性炎症.

2.2 全身炎症反应

2.2.1 促炎介质的泛滥: 腹部外科手术创伤引起炎症细胞如巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞和内皮细胞活化, 释放炎症介质, 包括细胞因子、补体裂解产物及氧自由基等. 炎症是一种对手术的适应性反应, 当炎症反应不受管制时导致过度反应[22]. 过度炎症反应时, 活化的炎症细胞突破了炎症细胞产生炎症介质的自限性作用, 产生自我持续放大的级联反应[23]. 促使大量促炎介质释放, 如TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、干扰素(Interferon, IFN)、白三烯、血小板活化因子、活性氧、溶酶体酶、组织因子、血栓素A2、血浆源介质等[9]. 进而溢到血浆, 引起全身性炎症反应.

2.2.2 促炎、抗炎介质失衡: 近年来, 提出了持续性炎症、免疫抑制、分解代谢综合征, 为一种促炎-抗炎反应失衡的状态, 特别是在腹部外科[24]. 炎症细胞既能产生促炎介质, 也能产生抗炎介质. 主要的抗炎介质有: IL-4、IL-10、IL-13、前列腺素E2、前列环素、脂氧素、NO、膜联蛋白-1、可溶性TNF-α受体、内源性IL-1受体拮抗剂等. 机体内的抗炎介质与促炎介质在不同的环节上相互作用、相互拮抗, 形成复杂的炎症调控网络[25]. 生理状态下, 促炎反应与抗炎反应处于平衡状态. 应激状态下促炎细胞因子被激活, 促炎细胞因子进

而可激活中性粒细胞、巨噬细胞等, 引起促炎因子二次释放, 促炎反应占主导地位, 引起全身炎症反应综合征, 最终导致多器官功能衰竭[10]. 在手术后早期阶段, IL-6在抗炎作用中起主要作用. 减弱TNF-α、IL-1作用, 促进IL-Rα和可溶性TNF受体产生; 通过结合于促炎细胞因子TNF-α、IL-1β, 起到减弱炎症反应作用; 诱导巨噬细胞释放前列腺素E2, 前列腺素E2阻止T细胞分裂、IL-2产生及IL-2受体表达; 通过细胞内环磷激活酸腺苷, 前列腺素E2抑制巨噬细胞TNF-α、IL-1β合成, 来减弱炎症反应. 前列腺素E2也可刺激潜在抗炎细胞因子IL-10释放. 这些抗炎反应导致细胞因子失衡, 这就是抗炎反应综合征. 这一综合征的特点是: 促炎细胞因子TNF-α、IL-1β、IL-12和TNF-γ水平降低, 抗炎细胞因子IL-6、IL-10、IL-1Rα水平升高[8]. 抗炎介质占优势时, 导致免疫抑制, 增加对感染的易感性[26]. 当抗炎介质与促炎介质同时并存又相互加强, 则会导致炎症反应和免疫功能更为严重的紊乱[27,28].

2.3 原发疾病对过度炎症反应的影响 腹部外科病人, 特别是肿瘤病人, 处于营养不良状态, 致免疫调节异常, 增加氧化应激反应, 消弱免疫反应, 引起应激激素和炎症因子释放, 促使糖、脂肪、蛋白质分解代谢增加[29,30]. 急症手术病人, 大部分术前存在生理紊乱, 约44%的病人达到系统性炎症反应综合征的标准[31,32]. 这些原发疾病本身的因素更易导致术后过度炎症反应、多器官功能障碍甚至死亡. 另外, 伴发肥胖、糖尿病、高血压, 腹部大手术术后并发症高达30%, 易引起过度炎症反应[33].

3 腹部外科围手术期过度炎症反应对机体的影响

腹部外科围手术期炎症反应损伤血管内皮细胞, 产生炎症因子和凝血因子, 导致微循环障碍. 同时, 促炎因子释放增加血管渗漏、氮氧化合物产生及黏附分子相互作用, 导致多核白细胞相互黏附, 从而加重微循环障碍, 改变微循环环境, 引起组织器官功能障碍[9,34]. 这一病理过程如果得不到有效调控, 最终可能导致多器官功能障碍综合征的发生[35].

3.1 脓毒血症及脓毒血症性休克 脓毒血症及脓毒血症性休克是腹部外科大手术后严重的并发症. 手术创伤及术后感染等致IL-1、IL-6、IFN-γ等大量炎症因子、前列腺素、血小板活化因子等炎症调节介质释放, 同时引起单核细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞等功能抑制, 进一步发展导致脓毒血症及脓毒血症性休克[36,37]. 常表现为: 寒战、高热、白细胞增加, 重者可有神志改变、心肌炎、弥散性血管内凝血、呼吸窘迫综合征等[38]. 如果不能得到有效调控, 将进一步发展为多器官功能障碍综合征[39].

3.2 肝功能障碍 目前认为, 促炎细胞因子引起肝Kupffer细胞和中性粒细胞活化. Kupffer细胞活化后分泌IL-8、组织因子等, 引起中性粒细胞黏附和微血栓形成, 导致微循环障碍. 同时分泌TNF-α, 产生氮氧化合物, 释放氧自由基等, 直接损伤紧邻的肝细胞. 中性粒细胞活化后释放活性氧, 诱导中性粒细胞到达肝血管床, 导致肝细胞损伤. 促炎细胞因子还可作为趋化信号促使白细胞外渗, 并攻击肝细胞. 白细胞黏附分子诱导白细胞脱颗粒, 致蛋白酶和活性氧形成, 这些进入肝组织, 引起肝细胞内氧化应激反应和线粒体功能障碍, 最终导致肝细胞坏死[40]. 另外, 坏死的细胞可释放介质, 如: HMGB-1, 从而进一步引起中性粒细胞活化和组织损伤, 最终可引起肝功能障碍[34]. Rahbari等[41]研究证明, 肝切除术可直接造成肝脏的损伤, 术后肝脏组织减少, 过度炎症反应可促使肝功能障碍的发生.

3.3 呼吸功能障 细胞因子、黏附分子、趋化因子可促使肺小血管内中性粒细胞聚集、黏附, 内皮细胞受损, 肺毛细血管内可有微血栓形成. 同时, TNF-α、IL-1β激活微血管内皮细胞, 导致内皮细胞E选择素、P选择素、ICAM-1表达和白细胞聚集, 致呼吸膜损伤. 激活的白细胞可释放活性氧、蛋白水解酶和细胞因子, 进一步损伤内皮细胞, 使毛细血管通透性增加, 进一步损伤肺泡上皮, 肺泡上皮的屏障功能降低, 肺顺应性降低, 引起肺泡水肿, 诱导呼吸功能障碍[34]. 最近研究[42]发现, TNF-α通过激活TNF受体P55介导的细胞凋亡蛋白酶-8死亡信号引起肺水肿, 进而引起肺功能障碍.

3.4 肾功能不全 手术创伤可引起肾血流量减少及肾小管功能障碍, 过度炎症反应进一步加重了肾脏损害. Golden等[43]认为, 炎症反应释放的炎症因子和氧自由基直接造成血管内皮损伤, 造成微循环障碍, 导致围手术期肾损伤, 致

创新盘点

本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的诱发因素、发生机制、病理生理变化及对机体的危害和影响进行了系统介绍. 而且对无菌性刺激诱导过度炎症反应机制进行了详细图文阐述, 希望对读者有所启发.

应用要点

目前, 对围手术期过度炎症反应的病理生理过程的认识尚处于初级阶段. 本文对腹部外科围手术期度炎症反应的诱发因素、发生机制、对机体的影响最新进展进行了综述, 为临床诊断治疗提供了新思路, 对防止术后并发症, 提高患者生存率有一定的意义.

急性肾功能障碍. 其中, TNF-α降低肾小球滤过率, 导致肾小球上皮损伤[44]. IL-1β诱导中性粒细胞聚集, 致肾小球微血栓形成, 致微循环障碍, 加重肾损伤[45].

3.5 心脏功能障碍 Paniagua Iglesias等[46]发现, 手术应激和组织损伤引起机体过度炎症和高凝状态, 可致冠脉血栓形成, 引起急性冠脉综合征. 在炎症过程中, 细胞因子的过度释放可致心血管功能障碍, 如动脉粥样硬化、动脉瘤和高血压的发生[34]. 氮氧化合物和超氧离子相互作用, 形成氧自由基, 进而促进心肌细胞损伤、维持炎症状态、诱导特殊的凋亡途径, 最终削弱心肌功能.

Briasoulis等[47]认为, 慢性的炎症过程可致心肌细胞的逆行重构、心肌外基质病理性肥大、心肌壁变薄等, 最终可导致心力衰竭. 其中, 促炎细胞因子TNF-α、IL-8与抗炎细胞因子IL-10失衡, 可促使左心室重构, 致左心衰竭的发生[48].

3.6 中枢神经损害 Hu等[49]认为, 炎症反应可通过多种分子机制激活小胶质细胞, 小胶质细胞可以分泌大量可溶性炎症分子, 包括细胞因子、类花生四希酸、补体、兴奋性氨基酸、氧自由基及氮氧化合物等. 这些可溶性炎症因子可通过影响神经物质的产生和作用、神经可塑性及神经毒性引起认知能力下降. 而Krenk等[50]认为, 手术引起促炎因子表达, 导致机体急性期反应, 这些反应包括行为、生理、心理方面的改变, 从而增加疲劳、减少睡眠、减少饮食摄入、减少社会接触和活动、发热、痛觉过敏. 这些间接引起认知功能障碍.

最近研究[51]发现, 在手术应激状态下, 小胶质细胞和其他大脑免疫细胞它们的形态学和功能状态发生改变, 分泌大量促炎细胞因子和前列腺素. 这些炎症调节介质破坏了神经生理与免疫反应之间的平衡, 对记忆、神经塑变性和神经发生产生毒性作用. 同时减少神经营养因子和塑变相关因子的产生, 导致认知功能障碍和其他神经精神疾病的发生.

4 结论

腹部外科围手术期过度炎症反应是由围手术期各种诱发因素引起的, 以炎细胞活化、细胞因子及炎性介质异常表达、促炎-抗炎网络体系失衡为基础, 导致各器官功能障碍的一系列病理生理学过程. 虽然对其发病机制及对机体的影响做了大量的研究, 但其确切机制及特殊阶段的干预仍需进一步探讨. 因此, 对腹部外科围手术期过度炎症反应及导致各器官功能障碍过程的特殊节点进行检测干预, 为诊断治疗提供新思路, 是下一步研究的重点.

5 参考文献

1 Cervantes-Villagrana RD, Cervantes-Villagrana AR, Presno-Bernal JM. Signaling mechanisms involved in resolution of inflammation. *Gac Med Mex* 2014; 150: 440-449 [PMID: 25275846]

2 Lahiri R, Derwa Y, Bashir Z, Giles E, Torrance HD, Owen HC, O'Dwyer MJ, O'Brien A, Stagg AJ, Bhattacharya S, Foster GR, Alazawi W. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Major Abdominal Surgery Predicted by Early Upregulation of TLR4 and TLR5. *Ann Surg* 2016; 263: 1028-1037 [PMID: 26020106 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001248]

3 Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Can J Anaesth* 2015; 62: 110-119 [PMID: 25501695 DOI: 10.1007/s12630-014-0264-0]

4 Drapalova J, Kopecky P, Bartlova M, Lacinova Z, Novak D, Maruna P, Lips M, Mraz M, Lindner J, Haluzik M. The influence of deep hypothermia on inflammatory status, tissue hypoxia and endocrine function of adipose tissue during cardiac surgery. *Cryobiology* 2014; 68: 269-275 [PMID: 24548542 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2014.02.007]

5 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝切除术围手术期过度炎症反应调控的多学科专家共识. 中华消化外科杂志 2014; 13: 751-755

6 Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, Koenderman L, Kubes P, Lilford RJ. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014; 384: 1455-1465 [PMID: 25390327 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5]

7 Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 189-198 [PMID: 18650627 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a]

8 Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg* 2006; 141: 1132-1140 [PMID: 17116807 DOI: 10.1001/archsurg.141.11.1132]

9 Dobson GP. Addressing the Global Burden of Trauma in Major Surgery. *Front Surg* 2015; 2: 43 [PMID: 26389122 DOI: 10.3389/fsurg.2015.00043]

10 Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg* 2016; 264: 73-80 [PMID: 27275778 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001691]

11 Al-Refaie WB, Parsons HM, Habermann EB, Kwaan M, Spencer MP, Henderson WG, Rothenberger DA. Operative outcomes beyond 30-day mortality: colorectal cancer surgery in oldest old. *Ann Surg* 2011; 253: 947-952 [PMID: 21490452 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318216f56e]

12 Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella

G, Ball J, Grounds RM, Hamilton M, Rhodes A. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 2013; 17: 209 [PMID: 23672779 DOI: 10.1186/cc11823]
13 O'Dwyer MJ, Owen HC, Torrance HD. The perioperative immune response. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 336-342 [PMID: 26103142 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000213]
14 Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 826-837 [PMID: 21088683 DOI: 10.1038/nri2873]
15 Pálmai-Pallag T, Bachrati CZ. Inflammation-induced DNA damage and damage-induced inflammation: a vicious cycle. *Microbes Infect* 2014; 16: 822-832 [PMID: 25449753 DOI: 10.1016/j.micinf.2014.10.001]
16 Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. *Ann Intensive Care* 2012; 2: 27 [PMID: 22788849 DOI: 10.1186/2110-5820-2-27]
17 Hirsiger S, Simmen HP, Werner CM, Wanner GA, Rittirsch D. Danger signals activating the immune response after trauma. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 189-194 [PMID: 22778496 DOI: 10.1155/2012/315941]
18 Hatakeyama N, Matsuda N. Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 5766-5778 [PMID: 25229471 DOI: 10.2174/1381612820361409 12122809]
19 Matsuda N. Alert cell strategy in SIRS-induced vasculitis: sepsis and endothelial cells. *J Intensive Care* 2016; 4: 21 [PMID: 27011790 DOI: 10.1186/s40560-016-0147-2]
20 Manson J, Thiemermann C, Brohi K. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation. *Br J Surg* 2012; 99 Suppl 1: 12-20 [PMID: 22441851 DOI: 10.1002/bjs.7717]
21 Crișan TO, Netea MG, Joosten LA. Innate immune memory: Implications for host responses to damage-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2016; 46: 817-828 [PMID: 26970440 DOI: 10.1002/eji.201545497]
22 Koo EG, Lai LM, Choi GY, Chan MT. Systemic inflammation in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011; 25: 413-425 [PMID: 21925406 DOI: 10.1016/j.bpa.2011.06.005]
23 Mokart D, Giaoui E, Barbier L, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Faucher M, Guiramand J, Ewald J, Bisbal M, Blache JL, Delpero JR, Leone M, Turrini O. Postoperative sepsis in cancer patients undergoing major elective digestive surgery is associated with increased long-term mortality. *J Crit Care* 2016; 31: 48-53 [PMID: 26507291 DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.10.001]
24 Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, Moldawer LL, Moore FA. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 1491-1501 [PMID: 22695412 DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000]
25 Binkowska AM, Michalak G, Słotwiński R. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection. *Cent Eur J Immunol* 2015; 40: 206-216 [PMID: 26557036 DOI: 10.5114/ceji.2015.52835]
26 Islam MN, Bradley BA, Ceredig R. Sterile post-traumatic immunosuppression. *Clin Transl Immunology* 2016; 5: e77 [PMID: 27195120 DOI: 10.1038/cti.2016.13]
27 Ding R, Ma X. Persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome: a special type of chronic critical illness. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2016; 19: 734-736 [PMID: 27452746]
28 Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Miyazaki M. Immunosuppression following surgical and traumatic injury. *Surg Today* 2010; 40: 793-808 [PMID: 20740341 DOI: 10.1007/s00595-010-4323-z]
29 Braga M. Perioperative immunonutrition and gut function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 485-488 [PMID: 22878242 DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283567d8f]
30 Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 66S-72S [PMID: 24009251 DOI: 10.1177/0148607113494406]
31 Becher RD, Hoth JJ, Miller PR, Mowery NT, Chang MC, Meredith JW. A critical assessment of outcomes in emergency versus nonemergency general surgery using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Am Surg* 2011; 77: 951-959 [PMID: 21944366]
32 Becher RD, Hoth JJ, Miller PR, Meredith JW, Chang MC. Systemic inflammation worsens outcomes in emergency surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 1140-1149 [PMID: 22673238 DOI: 10.1097/TA.0b013e3182516a97]
33 Lawson EH, Wang X, Cohen ME, Hall BL, Tanzman H, Ko CY. Morbidity and mortality after colorectal procedures: comparison of data from the American College of Surgeons case log system and the ACS NSQIP. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 1077-1085 [PMID: 21470879 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.03.002]
34 Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015; 53: 23-28 [PMID: 25837846 DOI: 10.1016/j.aat.2015.03.002]
35 Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg* 2012; 78: 1-8 [PMID: 22273282]
36 Fried E, Weissman C, Sprung C. Postoperative sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 396-401 [PMID: 21677580 DOI: 10.1097/MCC.0b013e328348bee2]
37 Emami-Razavi SH, Mohammadi A, Alibakhshi A, Jalali M, Ghajarzadeh M. Incidence of Post-Operative Sepsis and Role of Charlson Co-Morbidity Score for Predicting Postoperative Sepsis. *Acta Med Iran* 2016; 54: 318-322 [PMID: 27309480]
38 MacFie J. Surgical sepsis. *Br J Surg* 2013; 100: 1119-1122 [PMID: 23842825 DOI: 10.1002/bjs.9155_1]
39 Rossaint J, Zarbock A. Pathogenesis of Multiple Organ Failure in Sepsis. *Crit Rev Immunol* 2015; 35: 277-291 [PMID: 26757392 DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2015015461]

名词解释

炎症警报细胞: 为器官和脉管系统内通过炎症受体和细胞内信号系统产生炎性介质的一类细胞. 例如重要脏器的一些上皮细胞、血管内皮细胞等. 他们可识别受损组织中的配体, 如损伤相关分子模式或警报素, 产生趋化因子和炎症因子, 进而可引起全身炎症反应.

同行评价
本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的诱发因素、发生机制、病理生理变化及对机体的危害和影响进行系统介绍, 综述的文献较新, 综述的内容结构合理, 表达清晰, 对临床与科研开展相关工作具有一定的参考价值.

40 Jaeschke H. Mechanisms of Liver Injury. II. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1083-G1088 [PMID: 16687579 DOI: 10.1152/ajpgi.00568.2005]

41 Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Büchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011; 149: 713-724 [PMID: 21236455 DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.001]

42 Patel BV, Wilson MR, O'Dea KP, Takata M. TNF-induced death signaling triggers alveolar epithelial dysfunction in acute lung injury. *J Immunol* 2013; 190: 4274-4282 [PMID: 23487422 DOI: 10.4049/jimmunol.1202437]

43 Golden D, Corbett J, Forni LG. Peri-operative renal dysfunction: prevention and management. *Anaesthesia* 2016; 71 Suppl 1: 51-57 [PMID: 26620147 DOI: 10.1111/anae.13313]

44 Xu C, Chang A, Hack BK, Eadon MT, Alper SL, Cunningham PN. TNF-mediated damage to glomerular endothelium is an important determinant of acute kidney injury in sepsis. *Kidney Int* 2014; 85: 72-81 [PMID: 23903370 DOI: 10.1038/ki.2013.286]

45 Berry M, Clatworthy MR. Immunotherapy for acute kidney injury. *Immunotherapy* 2012; 4: 323-334 [PMID: 22401637 DOI: 10.2217/imt.11.175]

46 Paniagua Iglesias P, Díaz Ruano S, Álvarez-García J. Myocardial injury after noncardiac surgery. *Rev Esp Cardiol* (Engl Ed) 2014; 67: 794-796 [PMID: 25205649 DOI: 10.1016/j.rec.2014.05.011]

47 Briasoulis A, Androulakis E, Christophides T, Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 169-176 [PMID: 26872673 DOI: 10.1007/s10741-016-9533-z]

48 Zarrouk-Mahjoub S, Zaghdoudi M, Amira Z, Chebi H, Khabouchi N, Finsterer J, Mechmeche R, Ghazouani E. Pro- and anti-inflammatory cytokines in post-infarction left ventricular remodeling. *Int J Cardiol* 2016; 221: 632-636 [PMID: 27423081 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.073]

49 Hu Z, Ou Y, Duan K, Jiang X. Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2010; 74: 722-724 [PMID: 19944539 DOI: 10.1016/j.mehy.2009.10.040]

50 Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 951-956 [PMID: 20626359 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2010.02268.x]

51 Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 181-213 [PMID: 20970492 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.015]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.185

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 185-189
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

术后延续性护理干预对腹腔镜下行胆囊切除治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者的临床观察

毛沅英

毛沅英, 浙江省义乌市中心医院内科 浙江省义乌市 322000

毛沅英, 主管护师, 从事普外科护理研究.

作者贡献分布: 毛沅英独立完成了本文.

通讯作者: 毛沅英, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 浙江省义乌市中心医院普外科. liegansu@126.com
电话: 0579-85209106

收稿日期: 2016-10-10
修回日期: 2016-11-10
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2017-01-18

Clinical effects of continued nursing intervention after laparoscopic cholecystectomy for gallbladder stones in patients with cirrhotic portal hypertension

Yuan-Ying Mao

Yuan-Ying Mao, Department of Internal Medicine, the Central Hospital of Yiwu, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yuan-Ying Mao, Nurse-in-Charge, Department of Internal Medicine, the Central Hospital of Yiwu, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. liegansu@126.com

Received: 2016-10-10
Revised: 2016-11-10
Accepted: 2016-11-14
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of continued nursing intervention after laparoscopic cholecystectomy (LC) for gallbladder stones in cirrhotic patients with portal hypertension.

METHODS

Seventy patients with cirrhotic portal hypertension and gallbladder stones were randomly divided into a routine care group and a continued care group, with 35 cases in each group. The two groups were given the same drug therapy after operation. The routine care group was given routine care, while the continued care group was additionally given continued care on the basis of routine care. Postoperative recovery, activity on day 4 after operation and upon discharge, and the incidence of postoperative complications were compared between the two groups.

RESULTS

Time to bowel sound recovery, time to first anus exhaust, time to ambulation, length of hospital stay, and hospital expenses were significantly lower in the continued care group than in the routine care group ($P < 0.05$). Activity distance and time on day 4 after operation and upon discharge were significantly better in the continued care group than in the routine care group ($P < 0.05$). The overall incidence of complications was significantly lower in the continued care group than in the

背景资料
肝硬化合并疾病手术的风险性及不可预测性, 对临床医生是一个难题, 对护理工作也是增加难度. 提高护理技术水平, 对于肝硬化合并病手术具有积极作用.

同行评议者
丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科; 孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科

routine care group (11.43% *vs* 40.0%, $P < 0.05$). Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL) and prothrombin activity (PTA) differed significantly between before and after intervention in both groups ($P < 0.05$). After intervention, ALT, AST, TBIL and PTA changes were more significant in the continued care group than in the routine care group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Continued nursing intervention can promote bowel function recovery, improve postoperative activity ability, reduce complications, and improve liver function in patients with cirrhotic portal hypertension after LC for gallbladder stones.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Continued postoperative care; Laparoscopic cholecystectomy; Gallbladder stones; Cirrhotic portal hypertension

Mao YY. Clinical effects of continued nursing intervention after laparoscopic cholecystectomy for gallbladder stones in patients with cirrhotic portal hypertension. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 185-189 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/185.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.185

摘要

目的

观察术后延续性护理干预对腹腔镜下行胆囊切除治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者的临床疗效.

方法

选取70例胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者, 随机分为常规组和干预组各35例, 2组术后均按照医嘱执行药物治疗, 如给予消炎, 维生素K及保肝药物等对症治疗. 常规组给予常规护理, 如常规吸氧、心理护理、饮食护理等; 干预组在对照组基础上给予术后延续性护理, 然后观察2组患者术后恢复情况、术后4 d和出院时活动度情况及术后并发症发生率情况.

结果

干预组术后肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、下床活动时间、住院时间、住院费用均低于常规组, 差异有显著性($P<0.05$); 干预组在术后4 d和出院时活动距离和活动时间均优于常规组($P<0.05$); 干预组并发症以感染为多, 总发生率为4例(11.43%); 常规组并发症以术后感染较多(5例), 出血和恶心呕吐次之(各3例), 总发生率为40.00%, 二者比较差异有统计学意义($P<0.05$); 2组干预前后谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)比较, 差异有显著性($P<0.05$); 干预后干预组ALT、AST、TBIL、PTA变化均明显于对照组, 二者比较差异有显著性($P<0.05$).

结论

术后延续性护理干预能促进腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者术后恢复, 提高术后运动活动能力, 降低并发症发生和改善肝功能.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 术后延续性护理; 腹腔镜胆囊切除术; 胆囊结石; 肝硬化门静脉高压症

核心提要: 本文采用术后延续性护理干预, 对伴有肝硬化胆囊手术病人有保护肝功能, 能减少术后并发症的作用, 有较好的实用性, 增加了手术安全性.

毛沅英. 术后延续性护理干预对腹腔镜下行胆囊切除治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者的临床观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 185-189 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/185.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.185

0 引言

近年来, 随着生活节奏的加快和饮食不规律的摄入, 胆囊结石的发病率逐年升高, 药物治疗的目的是控制胆囊炎的反复发作, 但是最主要的根治方法仍需手术切除治疗, 可是对于伴有肝硬化疾病者却给手术带来了很大难度. 肝硬化患者多数伴有不同程度的肝功能障碍, 凝血因子合成减少, 导致肝脏凝血功能降低, 对术后出血和恢复有着很大影响. 随着微创技术的快速发展, 腹腔镜运用临床已经十分成熟, 具有手术创面小, 有利于患者早日康复等优点. 我们对35例腹腔镜手术治疗胆囊结石合并肝

研发前沿
通过术后延续性护理干预可进一步提高术后患者的护理服务质量和丰富护理服务的内容. 同时能缩短住院时间和减少并发症的发生, 比较经济实用.

相关报道
Elshaer等报道, 胆囊切除术可用于大部分胆囊结石伴肝硬化门静脉高压症的患者, 并且能够取得良好的手术效果. 对于肝功能Child-Pugh A、B级患者, 腹腔镜胆囊切除术是安全可行的.

硬化门脉高压患者术后行延续性护理干预, 疗效满意, 现总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2013-04/2016-04在浙江省义乌市中心医院住院患者, 共70例, 随机分为常规组和干预组各35例. 常规组中男20例, 女15例; 年龄38-72岁, 平均年龄53.2岁; 肝功能Child分级: A级18例、B级17例; 脾Ⅱ度肿大20例, Ⅲ度肿大15例; 胆囊结石单发者10例, 多发者12例, 充满型者13例. 干预组中男22例, 女13例; 年龄40-76岁, 平均年龄54.6岁; 肝功能Child分级: A级19例、B级16例; 脾Ⅱ度肿大18例, Ⅲ度肿大17例; 胆囊结石单发者12例, 多发者11例, 充满型者12例. 2组患者一般资料如年龄、性别、肝功能情况、胆囊结石等资料经统计学分析, 差异无显著性(P>0.05), 具有可比性.

1.1.2 诊断标准: 胆囊结石诊断依据文献[1], 通过彩色多普勒超声检查, 可见胆囊腔内有单个或多个强回声光团, 随体位移动, 后方伴有声影; 充满型结石可见囊腔透声窗消失, 可见一弧形强回声, 后方伴有声影. 肝硬化门静脉高压症符合《内科学》中诊断标准[2].

1.1.3 排除标准: 胃出血、巨脾, 凝血功能障碍者, 急性化脓性胆管炎, 严重心、肝、肾病变者及血液系统疾病者.

1.2 方法 2组患者均按照医嘱执行药物治疗, 如消炎, 维生素K及保肝药物对症治疗. 常规组: 给予常规护理, 如常规吸氧、心电监护, 心理护理, 饮食护理等. 干预组: 在常规组基础上进行术后延续性护理, 具体方法如下.

1.2.1 术后情志护理干预: 中医七情变化可调整机体阴阳和气血的运行, 调和脏腑功能, 对于疾病的恢复和预后有重要意义. 肝具有疏泄功能, 肝胆相照, 肝脏功能失调疏泄失常, 胆汁不循常道, 溢于管外, 发生胆汁漏. 怒为肝志, 心情气愤可影响肝脏气血的调和, 疏泄功能失常. 护理人员要对患者进行情志护理, 要针对患者进行个体化开导, 如播放轻音乐、推荐阅读开心读物等, 或一起分享其他病友快乐的事情, 从而保证患者心情愉悦, 调整肝脏疏泄功能.

1.2.2 术后中医饮食辨证干预: 建议患者术后6 h后进食, 多为流食. 根据中医辩证饮食干预, 对于胃脘部胀满不适者, 多进食陈皮粥、薏仁粥、淮山粥等健脾理气食物, 可以促进胃肠运动功能. 对于肝气不舒者, 可中医强调辩证论治, 详细记录患者舌苔、脉搏情况, 饮食调护宜进补气血之食, 诸如等, 忌腥物, 以促进患者肠胃功能的恢复.

1.2.3 术后中医特色护理干预: 术后伤口会有不同程度的疼痛, 除了口服止痛药物外, 护理人员可以采用中医穴位止痛, 如耳穴贴敷法, 护理人员取患者双耳交感、皮质、神门等穴位, 用柏子仁籽反复按压, 5 min/次, 缓解疼痛. 穴位按摩可以促进机体气血运行, 改善患者肠胃功能, 如按压足阳明胃经穴内关、足三里、合谷等穴位, 手法柔和有力, 以舒适为度, 每个穴位均按摩2 min左右.

1.2.4 术后预防并发症发生干预: 术后要对切口进行常规消毒, 除此护理人员还要采用0.5%碘伏反复擦洗手术切口, 擦洗时以切开为中心, 进行由外向内半径约3 cm消毒, 同时遵照医嘱预防性的静滴抗生素, 并密切关注切口处的变化, 防止切开疝发生. 术后麻醉消失后, 患者出现疼痛时多表现为躁动不安, 身体来回翻转, 容易增加感染, 要给予镇痛药物. 对于术后有腹腔引流管者注意观察引流物的颜色、质及量.

1.2.5 术后中医音乐护理干预: 中医认为, 五脏配五音, 对于肝脏的音乐适合选用舒肝柔缓的旋律, 如《江南雨》等可以促进全身气机的运行. 或者让患者用心聆听自己喜欢的音乐风格来调节内心喜悦, 同时通过听音乐帮助转移患者的注意力. 所以护理人员可以针对患者对音乐风格的爱好选择不同的音乐进行播放. 可以通过手机带上耳机进行聆听, 也可以通过手机外放与病室患者一起欣赏, 尽情享受, 达到全身心的放松.

1.3 观察指标 观察2组患者术后恢复情况、术后4 d和出院时活动度情况、术后并发症发生率情况及肝功能变化情况.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计数资料以百分数(%)表示, 采用χ^2检验, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者术后恢复情况比较 干预组术后肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、下床活动时

创新盘点
本文基于国内外文献的相关报道, 通过对35例腹腔镜下行胆囊切除治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症患者进行术后延续性护理干预, 能促进术后患者的恢复, 提高生活质量, 对该病的临床护理干预进一步深入研究有一定的使用价值.

应用要点
本文通过术后延续性护理模式, 制定延续护理计划, 对患者进行术后中医特色护理, 以积极促进患者术后恢复, 降低并发症和改善肝功能.

名词解释
术后延续性护理: 将手术患者的手术期护理服务延续术后的一种护理模式, 持续关注与照顾患者术后患者的恢复情况.

表 1　2组患者术后恢复情况比较 (mean±SD)

分组	肠鸣音恢复时间(h)	肛门排气时间(h)	下床活动时间(d)	住院时间(d)	住院费用(元)
常规组	32.6±5.2	43.8±6.2	4.82±1.23	8.71±1.32	8776.4±453.6
干预组	16.5±4.9[a]	24.9±3.9[a]	3.53±0.96[a]	6.52±0.85[a]	6538.5±426.4[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 常规组.

表 2　2组患者术后活动度情况比较 (mean±SD)

分组	术后4 d		出院时	
	活动距离(m)	活动时间(min)	活动距离(m)	活动时间(min)
常规组	659.8±45.2	70.1±8.6	972.6±81.4	95.7±8.1
干预组	875.4±58.9[a]	88.9±9.1[a]	1291.3±102.5[a]	132.6±12.6[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 常规组.

表 3　2组患者术后并发症情况比较*n*(%)

分组	切开感染	出血情况	恶心呕吐	胆汁漏	尿潴留	总计
常规组	5	3	3	1	2	14(40.00)
干预组	2	1	1	0	0	4(11.43)[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 常规组.

间、住院时间、住院费用均低于常规组, 差异有显著性(*P*<0.05, 表1).

2.2 2组患者术后活动度情况 干预组在术后4 d和出院时活动距离和活动时间均优于常规组(*P*<0.05, 表2).

2.3 2组患者术后并发症情况比较 干预组并发症以感染为多, 总发生率为4例(11.43%); 常规组并发症以术后感染较多(5例), 出血和恶心呕吐次之(各3例), 总发生率为40.00%, 二者比较差异有统计学意义(*P*<0.05, 表3).

2.4 2组患者肝功能变化比较 2组干预前后谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)比较, 差异有显著性(*P*<0.05); 干预后干预组ALT、AST、TBIL、PTA变化均明显于对照组, 二者比较差异有显著性(*P*<0.05, 表4).

3 讨论

随着科学技术的发展和人们健康意识的增强, 传统的护理模式已不能满足目前患者的需要, 而方便、快捷、实用的特色护理方法已经广泛应用于临床, 尤其适用于外科手术患者. 术后延续性护理是一种新型护理模式, 能更全面更快的适应护理学的发展和患者的术后需求. 胆囊结石是胆道系统常见多发疾病, 单纯的胆囊结石可通过腹腔镜手术或开腹手术进行手术治疗. 但是对于合并有肝硬化门静脉高压症时给手术切除胆囊增加了难度, 容易发生出血、肝衰竭、腹腔感染等情况. Elshaer等[3]报道, 胆囊切除术可用于大部分胆囊结石伴肝硬化门静脉高压症的患者, 并且能够取得良好的手术效果. 国内外学者认为, 对于肝功能Child-Pugh A、B级患者, 腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)是安全可行的[4-6]. 积极做好术后延续性护理干预[7-10], 对术后伤口的恢复和降低并发症有着重要意义. 护理人员可根据患者术后情况进行针对性护理, 如术后情志护理、术后中医药食护理、中医特色护理和中医音乐护理等, 不但丰富了护理学科的内容, 也促进了护理学科的进一步发展, 提升了护理质量, 获得了满意疗效[11-13]. 本研究结果表明, 在实施延续性护理干预后干预

表 4　2组患者干预前后肝功能变化比较 (mean±SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(mmol/L)	PTA(%)
常规组				
治疗前	436.5±76.2	107.5±35.2	94.5±22.3	24.1±7.5
治疗后	87.4±12.7[a]	76.4±17.5[a]	73.5±19.8[a]	37.9±9.5[a]
干预组				
治疗前	437.1±79.8	108.8±36.3	95.2±21.4	24.6±7.4
治疗后	61.3±11.6[ac]	44.5±14.4[ac]	45.7±12.6[ac]	48.4±8.3[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 常规组, [c]*P*<0.05 *vs* 干预组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; PTA: 凝血酶原活动度.

同行评价

作者从护理干预角度, 探讨胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症者, 在腹腔镜下行胆囊切除治疗的影响, 得到有益的结果. 文章具有一定的新意, 提示护理工作的重要性及及时性, 值得分享.

组肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、下床活动时间、住院时间、住院费用均低于常规组(*P*<0.05); 通过中医耳穴按压和足阳明胃经穴位的按摩, 能明显改善术后患者的活动距离和活动时间(*P*<0.05); 干预组伤口感染2例, 可能是术中胆汁尚未吸净, 胆汁中所含的细菌会引起腹腔感染; 术后出血1例, 量较少; 恶心呕吐1例, 可能与胆囊切除后胆囊不能正常分泌促进消化有关. 所以腹腔镜行胆囊手术用时短, 切口小, 术后并发症、切口感染及出血等发生较少, 有利于患者快速康复[14,15].

总之, 术后延续性护理干预对LC治疗胆囊结石合并肝硬化门静脉高压症, 可缩短手术时间和住院时间, 减少术中出血量, 降低并发症.

4　参考文献

1 周永昌, 郭万学. 超声医学. 第4版. 北京: 科学技术出版社, 2000: 468
2 叶任高. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 483-484
3 Elshaer M, Gravante G, Thomas K, Sorge R, Al-Hamali S, Ebdewi H. Subtotal cholecystectomy for "difficult gallbladders": systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2015; 150: 159-168 [PMID: 25548894 DOI: 10.1001/jamasurg.2014.1219]
4 Nguyen KT, Kitisin K, Steel J, Jeyabalan G, Aggarwal S, Geller DA, Gamblin TC. Cirrhosis is not a contraindication to laparoscopic cholecystectomy: results and practical recommendations. *HPB* (Oxford) 2011; 13: 192-197 [PMID: 21309937 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00270.x]
5 Quillin RC, Burns JM, Pineda JA, Hanseman D, Rudich SM, Edwards MJ, Tevar AD. Laparoscopic cholecystectomy in the cirrhotic patient: predictors of outcome. *Surgery* 2013; 153: 634-640 [PMID: 23305593 DOI: 10.1016/j.surg.2012.11.012]
6 de Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, van Kempen BJ, Spronk S, Metselaar HJ, Lange JF, Kazemier G. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholecystolithiasis. *Br J Surg* 2013; 100: 209-216 [PMID: 23034741 DOI: 10.1002/bjs.8911]
7 黄秋环, 浦涧, 黄丽伟, 龙丽珍, 梁明佩. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术患者中的应用. 中国医药导报 2012; 9: 131-133
8 邹咏娥. 全程优质护理在腹腔镜胆囊切除术中的应用. 护理实践与研究 2012; 9: 45-46
9 张妍, 皮红英. 术后延续性护理服务应用的研究进展. 中华现代护理杂志 2010; 16: 3595-3596
10 蒋亚明, 刘丽芳, 张敏. 中西医结合护理腹腔镜胆囊切除术患者疗效观察. 河北中医 2014; 36: 297-298
11 陶洪英. 综合护理干预对腹腔镜胆囊切除术患者胃肠功能恢复及并发症的影响. 深圳中西医结合杂志 2014; 24: 139-140
12 刘晓玲. 综合护理干预措施在腹腔镜胆囊切除术中的应用效果. 齐齐哈尔医学院学报 2013; 34: 3579-3580
13 阮思华. 综合护理干预对腹腔镜胆囊切除术患者的临床应用体会. 河南外科学杂志 2015; 21: 139
14 史建中, 钱同青, 王家兴, 邱伟, 曹正清. 腹腔镜胆囊切除术中转开腹的临床探讨. 中国现代普通外科进展 2014; 17: 248-252
15 方驰华, 叶荣强, 项楠, 范应方, 陈建新, 刘星星. 门静脉高压症患者门静脉系统的三维重建特点. 中华消化外科杂志 2012; 11: 143-147

编辑: 马亚娟　电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.190

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 190-193
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

细菌感染性腹泻216例临床及病原学特点

朱 勇, 李 丽, 张跃新

背景资料
新疆医科大学第一附属医院肠道门诊感染性患者在夏秋季患者多发, 有助于相关实验的资料收集整理分析, 通过回顾性分析, 较为客观、真实, 利于感染性腹泻病原体流行病学规律的进一步认识, 以采取科学合理的诊治措施.

朱勇, 新疆医科大学第一附属医院急救创伤中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

李丽, 张跃新, 新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

朱勇, 主治医师, 主要从事急救医学方向的研究.

作者贡献分布: 课题设计由张跃新、朱勇及李丽共同完成; 研制过程、试剂提供、数据分析由朱勇与李丽共同完成; 朱勇与李丽共同参与论文写作.

通讯作者: 张跃新, 主任医师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新市区鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心. 122816029@qq.com

收稿日期: 2016-10-09
修回日期: 2016-11-15
接受日期: 2016-11-21
在线出版日期: 2017-01-18

Clinical and etiological characteristics of bacterial infectious diarrhea: Analysis of 216 cases

Yong Zhu, Li Li, Yue-Xin Zhang

Yong Zhu, Emergency Trauma Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Li Li, Yue-Xin Zhang, Infectious Disease Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yue-Xin Zhang, Chief Physician, Infectious Disease Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Carp Hill South Road, New District, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 122816029@qq.com

Received: 2016-10-09
Revised: 2016-11-15
Accepted: 2016-11-21
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To investigate the clinical and etiological characteristics of bacterial infectious diarrhea.

METHODS

The clinical and etiological characteristics of 216 cases of infectious diarrhea collected in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from 2012 to 2014 were analyzed retrospectively. Count data were compared using χ^2 test.

RESULTS

Of 3215 infectious diarrhea patients treated over the three years, 216 had positive fecal bacterial culture, including 112 cases of pathogenic *Escherichia coli* (*E. coli*) infection (51.8%), 64 cases of Shigella infection (29.6%), 23 cases of *Vibrio parahaemolyticus* infection (10.6%), and 17 cases of Salmonella infection (7.8%). Diarrhea patients were seen more commonly in May and October each year. The clinical manifestations of pathogenic *E. coli* infection were abdominal pain, diarrhea, nausea, vomiting, and dehydration, while those of Shigella infection were fever, abdominal pain, diarrhea, and tenesmus.

CONCLUSION

The positive rate of fecal bacteria culture in patients with infectious diarrhea is low, and the diarrhea is caused mainly by *E. coli* and Shigella. There are differences in clinical manifestations between *E. coli* and Shigella infections.

同行评议者
缪梓萍, 主任医师, 浙江省疾病预防控制中心传染病防制所; 王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心; 王俊平, 教授, 山西省人民医院消化科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea; *Escherichia coli*; Shigella

Zhu Y, Li L, Zhang YX. Clinical and etiological characteristics of bacterial infectious diarrhea: Analysis of 216 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 190-193 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/190.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.190

摘要

目的

了解细菌感染性腹泻的临床及病原学特点.

方法

回顾性分析2012-2014年新疆医科大学第一附属医院216例感染性腹泻患者的临床及病原学特点. 计数资料行χ^2检验.

结果

3年间因感染性腹泻就诊的3215例患者中, 216例粪细菌培养阳性, 包括致病性大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)感染112例(51.8%), 志贺菌属感染64例(29.6%), 副溶血弧菌感染23例(10.6%), 沙门菌属感染17例(7.8%); 腹泻就诊者在每年5-10 mo多见; 致病性*E. coli*感染临床表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐, 可伴有脱水, 志贺菌属感染临床表现为发热、腹痛、腹泻、里急后重感.

结论

感染性腹泻患者粪细菌培养阳性率不高, 仍以*E. coli*、志贺菌属为主, 不同细菌感染腹泻患者临床表现有差异.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹泻; 大肠埃希菌; 志贺菌属

核心提要: 分析2012-2014年新疆医科大学第一附属医院肠道门诊216例感染性腹泻患者的临床及病原学特点, 总体粪细菌培养阳性率不高, 仍以大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)、志贺菌属等常见为主, 不同细菌感染腹泻患者临床表现有差异, 有助于指导治疗. 儿童组中仍然是以*E. coli*感染感染为主, 但临床表现无特异性, 需注意鉴别, 新疆虽属内陆地区, 副溶血性弧菌感染有增多趋势.

朱勇, 李丽, 张跃新. 细菌感染性腹泻216例临床及病原学特点. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 190-193 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/190.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.190

0 引言

急性细菌感染性腹泻患病率高, 可影响健康、危及生命并造成重大经济损失. 全球每年估计发生30-50亿例次腹泻, 死亡人数达300-500万[1], 本研究分析了2012-2014年新疆医科大学第一附属医院感染科肠道门诊216例由不同病原菌所致感染性腹泻的临床及病原学特点, 了解不同病原菌所致感染性腹泻的临床表现, 有助更好地治疗该类疾患.

1 材料和方法

采用回顾性分析, 收集2012-01/2014-12因腹泻在新疆医科大学第一附属医院肠道门诊就诊的患者资料. 所有患者收集人口学资料, 记录临床表现, 行粪常规检查和粪便培养. 粪细菌培养仪器型号: VITEK 2 compact, 生产厂家: 梅里埃, 仪器在有效期内, 分别采用硫柠胆蔗培养基和沙门志贺属琼脂培养基分离细菌, 取纯培养菌落, 采用生化法鉴定病原. 针对其中粪细菌学阳性病例, 比较其临床及实验室资料.

统计学处理 采用SPSS13.0软件分析统计资料, 计数资料行χ^2检验, 构成比以率表示. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2012-01/2014-12就诊于新疆医科大学第一附属医院肠道门诊的3415例患者中, 检测标本699份, 共分离到216例株菌, 检出率为30.9%. 病原谱分布如下: 致病性大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)感染112例, 占51.8%; 志贺菌属感染64例, 占29.6%; 副溶血弧菌感染23例, 占10.6%; 沙门菌属感染17例, 占7.8%.

2.1 细菌感染性腹泻患者的流行病学特征 (1)人群分布: 216例患者中男性112例, 女性71例, 男女人数之比为1.5∶1.0; 年龄l-84岁, 平均35.2岁±11.7岁; (2)患者年龄特征: 患者主要集中在14岁以下的儿童组, 检出率39.7%(31/78); 14-19岁年龄组, 检出率34.7%(25/72). 成年组中, 其中30-39岁年龄组肠道各种致病菌均有检出, 阳性检出率最高, 达到36.6%(66/180), 60岁以上的老年组检出率较低28.7%(23/80). 每种病原在患者中的年龄分布各不相同. 致病性*E. coli*

研发前沿
感染性腹泻是腹泻的常见疾病, 长期动态的研究、观察, 有助于对该类疾患的有效掌控, 本实验中缺少对特定人群, 如职业等因素影响. 同时缺少最有力的药敏结果, 目前耐药性细菌的变迁, 造成治疗延误, 这对指导抗生素的应用都是遗憾, 有望改进.

相关报道
相关文献报道较多, 许多研究都注意到了细菌培养及药敏结果, 有些研究进入到细胞免疫、分子生物学等基础研究, 但与临床紧密结合的报道较少.

创新盘点
本文中感染性腹泻的常见病原菌、人群分布、年龄分布与前人报道基本吻合, 但新疆地区近年来类似论文不多, 有助于特定地区对此疾患的进一步认知. 本文虽样本数不多, 但却再次印证了不同病原菌感染所致的临床差异.

表 1 不同年龄组患者病原菌感染情况*n*(%)

年龄(岁)	检测数(*n*)	*E. coli*	志贺菌属	副溶血弧菌	沙门菌属	合计
<14	78	19(24.3)	7(8.9)	2(2.5)	3(3.8)	31(39.7)
14-19	72	6(8.3)	14(19.4)	3(4.16)	2(2.7)	25(34.7)
20-29	165	5(3.0)	19(11.5)	4(2.4)	2(1.2)	30(18.8)
30-39	180	43(23.8)	11(6.1)	8(4.4)	4(2.2)	66(36.6)
40-59	124	28(22.5)	6(4.8)	4(3.2)	3(2.4)	41(33.0)
≥60	80	11(13.7)	7(8.7)	2(2.5)	3(3.7)	23(28.7)
合计	699	112	64	23	17	216

E. coli: 大肠埃希菌.

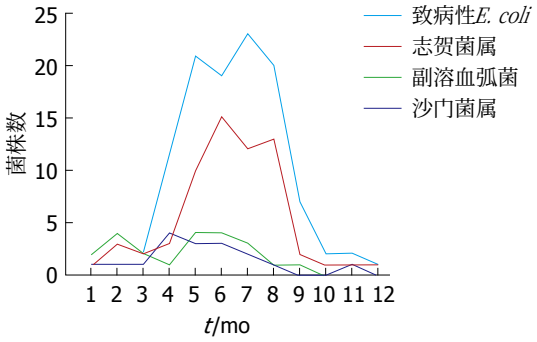


图 1 3年来不同病原菌感染月份分布图. *E. coli*: 大肠埃希菌.

则以14岁以下儿童组检出率最高, 检出率为24.3%(19/78), 其次为30-39岁与40-49岁年龄组, 检出率分别为为23.8%和22.5%. 志贺菌以14-19岁和20-29岁年龄组检出率较高, 分别为19.4%(14/72)、11.5%(19/165); 副溶血性弧菌、沙门菌各年龄组检出率没有明显差异(表1).

2.2 细菌感染性腹泻的季节分布 肠道感染发病季节的比较如图1. 从月份分布来看, 致病性*E. coli*感染以5-10 mo多见, 占所有病例的90.4%, 其中又以6-9 mo为高发时期, 占84.2%. 志贺菌属感染以6-9 mo多见, 其余月份相对少见. 副溶血弧菌、沙门菌属感染全年均有发生, 但他们的阳性检测率较少.

2.3 不同病原菌所致细菌感染性腹泻的临床表现 *E. coli*与志贺菌属感染在本研究人群中多见, 比较主要在这两者中进行. 其中*E. coli*感染患者常见发热、腹痛、呕吐、腹泻次数、便常规阳性等表现; 而志贺菌属感染患者常见表现为发热、腹痛、里急后重感、腹泻次数、脱水体征, 对两者临床表现进行统计学分析发现, 其差异具有统计学意义($\chi^2=72.61$, $P<0.05$). 副溶血弧菌感染者出现呕吐多见, 症状以消化系症状如腹痛、腹泻、脱水体征表现为主, 而沙门菌属感染部分患者亦可以里急后重感(23.5%), 便常规检测阳性发现率较高(70.5%)其余表现无临床特异性(表2).

3 讨论

引起感染性腹泻的病原菌种类较多, 不同国家和地区受环境、经济条件和生活方式影响, 引起腹泻病的主要病原体有所不同, 城市仍以志贺菌、沙门菌、肠致泻性大肠杆菌和空肠弯曲菌为主[2,3].

本次研究结果显示, 新疆医科大学第一附属医院是新疆地区的一所综合性医院, 承担了当地的重要医疗卫生服务工作. 该院肠道门诊收治以急性腹泻为主要症状的患者, 包括大量感染性腹泻患者, 有一定的区域代表性, 且本地相关文献报道少见. 近3年, 该院肠道门诊就诊人数与细菌分离率均有下降, 可能与食品卫生监督工作加强、人民生活水平提高有关. 该院肠道门诊就诊患者细菌性感染性腹泻位于首位的病原是*E. coli*, 其次是志贺菌、副溶血性弧菌和沙门菌. 主要病原菌的流行具有人群和时间的分布特点, 且不同病原菌临床表现具有差异性. 从人群分布来看, 每种病原在患者中的年龄分布各不相同, 致病性*E. coli*则以14岁以下儿童组检出率最高, 志贺菌以14-19岁和20-29岁年龄组检出率较高, 副溶血性弧菌、沙门菌各年龄组检出率没有明显差异, 与先前报道类似[4,5]. 从月份分布来看, 以夏秋季发病者最为多见, 与既往研究结果一致[6]. 不同病原菌所致肠道感染的临床表现比较, 其中*E. coli*与志贺菌属2组间部分临床表现差异具有统计学意义, 为今后有针对性地防控某种病

应用要点
实际应用中, 患者的临床表现是第1位的, 往往先经验性抗感染等对症处理, 不同临床表现, 结合便常规表现多引导了抗生素的使用, 本实验中的不同病原菌感染临床表现有助于指导经验性治疗, 但科学的诊治依据应该根据多次的细菌培养及药敏结果, 以后临床中有望能够出现快速的细菌培养诊断仪器设备, 以利于临床.

表 2　不同病原菌所致肠道感染的临床表现比较*n*(%)

临床表现	*E. coli*	志贺菌	副溶血弧菌	沙门菌属
发热	41(36.6)[a]	53(82.8)	4(17.4)	3(17.60)
腹痛	42(37.5)[a]	44(68.7)	7(30.4)	2(11.70)
呕吐	56(50.0)	23(35.9)	14(60.8)	2(11.76)
里急后重	11(9.8)[a]	45(70.3)	4(17.4)	4(23.50)
脱水体征	16(14.2)[a]	50(78.1)	11(47.8)	3(17.60)
腹泻>5次	67(59.8)[a]	58(90.6)	13(56.5)	7(41.10)
便常规阳性	45(40.1)	50(78.1)	11(47.8)	12(70.50)

[a]*P*<0.05 *vs* 志贺菌. *E. coli*: 大肠埃希菌.

原体的传播、并对其正确诊断与治疗指引了方向.

本研究中*E. coli*与志贺菌属感染多见. *E. coli*感染虽然在儿童组检出率较高, 但其临床表现无特异性, 注意多进行鉴别诊断[7-9]. 研究中还发现即使无典型的急后重、黏液脓血便症状等细菌性痢疾典型症状的腹泻人群中, 同样应注意是否为志贺菌属感染[10,11]. 副溶血性弧菌是另一种重要的肠道致病菌, 其引起的散发性腹泻或食物中毒所占的比例位居我国微生物食源性疾病的首位[12]. 近年来, 由于新疆地区人群生活水平提高及饮食习惯的改变, 对海产品等的食用量增加, 人群暴露几率增大, 副溶血弧菌感染人数增加, 因此, 应该对既往多发于沿海地区的副溶血性弧菌引起的感染性腹泻的防控提高重视. 而在此次研究中常见的沙门菌感染发现较少, 3年间总体细菌培养阳性率较低, 可能与下列因素有关: 感染性腹泻中仅不到一半为细菌感染; 可能有不能明确的病原体; 不同细菌对培养基的要求不同, 且部分患者已口服过抗生素后就诊; 不同职业人群所致发病率由于阳性样本较少, 未行相关统计学处理; 上述因素可能导致统计误差与偏倚[13-15]. 另外本实验中因细菌培养后的药敏结果少, 未纳入本实验组进行统计分析, 今后要加强对感染性腹泻病原体流行病学规律的进一步认识, 以采取科学合理的诊治措施, 降低其发病率, 进行有效的预防和诊治.

4　参考文献

1 DuPont HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med* 2009; 361: 1560-1569 [PMID: 19828533 DOI: 10.1056/NEJMcp0904162]
2 张昕, 高永军, 冯子健, 王子军, 冉陆. 2008年全国其他感染性腹泻报告病例信息分析. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3370-3375
3 张晓宇, 吴守芝, 李一航. 2003-2007年西安市感染性腹泻细菌病原学监测结果分析. 疾病监测 2008; 23: 34-36
4 杨乐. 急性感染性腹泻病原菌的分布及其耐药性分析. 中国实用医药 2013; 8: 137-138
5 王辉, 杨崇广, 牛辰. 细菌的群体性行为与耐药. 微生物与感染 2011; 6: 122
6 林东昉, 齐绪林, 徐晓刚. 细菌感染性腹泻2380例临床及病原学分析. 中华传染病杂志 2010; 21: 126-127
7 龚智翔, 曾玫, 朱启镕, 倪武, 缪晓辉. 上海地区儿童A组轮状病毒腹泻的分子流行病学. 中华传染病杂志 2012; 30: 288-292
8 龚四堂. 提高对儿童急性感染性腹泻病的认识. 中华儿科杂志 2016; 54: 481-482
9 于国慧. 北京地区儿童感染性腹泻病原学和耐药性分析. 临床儿科杂志 2010; 28: 535-538
10 刘桂荣, 刘园. 北京市2001-2004年志贺菌菌型分布及变迁分析. 中国公共卫生 2005; 21: 719
11 缪晓辉. 对感染性腹泻的新认识. 中华传染病杂志 2006; 24: 217-219
12 刘秀梅, 陈艳, 王晓英, 计融. 1992-2001年食源性疾病暴发资料分析-国家食源性疾病监测网. 卫生研究 2004; 33: 725-727
13 何战英, 窦相峰, 刘桂荣, 曲梅, 高志勇, 严寒秋, 刘园, 林晖, 王全意. 北京市2008-2009年沙门菌感染性腹泻现况研究. 中华流行病学杂志 2010; 31: 1438-1439
14 曲梅, 阚飙, 黄芳, 张新, 张代涛, 崔志刚, 刘桂荣, 何战英, 窦相峰, 王全意. 北京市2008-2009年沙门菌流行特征和分子分型. 中华预防医学杂志 2011; 45: 113-117
15 田耕, 王晶, 李全瑞, 王久伶, 刑建刚, 康丽红. 北京市重症感染性腹泻病原学和耐药性分析289例. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1137-1139

编辑: 闫晋利　电编: 胡珊

名词解释

副溶血性弧菌: 为革兰氏阴性杆菌, 呈弧状、杆状、丝状等多种形状, 无芽孢. 进食含有该菌的食物可致食物中毒, 也称嗜盐菌食物中毒. 临床上以急性起病、腹痛、呕吐、腹泻及水样便为主要症状. 副溶血性弧菌是一种海洋细菌, 主要来源于鱼、虾、蟹、贝类和海藻等海产品. 此菌对酸敏感, 在普通食醋中5 min即可杀死; 对热的抵抗力较弱.

同行评价

本文思路正确, 采取的方法具有一定的科学性, 结果具有一定参考价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.194

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 194-198
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效及安全性

杨 湾, 张春椿

背景资料
十二指肠溃疡患者脾胃湿热证是常见的慢性疾病之一. 此病的发病率男性略高于女性患者, 节律性和周期性是其典型特征. 作为一种全球性消化系统常见疾病之一, 该病的病程较长, 易产生并发症, 严重影响了人体健康.

杨湾, 浙江中医药大学药学院 浙江省杭州市 311200

张春椿, 浙江中医药大学附属第一医院 浙江省杭州市 311200

杨湾, 主要从事中药方面的研究.

作者贡献分布: 本研究由杨湾与张春椿设计和共同完成; 文章数据处理与写作由杨湾完成.

通讯作者: 杨湾, 311200, 浙江省杭州市滨江区滨文路1号, 浙江中医药大学药学院. 3100297940@qq.com

收稿日期: 2016-09-17
修回日期: 2016-10-06
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2017-01-18

Efficacy and safety of Jiuwei Xiaoyang soup *vs* nizatidine tablets in treatment of duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome

Wan Yang, Chun-Chun Zhang

Wan Yang, College of Pharmacy, Zhejiang Traditional Chinese Medical University, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Chun-Chun Zhang, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medical University, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wan Yang, College of Pharmacy, Zhejiang Traditional Chinese Medical University, 1 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. 3100297940@qq.com

Received: 2016-09-17
Revised: 2016-10-06
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To compare the efficacy and safety of Jiuwei Xiaoyang soup and nizatidine tablets in the treatment of duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome.

METHODS

Eighty duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome treated from January 2015 to May 2016 were randomly divided into either an experimental group to receive Jiuwei Xiaoyang soup (n = 40) or a control group to receive nizatidine tablets (n = 40). The treatment lasted six weeks in both groups. The rates of clinical improvement, gastroscopic improvement, and recurrence were compared between the two groups.

RESULTS

The rate of clinical improvement (*e.g.*, dry mouth and body weight) was significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of ulcer recurrence was significantly lower in the experimental group than the control group ($P < 0.05$). The rate of gastroscopic improvement did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Jiuwei Xiaoyang soup is superior to nizatidine tablets in improving clinical symptoms and

同行评议者
袁红霞, 研究员, 天津中医药大学

reducing ulcer recurrence in duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Duodenal ulcer; Spleen; Jiuwei Xiaoyang soup; Nizatidine tablets

Yang W, Zhang CC. Efficacy and safety of Jiuwei Xiaoyang soup *vs* nizatidine tablets in treatment of duodenal ulcer patients with spleen-stomach dampness-heat syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 194-198 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/194.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.194

摘要

目的

探讨九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效及对相关安全性分析.

方法

临床选取2015-01/2016-05入浙江中医药大学附属第一医院治疗的十二指肠溃疡脾胃湿热证患者80例. 随机抽取40例患者使用九味消疡汤进行治疗, 将其作为实验组; 将另外的40例患者使用尼扎替丁片进行治疗, 将其作为对照组. 对2组患者治疗6 wk的疗程. 观察比较患者在治疗前后的临床症状改善率, 溃疡复发率以及胃镜下的改善率. 观察并比较幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的清除率. 从而客观评价九味消疡汤的疗效.

结果

使用九味消疡汤进行治疗的患者的临床改善率显著高于使用尼扎替丁片进行治疗的患者, 实验组的对患者口干口苦、身重肢倦等一些临床表现的改善显著高于对照组, 且2组数据差异具有统计学意义($P<0.05$); 在溃疡复发率的改善上, 在对2组患者的随访过程中发现, 实验组的复发率显著低于对照组, 数据差异具有统计学意义($P<0.05$). 在胃镜下的溃疡面积改善率方面, 使用九味消疡汤与使用尼扎替丁片的疗效并无太大差异, 2组数据差异无统计学意义($P>0.05$). 在*H. pylori*感染的清除方面, 使用九味消疡汤治疗的疗效明显优于使用尼扎替丁片, 且差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论

九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效更为显著. 九味消疡汤能够改善十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床症状, 对降低溃疡的复发率作用显著.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 十二指肠溃疡; 脾胃湿热证; 九味消疡汤; 尼扎替丁片

核心提要: 使用九味消疡汤较尼扎替丁片对十二指肠溃疡患者脾胃湿热证的临床效果更显著, 且安全性较高, 更适合治疗脾胃湿热证患者.

杨湾, 张春椿. 九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效及安全性. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 194-198 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/194.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.194

0 引言

十二指肠溃疡是一种慢性溃疡, 主要发生在十二指肠处, 属于常见的消化性溃疡疾病之一[1]. 在春冬两季的发病率最高, 临床表现为腹痛、胀痛, 且具有周期性和节律性. 此病易反复发作, 不易治疗, 且容易引发严重的并发症. 据相关研究[2]发现, 十二指肠溃疡的发病率男性高于女性. 目前, 对于十二指肠的治疗, 西医主要使用可以降低胃酸的、加强胃黏膜保护的、促进胃动力的药物[3-5]. 在某种程度上, 这些西药的疗效快, 效果好, 被大多医生所选择, 但这些药物也往往会产生有害物质, 不良反应大, 并且在过多使用这些药物时, 容易产生耐药性, 不能根本地解决此疾病[6,7]. 近些年来, 开始有专家重视中药, 中药在治疗此疾病时有着显著优点[8]. 用中医药治疗可以显著降低药物的不良反应, 在降低复发率方面上, 中医药的作用也优于西药. 本病临床特点为胃脘灼痛、口干口苦、恶心等症状, 与中医脾胃湿热证的特点相符合. 中医认为, 湿热是由于脾胃不能正常运化谷物水液, 水反为湿, 谷反为滞. 临床上用清热化湿和胃止痛等方法可以取得较好的效果. 本研究使用九味消疡汤对比尼扎替丁片治疗十二指肠溃疡患者脾胃湿热证临床疗效, 为

研发前沿

本文分析对比九味消疡汤和尼扎替丁片对十二指肠溃疡患者脾胃湿热证的临床效果. 从而选择更为有效的治疗药物, 提高患者的生活质量.

相关报道

有相关报道称, 十二指肠溃疡的发病机制是胃酸、药物、幽门螺旋杆菌等因素导致侵袭力过强, 而使黏膜的防卫力过低, 于是黏膜极易受损, 从而形成溃疡. 关于十二指肠溃疡的病因, 研究发现, 遗传因素与本病有极大关系, 另外不良的生活习惯也会增大本病的发生率, 如吸烟、经常酗酒等.

创新盘点
九味消疡汤能明显改善十二指肠溃疡脾胃湿热证的临床症状, 疗效优于尼扎替丁片.

使用中药治疗脾胃湿热证十二指肠溃疡提供参考价值, 同时分析中药与西药对患者不良反应的影响, 从而选取更优的治疗方式, 提高患者的生活质量.

1 材料和方法

1.1 材料 临床选取80例2015-01/2016-05入浙江中医药大学附属第一医院进行治疗的十二指肠溃疡脾胃湿热证患者, 其中随机抽取40例患者将其作为实验组, 使用九味消疡汤进行治疗, 九味消疡汤的组成成分: 黄芩10 g, 枳实6 g, 竹茹12 g, 法半夏10 g, 茯苓10 g, 生姜6 g, 陈皮6 g, 蒲公英6 g. 本药方由浙江中医药大学附属第一医院统一负责煎制, 将一剂药煎成两包, 每包的量在150 mL左右; 将另外的40例患者使用尼扎替丁片(湖南威特药业有限药业公司生产, 每盒0.15 g×14片, 批号为: H20090065)进行治疗, 将其作为对照组. 实验组患者的年龄18-64岁, 平均年龄35.5岁±6.5岁, 其中男性23例, 女性17例. 对照组患者的年龄19-64岁, 平均年龄34.5岁±7.5岁, 其中男性22例, 女性18例. 2组患者在年龄性别上均无统计学差异.

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: 纳入标准: 所有患者经电子胃镜确诊为十二指肠溃疡, 由中医临床验证为脾胃湿热证; 经胃镜检查发现有十二指肠溃疡的病灶, 处于A2期; 本研究获浙江中医药大学附属第一医院伦理委员会批准, 患者或近亲属对研究方案签署知情同意书. 排除标准: 有出血、癌变等相关并发症的患者; 年龄未满18岁或超过65岁; 合并有心脑血管、肝肾和造血系统等严重疾病患者.

1.2.2 幽门螺杆菌检测: 对2组患者进行幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)检测, 按照《第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告》标准, 分别记录2组患者*H. pylori*阳性例数, 在治疗结束4 wk后, 记录检测*H. pylori*清除状况.

1.2.3 临床治疗: 实验组患者, 使用九味消疡汤治疗, 患者分别在上午和下午湿热后各服一包, 疗程为1 mo. 对照组患者, 使用尼扎替丁分散片治疗, 服用尼扎替丁分散片0.3 g/d, 于睡前服用, 疗程1 mo. 记录并分析患者用药的不良反应. 对患者在治疗前后用电子胃镜各检查1次, 观察治疗后的溃疡面积的愈合情况. 在治疗后的第3个月后对患者进行随访, 在胃镜下观察患者的十二指肠溃疡的复发情况.

1.2.4 疗效观察: 观察患者的临床症状, 体征的缓解情况, 按照《中药新药临床研究指导原则》拟定的标准对患者的临床疗效进行分级处理. 治愈: 症状、体征基本消失; 显效: 症状、体征明显改善; 有效: 患者的临床症状、体征有好转; 无效: 患者的临床症状体征无改善甚至加重. 胃镜下的疗效评定标准为, 治愈: 溃疡及周围炎症全部消失; 显效: 溃疡基本消失, 但炎症仍存在; 有效: 患者的溃疡面积缩小50%以上; 无效: 患者的溃疡面积缩小50%以下. 统计并分析2组患者的愈合率(治愈率+显效率)及总有效率(愈合率+有效率).

统计学处理 采用SPSS20.0软件进行统计学分析, 等级资料采用秩和检验, 计量资料用mean±SD表示, 2组间比较采用*t*检验, 计数资料用百分率(%)表示, 采用χ^2检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者资料的比较 本研究中实验组40例, 年龄18-64岁, 对照组19-64岁, 2组患者中病程最短12 mo, 最长9年. 2组患者的性别、平均年龄、平均病程比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表1).

2.2 治疗前溃疡面积比较 经比较, 实验组患者治疗前溃疡面积(9.1 m^2±1.2 m^2)与对照组(9.0 m^2±1.3 m^2), 差异并无统计意义($t=3.023$, $P=0.069$).

2.3 2组患者临床疗效分析 2组患者经治疗后, 按照《中药新药临床研究指导原则》标准, 对患者进行疗效分类后, 发现经九味消疡汤治疗的患者组的治疗有效率显著高于使用尼扎替丁分散片治疗的对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表2).

2.4 *H. pylori*的疗效对比 实验组的清除*H. pylori*的疗效显著好于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$, 表3).

2.5 治疗后胃镜下溃疡面积愈合比较 2组患者治疗后, 实验组愈合率为65%, 和对照组愈合率为62.5%, 差异无统计学意义($P>0.05$). 实验组的总有效率略高于对照组(85% *vs* 82.5%), 差异无统计意义($P>0.05$, 表4).

2.6 2组患者治疗后溃疡复发率情况 在治疗后的第3个月对患者随访过程中发现, 实验

应用要点
发生十二指肠溃疡脾胃湿热证的患者, 应考虑使用九味消疡汤进行治疗, 可以显著改善临床症状, 且减少溃疡复发率.

表 1　2组患者性别、年龄、病程的比较 (n = 40)

分组	性别		平均年龄(岁)	平均病程(年)
	男	女		
实验组	23	17	35.5±6.5	4.5±2.1
对照组	22	18	34.5±7.5	4.3±1.9
χ^2/t值	3.261		1.526	1.361
P值	0.161		0.263	0.557

表 2　2组患者治疗后临床疗效的比较 (n = 40)

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效率
实验组	11	24	5	2	95.00%
对照组	4	8	18	10	75.00%
χ^2值					0.872
P值					0.034

表 3　2组患者治疗后*H. pylori*疗效对比 (n = 30)

分组	清除有效	清除无效	总有效率
实验组	15	15	50%
对照组	3	27	10%
χ^2值			2.823
P值			0.017

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 4　2组患者治疗后胃镜下溃疡面积愈合比较 (n = 40)

分组	治愈	显效	有效	无效	愈合率	总有效率
实验组	13	13	8	6	65.0%	85.0%
对照组	13	12	8	7	62.5%	82.5%
χ^2值					7.001	1.671
P值					0.062	0.523

表 5　2组患者治疗后溃疡复发率比较 (n = 32)

分组	复发例数	复发率
实验组	3	9.4%
对照组	13	40.6%
χ^2值		6.772
P值		0.029

组的复发率显著低于对照组复发率(6.3% *vs* 50.0%), 差异具有统计学意义(P<0.05, 表5).

2.7 2组患者对药物的不良反应比较 在临床治疗期间, 2组患者均未出现不良反应症状, 2组患者的生命体征在治疗前后均未出现明显变化, 说明九味消疡汤对人体无明显不良反应, 安全性相对较高.

3 讨论

十二指肠溃疡是一种常见的消化系统疾病[9-11]. 据大量的研究[12,13]表明, 十二指肠溃疡主要受胃酸、胃蛋白酶以及*H. pylori*的影响, 其中不良的生活习惯也是导致十二指肠溃疡发生的因素之一. 对于本病的治疗, 传统方法主要是抑酸, 从而促进溃疡的愈合. 中医学认为本病是由于脾肾虚弱、饮食等因素导致的[14,15]. 如

名词解释

九味消疡汤成分: 黄芩10 g, 枳实6 g, 竹茹12 g, 法半夏10 g, 茯苓10 g, 生姜6 g, 陈皮6 g, 蒲公英6 g. 其在组方上结合主次兼顾原则, 综合运用各种药物的性能, 从而达到保护黏膜、促进溃疡愈合的目的.

同行评价
本文运用九味消疡汤对于改善十二指肠溃疡临床症状的作用明显. 相较于尼扎替丁片, 九味消疡汤的疗效更好, 且复发率低, 建议使用.

经常吸烟、酗酒将极大增大此疾病的发生率. 中医认为本病的病位在胃, 并且与脾肝有密切的关系. 相关学者发现, 十二指肠溃疡患者的症状如口干口苦、恶心、胃脘灼痛等症状与脾胃湿热证的表现一致, 因此采用清热祛湿、健脾和胃的方法较为有效. 由于脾胃虚弱, 导致脾胃不能运化谷物水液, 热邪伤胃、伤脾. 因此采用清热祛湿和胃止痛才是治疗的根本之法. 本研究采用九味消疡汤对患者治疗, 通过与对照组的比较从而得出九味消疡汤对十二指肠溃疡的疗效.

本研究表明, 在治疗十二指肠溃疡脾胃湿热证上, 使用九味消疡汤对比尼扎替丁片的效果更好. 九味消疡汤的组成成分是温胆汤的基础上再加上黄芩, 蒲公英和减去的大枣. 黄芩有清热燥湿的功效, 半夏可燥湿化痰, 枳实可祛痞化湿行气, 竹茹和陈皮则可清热和胃, 蒲公英的作用是清热消痛, 此方具有化湿清热, 理气导滞的作用. 在改善口干口苦等一些临床症状上, 使用九味消疡汤的组别的总有效率达到95%, 显著高于对照组的75%, 数据差异具有统计学意义(P<0.05). 胃镜下的愈合情况2组的差异不大, 说明九味消疡汤对提高胃黏膜的保护力有显著作用. 在对2组患者随访的过程中发现, 实验组的十二指肠溃疡复发率为6.3%, 而使用尼扎替丁片的对照组的复发率则高达50%, 显著高于实验组, 数据差异具有统计学意义(P<0.05). 说明九味消疡汤可以在抑制溃疡复发上发挥重要作用.

总之, 九味消疡汤可以明显修复溃疡黏膜, 显著降低溃疡的复发率; 使用九味消疡汤比使用尼扎替丁分散片更安全有效, 具有推广应用的价值.

4 参考文献

1 Mao HV, Lak BV, Long T, Chung NQ, Thang DM, Hop TV, Chien NN, Hoan PQ, Henley KS, Perez-Perez GI, Connor BA, Stone CD, Chey WD. Omeprazole or ranitidine bismuth citrate triple therapy to treat Helicobacter pylori infection: a randomized, controlled trial in Vietnamese patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 97-101 [PMID: 10632652 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00659.x]

2 Grodos D, Tonglet R. Maitriser un espace sanitaire coherent et performant dans les villes d'Afrique subsaharienne: le district de sante a l'epreuve. *Trop Med Int Health* 2015; 7: 977-992 [DOI: 10.1046/j.1365-3156.2002.00925.x]

3 Uhler ML, Budinger GR, Gabram SG, Zinaman MJ. Perforated duodenal ulcer associated with ovarian hyperstimulation syndrome: Case Report. *Hum Reprod* 2001; 16: 174-176 [PMID: 11139559 DOI: 10.1093/humrep/16.1.174]

4 Tsai SH, Chang WC, Chu SJ, Wu CP. Chest pain during triple therapy for duodenal ulcer. *Intern Med J* 2007; 37: 198-199 [PMID: 17316343 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2006.01292.x]

5 Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Mele MR, Lapertosa L, Patetta R, Dallorto E, Vassallo A, Mansi C, Vigneri S, Celle G. Circadian gastric acidity in Helicobacter pylori positive ulcer patients with and without gastric metaplasia in the duodenum. *Gut* 1996; 39: 508-512 [PMID: 8944557 DOI: 10.1136/gut.39.4.508]

6 朱芳. 九味消疡汤治疗十二指肠溃疡脾胃湿热证的临床疗效观察. 湖南中医药大学 2015; 23: 2-32

7 张文利, 刘莉平, 王娅兰. 雷贝拉唑联合尼扎替丁治疗十二指肠球部溃疡疗效观察. 中国保健营养旬刊 2014; 9: 2-23

8 张在晨. 活血健脾汤配西药治消化性溃疡120例疗效分析. 世界最新医学信息文摘(电子版) 2014; 65: 163-164

9 Sadakane Y, Kusaba K, Nagasawa Z, Tanabe I, Kuroki S, Tadano J. Prevalence and genetic diversity of cagD, cagE, and vacA in Helicobacter pylori strains isolated from Japanese patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 981-986 [PMID: 10563667 DOI: 10.1080/003655299750025075]

10 Eliakim R, Alpers DH, Oren R, Fich A, DeSchryver-Kecskemeti K. Abundance of surfactant-like particles reflects mucosal integrity in patients with peptic ulcer disease. *Gut* 1996; 39: 353-359 [PMID: 8949636 DOI: 10.1136/gut.39.3.353]

11 Clarke PM, Gregory R, Salomon JA. Long-term disability associated with war-related experience among Vietnam veterans: retrospective cohort study. *Med Care* 2015; 53: 401-408 [PMID: 25768060 DOI: 10.1097/MLR.0000000000000336]

12 Aitken M, Arnett C. Improving the Competence of Elementary School Teachers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 10: 12-102

13 Chang YW, Oh HC, Jang JY, Hwangbo Y, Lee JW, Lee HJ, Joo KR, Dong SH, Kim SS, Kim HJ, Kim BH, Chang R. IL-1beta and IL-8, matrix metalloproteinase 3, and pepsinogen secretion before and after H. pylori eradication in gastroduodenal phenotypes. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1184-1193 [PMID: 18609140 DOI: 10.1080/00365520802130209]

14 Muro J J. Programed Instruction: A Positive Point of View. *Health Phys* 2015; 96: 207-220

15 Macdonald N. Le vaccin contre le virus du papillome humain: risques et realties. *CMAJ* 2014; 179: 505-508 [DOI: 10.1503/cmaj.081259]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.199

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 199-203
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

超声与X线诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗的疗效及安全性对比

贺 亭, 杨引洪, 张桢贞

贺亭, 浙江中医药大学附属第三医院特检科 浙江省杭州市 310005

杨引洪, 江西吉安市妇幼保健院功能科 江西省吉安市 343000

张桢贞, 江西省赣州市中医院功能科 江西省赣州市 343000

贺亭, 医师, 主要从事腹部超声诊断方面的研究.

作者贡献分布: 贺亭对此文作主要贡献; 此课题由贺亭与杨引洪设计; 研究过程由贺亭操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由杨引洪提供; 数据分析由贺亭、杨引洪及张桢贞共同完成; 本论文写作由贺亭完成.

通讯作者: 杨引洪, 343000, 江西省吉安市吉州区吉福路28号, 江西吉安市妇幼保健院功能科. 369397515@qq.com
电话: 0796-832498

收稿日期: 2016-10-12
修回日期: 2016-11-14
接受日期: 2016-11-24
在线出版日期: 2017-01-18

Ultrasound *vs* X-ray for disease diagnosis and guiding enema treatment in infantile intussusception

Ting He, Yin-Hong Yang, Zhen-Zhen Zhang

Ting He, Special Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Yin-Hong Yang, Department of Functional Medicine, Ji'an Maternal and Child Health Care Hospital, Ji'an 343000, Jiangxi Province, China

Zhen-Zhen Zhang, Department of Functional Medicine, Ganzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ganzhou 343000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yin-Hong Yang, Department of Functional Medicine, Ji'an Maternal and Child Health Care Hospital, 28 Jifu Road, Jizhou District, Ji'an 343000, Jiangxi Province, China. 369397515@qq.com

Received: 2016-10-12
Revised: 2016-11-14
Accepted: 2016-11-24
Published online: 2017-01-18

Abstract

AIM

To compare ultrasound and X-ray in the diagnosis of infantile intussusception and in the monitoring of enema treatment.

METHODS

From February 2015 to July 2016, 120 children with intussusception treated at the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University were selected and divided into an ultrasound group and an X-ray group, with 60 cases in each group. Ultrasound-guided water enema reduction treatment was used in the ultrasound group, while X-ray-guided air enema treatment was applied in the X-ray group. The diagnostic and therapeutic effects and complications were compared between the two groups.

RESULTS

The diagnostic accuracy was significantly higher in the ultrasound group than in the X-ray group (96.67% *vs* 85%, $P < 0.05$). The treatment success rate was also significantly higher in the ultrasound group than in the X-ray group (98.33% *vs* 78.34%, $P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the ultrasound group than in the X-ray group

背景资料
由于肠套叠经常伴有呕吐、腹痛、腹泻和上呼吸道感染等现象, 容易被误诊, 从而错过最佳治疗时间. 随着影像学技术的提高及其相关仪器设备的改良创新, 以及诊断治疗技术的提高, 都为治疗肠套叠提供了良好的基础环境.

同行评议者
管樑, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

■研发前沿
快速准确的诊断以及有效的治疗方法是治愈小儿肠套叠病的研究重点. 如何保证和提高诊断的准确性, 减少治疗中的并发症是小儿肠套叠领域亟待解决的问题.

(11.67% *vs* 26.67%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Ultrasound is better than X-ray in the diagnosis and treatment of infantile intussusception and has no radiation and better safety. Therefore, ultrasound can be the first choice in the diagnosis and treatment of infantile intussusception.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ultrasound; X-ray; Intussusception; Enema treatment

He T, Yang YH, Zhang ZZ. Ultrasound *vs* X-ray for disease diagnosis and guiding enema treatment in infantile intussusception. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 199-203 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/199.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.199

摘要

目的

探究、比较超声诊断与X射线诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗的疗效和安全性.

方法

选取2015-02/2016-07在广西医科大学第一附属医院收治的确诊为小儿肠套叠患者120例, 分为超声组和X线组, 每组60例. 超声组在超声的监视下进行水压灌肠治疗, X线组在X线的监视下进行空气灌肠治疗, 观察、比较2组的诊断效果、治疗效果以及术后的并发症情况.

结果

超声组的诊断正确率为96.67%, X线组的诊断正确率为85%. 超声组高于X线组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 在手术治疗方面, 超声组治疗的成功率为98.33%, X线组治疗的成功率为78.34%, 超声组高于X线组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 超声组的不良反应并发症发生率为11.67%, X线组的不良反应并发症发生率为26.67%, 超声组低于X线组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

超声在诊断及治疗小儿肠套叠方面优于X线. 且超声无辐射, 安全性也较好, 因此, 超声可以作为诊断和治疗小儿肠套叠的首选, 具有重要的意义, 值得临床推广应用.

■相关报道
庞国富等研究了超声监视水压灌肠治疗小儿肠套叠的临床分析, 认为超声检查对肠套叠早期诊断明确, 超声监视下水压灌肠复位方法简便、复位率高、安全性好, 应作为小儿急性肠套叠的首选治疗方法.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声; X线; 肠套叠; 灌肠治疗

核心提要: 超声在诊断及治疗小儿肠套叠方面优于X线. 且超声无辐射, 安全性也较好, 因此, 超声可以作为诊断和治疗小儿肠套叠的首选, 具有重要的意义, 值得临床推广应用.

贺亭, 杨引洪, 张桢贞. 超声与X线诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗的疗效及安全性对比. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 199-203 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/199.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.199

0 引言

肠套叠属于一种小儿的急腹症, 发病突然, 病情恶化较快, 若不及时治疗, 会导致肠梗阻和肠坏死[1], 严重的会引发全身炎性反应综合征, 甚至危及生命[2]. 由于肠套叠经常伴有呕吐、腹痛、腹泻和上呼吸道感染等现象, 容易被误诊, 从而错过最佳治疗时间[3]. 因此, 快速准确的诊断以及有效的治疗方法是治愈小儿肠套叠病的研究重点[4]. 目前, 随着影像学技术的提高及其相关仪器设备的改良创新, 以及诊断治疗技术的提高, 都为治疗肠套叠提供了良好的基础环境[5]. 本研究通过比较超声与X线两种方法, 在小儿肠套叠的诊断和在其监视下进行灌肠治疗的疗效及安全性, 分析探讨两种方法的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-02/2016-07在广西医科大学第一附属医院进行治疗的肠套叠患儿120例, 分为观察组和对照组, 每组随机分为60例. 超声组中男32例, 女28例, 年龄4 mo-5岁, 平均年龄为3岁±1.5岁, 发病时间2.5-72.0 h, 平均发病时间为20.0 h±3.7 h; X线组中男31例, 女29例, 年龄4 mo-5岁, 平均年龄为3.0岁±1.2岁, 发病时间3-72 h, 平均发病时间20.0 h±5.6 h. 患儿的主要表现为哭闹不安、拒食呕吐、果酱样便、发热、腹部包块、腹胀、精神不佳等, 没有出现肌紧张、反跳痛、压痛等腹膜炎体征. 2组患者的性别、年龄、病情等比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 患者的诊断和治疗医生均为本院的副主任以上的医师.

1.2 方法

1.2.1 诊断方法: 超声组: 使用东芝SSA-325A超声诊断仪, 探头中心频率为4 MHz, 患儿仰卧, 多方位对腹部进行扫查, 多角度从结肠滑行至回盲部、肝曲、中腹部及脾曲处肠管. 诊断标准为在腹部探及肿块, 横断面呈“同心圆”或“靶环状”块影, 纵断面呈“套筒状”块影[6].

X线组: 使用东芝胃肠造影机, 患儿立卧, 对患儿腹部进行仔细上下左右全面扫查并拍腹部平片.

1.2.2 灌肠复位方法: 超声组: 取患儿仰卧位, 在超声监视下连续平行扫查, 进行纵横、十字交叉等多方位扫查, 找到液性的团块, 横面发现“同心圆”或“靶征”的征象, 纵面出现“套筒”征象, 再将37 ℃的生理盐水经导尿管以适当的流速注入肠管内, 探头跟随液体流向从直肠、乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠及回盲部直至达到肠套叠部位, 观察肠管, 随液体的流入缓慢退出导尿管, 然后在超声下行水压整复, 逐渐增加灌注压力, 当以上征象消失时证明复位成功[7].

X线组: 在进行灌气之前, 进行常规腹部透视观察肠套叠的部位和程度. 然后插入导尿管, 并进行灌气, 在X线下由低压开始用灌肠机注气, 当压力达到90 mmHg时, 放出肠内气体, 压力的升高, 会导致显示的腹部团块影逐渐向回盲部移动, 并最终消失[8]. 根据实际情况重复以上操作至复位. 在复位的时候, 可采取一些辅助性措施, 比如用手轻压患者肠管套部位的顶端, 帮助气体进入回盲瓣到达腹部中央的肠管.

1.2.3 观察指标: 超声组和X线组确诊人数和误诊人数, 计算诊断的准确率; 对灌肠复位治疗的成功率进行统计; 以及术后1 wk内呕吐、肠穿孔、腹胀、肠淋巴结肿大等不良症状的发生情况.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件对数据进行分析和处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 超声与X线诊断小儿肠套叠结果比较 超声组正确确诊58人, 漏诊2人, 准确率可达96.67%; X线组正确确诊51人, 漏诊9人, 准确率为85.00%. 超声组诊断效果优于X线组, 且差异具有统计学意义(P<0.05).

表 1 2组方法治疗结果比较 [n = 60, mean±SD, n(%), min]

观察对象	复位成功	复位时间
超声组	56(93.33)	15.3±2.4
X线组	47(78.33)	16.4±3.1
χ^2/t值	5.551	0.38
P值	<0.05	>0.05

2.2 超声与X线灌肠治疗小儿肠套叠结果比较 超声组成功复位56人, 成功率为93.33%, 复位平均时间为15.3 min±2.4 min; X线组成功率为47人, 成功率为78.33%, 复位平均时间为16.4 min±3.1 min. 因此, 超声组的复位成功率高于X线组, 且差异有统计学意义(P<0.05); 但是2组的复位时间差异无统计学意义(P>0.05, 表1).

2.3 2组治疗后并发不良症状的统计 术后一周内统计发生不良反应情况. 超声组发生呕吐的有2例, 肠穿孔的1例, 有腹胀现象的1例, 肠淋巴结肿大的2例. X线组发生呕吐的有3例, 肠穿孔的2例, 有腹胀现象的3例, 肠淋巴结肿大的8例. 其中, 超声组的淋巴结肿大人数和不良反应总人数低于X线组, 且差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

3 讨论

小儿肠套叠属于小儿常见的急腹症, 主要表现为急性肠道梗阻, 肠肠套叠[9]. 发病时患儿常伴有哭闹、呕吐、便血、腹胀和包块等症状[10]. 年龄段主要集中于5岁以下的婴幼儿, 发病性别差异, 男孩多于女孩; 肥胖者发病风险概率更高[11]. 导致小儿肠套叠的病因比较复杂, 有研究者发现婴儿回盲部系膜尚未完全固定或肠系膜过长、回盲部活动度过大是容易发生肠套叠的结构因素, 而生活习惯和环境的影响, 如饮食改变、气候变化、腹泻及病毒感染等也是导致发病的因素[12].

在治疗体位的选择上, 由于肠套叠属于腹部疾病, X线采用立位可以更好得观察、监控复位的情况和进展, 相对于卧位观察的范围更大, 诊断和治疗效率更高; 而B超采用水压灌肠的方式, 采取卧位一方面可以减少中立的影响, 较好地控制流速, 另一方面可以减轻小肠局部的压力过大, 平衡肠压. 均采用较好的体位来进行比较更有临床意义.

创新盘点
本文通过较高的样本量对比超声与X线诊断和治疗小儿肠套叠的效率, 增加了对不良反应现象的观察, 更加详细讨论了两种方法的优缺点, 提高了结果的可信度, 进一步细化了超声优于X线的指标和内容.

应用要点
超声的诊断准确率、复位成功率和术后并发症等不良反应均优于X线组, 且操作简单, 对患儿健康影响小. 因此, 超声可以作为诊断和治疗小儿肠套叠的首选, 具有重要的意义, 值得临床推广应用.

名词解释
肠套叠: 肠套叠是指一段肠管套入与其相连的肠腔内, 并导致肠内容物通过障碍; 灌肠治疗: 灌肠治疗是用导管自肛门经直肠插入结肠灌注液体, 以达到通便排气的治疗方法.

表 2　2组方法术后不良反应比较 [n = 60, n(%)]

研究对象	呕吐	肠穿孔	腹胀	肠淋巴结肿大	合计
超声组	2(3.33)	1(1.67)	2(3.33)	2(3.33)	7(11.67)
X线组	3(6.67)	2(5.00)	3(5.00)	8(13.33)	16(26.67)
χ^2/t值	0.702	1.034	0.209	3.927	6.114
P值	0.402	0.309	0.648	0.048	0.013

X线诊断在诊断和治疗肠套叠中发挥着举足轻重的作用, 在很长的一段时间内, X线诊断及在X线监视下进行空气灌肠治疗为肠套叠的主要手段, 尤其是当前X线诊疗技术的迅猛发展, X线监视下气钡灌肠治疗小儿急性肠套叠的治愈率越来越高[13]. 但是, X线存在一定剂量的辐射, 对人体尤其是对小儿生殖细胞有一定的危害性, 所以减少X线对婴幼儿生长发育的危害[14], 越来越受到临床重视, 但是方法的改进和仪器的新性能会导致较高的时间成本和经济成本. 且X线影像一般不属于直接征象, 例如“杯口征”等, 因而诊断结果一般会带有一定的人为推测性质, 本组研究通过用X线诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗发现, 诊断的准确率为85%, 治疗的成功率为78.33%, 术后肠淋巴结肿大发病率为13.33%, 由此可见, 单一的X线诊断和治疗效果, 尤其是术后的不良反应已经逐渐不能满足现阶段人们的生活水平对疾病治愈的要求. 因此, 改进方法, 进一步提高X线的临床诊断和治疗效果或者寻找一种效率更高的新方法是十分必要的.

超声的应用可以说是肠套叠患者的福音, 与X线一样, 也是一种影像学手段, 但是相比之下, 超声操作相对简单, 还有一个很大的优势就是无辐射, 而且非侵入性也是减少术后并发症的一个有利因素[15], 因此, 超声逐渐成为诊断和治疗肠套叠疾病的主流方法, 本实验通过超声诊断小儿肠套叠并在监视下进行灌肠治疗发现, 诊断的准确率为96.67%, 治疗的成功率为93.33%, 术后肠淋巴结肿大发病率为3.33%, 以上三项指标均优于X线组, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 本文研究认为超声临床价值高于X线, 主要原因为有些疾病, 例如肠息肉、肠重复囊肿等肿块在X线下与肠套叠相似, 易导致将肠套叠患者误诊为这些肿块类疾病, 增加了诊断的错误率. 在复位尚未完全成功而仍有套叠残留时, 空气或水溶性造影剂可通过病变区, 但X线透视引导无法明确区分, 有可能误判复位成功, 从而降低治疗的成功率. 在误诊的基础上增加了不必要的多次尝试, 可能造成不必要的并发损伤, 进而增加患者的安全隐患, 提高了并发症的发生风险. 由于小儿小肠型肠套叠的特殊性, 小肠积气较多, 采用超声显像能明显提高声像图分辨能力, 相对容易探及小肠套叠部位, 能提高确诊率. 而超声治疗复位成功的标准为: 肠套叠远端部分出现较长节段的液体充盈, 因此可以有效避免X线的上述弊端. 可见, 超声在诊断和治疗小儿肠套叠疾病中有更高的准确率和成功率, 由于其无创的特点也显著减少了术后并发症等不良反应的影响.

总之, 由于X线的诊断准确率、复位成功率和术后并发症均较差, 且有辐射, 对患儿有潜在的风险, 相比之下, 超声组的诊断准确率、复位成功率和术后并发症等不良反应均优于X线组, 且操作简单, 对患儿健康影响小. 因此, 超声可以作为诊断和治疗小儿肠套叠的首选, 具有重要的意义, 值得临床推广应用.

4　参考文献

1 张敬东. B超监测水压灌肠治疗小儿肠套叠420例. 医学理论与实践 2013; 26: 188
2 周光辉. 空气灌肠复位和水压灌肠复位治疗小儿肠套叠的疗效观察. 中国中医药现代远程教育 2012; 42: 54
3 安妮妮, 吴璇昭, 熊彦, 罗淼, 申奇宏. B超引导下水压灌肠治疗小儿急性肠套叠的临床研究. 现代预防医学 2011; 38: 3210
4 郁庆祥. B超监视下盐水灌肠复位治疗小儿肠套叠287例临床体会. 中国社区医师 2012; 14: 78-79
5 吴妍妍. B超下生理盐水灌肠复位治疗小儿急性肠套叠的临床分析. 医学理论与实践 2014; 27: 1358-1359
6 Hooker RL, Hernanz-Schulman M, Yu C, Kan JH. Radiographic evaluation of intussusception: utility of left-side-down decubitus view. *Radiology* 2008; 248: 987-994 [PMID: 18710987 DOI: 10.1148/radiol.2491071821]
7 Awasthi S, Agarwal GG, Mishra V, Nag VL, El Sayed HF, da Cunha AJ, Madeiro A, Jain D, Macharia WM, Ndung'u J, Awasthi S, Wakhlu A. Four-country surveillance of intestinal

intussusception and diarrhoea in children. *J Paediatr Child Health* 2009; 45: 82-86 [PMID: 19210606 DOI: 10.1111/j.1440-1754.2008.01434.x]
8 Park NH, Park SI, Park CS, Lee EJ, Kim MS, Ryu JA, Bae JM. Ultrasonographic findings of small bowel intussusception, focusing on differentiation from ileocolic intussusception. *Br J Radiol* 2007; 80: 798-802 [PMID: 17875595 DOI: 10.1259/bjr/61246651]
9 Hryhorczuk AL, Strouse PJ. Validation of US as a first-line diagnostic test for assessment of pediatric ileocolic intussusception. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 1075-1079 [PMID: 19657636 DOI: 10.1007/s00247-009-1353-z]
10 李迎春, 宋彬, 印隆林, 吴苾, 杨洋, 李媛. 16层螺旋CT多平面重建技术对肠梗阻的诊断价值. 中国普外基础与临床杂志 2006; 31: 680
11 于飞, 夏禹. 肠套叠的超声诊断价值. 中国医学创新 2010; 7: 153-154
12 马少锋, 曹志清, 陈江谊. 腹腔镜下治疗小儿难复性肠套叠. 中国微创外科杂志 2010; 8: 739-740
13 罗利文. 二维及彩色多普勒超声对小儿肠套叠76例诊断价值. 广西医学 2010; 8: 1019-1020
14 Fraser JD, Aguayo P, Ho B, Sharp SW, Ostlie DJ, Holcomb GW, St Peter SD. Laparoscopic management of intussusception in pediatric patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19: 563-565 [PMID: 19670980 DOI: 10.1089/lap.2009.0117]
15 庞恩文. 小儿肠套叠影像学诊治进展. 中外医学研究 2011; 8: 152-155

同行评价
超声可以作为诊断和治疗小儿肠套叠的首选, 具有重要的意义, 值得临床推广应用.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i2.204

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): 204-208
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

自身免疫性胰腺炎报告1例

张心月, 李登欣

背景资料
自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种特殊类型的慢性胰腺炎, 与自身免疫相关, 其以自身免疫炎症过程为特征, 引起免疫学异常和器官功能障碍. 其主要病变器官为胰腺, 亦可以有胆管、涎腺、淋巴结等多种器官受累, 首发症状多为腹痛、进行性加重的黄疸, 糖皮质激素治疗效果可.

张心月, 潍坊医学院 山东省潍坊市 261000

李登欣, 潍坊市人民医院消化内科 山东省潍坊市 261000

张心月, 在读硕士, 主要从事于消化系统疾病学的研究.

作者贡献分布: 张心月负责资料的收集、查找相关文献及论文的撰写; 李登欣负责病例的选择、影像学资料的提供及论文的修改.

通讯作者: 李登欣, 主任医师, 261000, 山东省潍坊市奎文区虞河路广文街151号, 潍坊市人民医院消化内科.
lidengxin0515@sina.com

收稿日期: 2016-10-23
修回日期: 2016-11-23
接受日期: 2016-11-29
在线出版日期: 2017-01-18

Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: A case report

Xin-Yue Zhang, Deng-Xin Li

Xin-Yue Zhang, Weifang Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China

Deng-Xin Li, Department of Gastroenterology, Weifang People's Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China

Correspondence to: Deng-Xin Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Weifang People's Hospital, 151 Guangwen Street, Yuhe Road, Kuiwen District, Weifang 261000, Shandong Province, China. lidengxin0515@sina.com

Received: 2016-10-23
Revised: 2016-11-23
Accepted: 2016-11-29
Published online: 2017-01-18

Abstract
Autoimmune pancreatitis (AIP) is a particular type of chronic pancreatic inflammatory disease which is caused by an autoimmune process, accounting for 2% to 6% of chronic pancreatitis cases. Because of its low incidence and similar clinical presentation and radiographic manifestations to chronic pancreatitis and pancreatic cancer, AIP is often misdiagnosed clinically. This paper reports a case of autoimmune pancreatitis treated at Weifang People's Hospital.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune pancreatitis; Pancreatic cancer; Autoimmunity

Zhang XY, Li DX. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(2): 204-208 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/204.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.204

摘要
自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是由于自身免疫引起的特殊类型的胰腺慢性炎症性病变, 占慢性胰腺炎病例的2%-6%. 由于其发病率较低, 并且临床表现和影像学表现与慢性胰腺炎和胰腺癌有相似之处, 故在临床上误诊率较高. 本文报告潍坊市人民医院近年来收治的1例AIP病例.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自身免疫性胰腺炎; 胰腺癌; 自身免疫

核心提要: 自身免疫性胰腺炎(autoimmune

同行评议者
沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院; 张国顺, 主任医师, 华北理工大学附属医院消化内科; 郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

pancreatitis, AIP)是一种特殊类型慢性胰腺炎, 其发病可能与自身免疫介导作用有关, 以免疫球蛋白G4明显升高为其特异性的表现, 由于临床表现及影像学表现与胰腺癌有相似之处, 造成极高的误诊率, 本文以1例临床病例来介绍AIP, 进一步提高对该病的认识与诊断.

张心月, 李登欣. 自身免疫性胰腺炎报告1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(2): 204-208 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i2/204.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i2.204

0 引言

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种与自身免疫有关的特殊类型的慢性胰腺炎, 其主要病变器官为胰腺, 亦可以有胆管、涎腺、淋巴结等多种器官受累, 首发症状多为腹痛、进行性加重的黄疸, 糖皮质激素治疗效果, 由于其在临床表现及影像学上与胰腺癌有一定的相似之处, 故早期误诊率极高. 本文通过分析1例AIP患者的临床特点、影像学表现、血清学及其对糖皮质激素的治疗反应, 进一步提高对该病的认识与诊断.

1 病例报告

患者, 男, 55岁, 主因腹痛于2016-04-21收住院, 20余天前出现腹痛, 上腹部为主, 伴腹胀、恶心, 伴皮肤、巩膜轻度黄染, 未呕吐, 无发热, 后腹痛进行性加重, 就诊于当地县医院, 考虑诊断为“急性胰腺炎”, 治疗后好转出院, 2 d前再次出现上腹痛, 伴腹胀, 无恶心、呕吐. 病来患者精神良好、饮食基本正常, 大小便正常, 体质量无改变. 既往有脑梗病史5年, 现恢复良好; 否认高血压、冠心病及糖尿病病史, 5年前因左踝粉碎性骨折性内固定术. 无烟酒不良嗜好. 入院后完善辅助检查: 大生化: 谷丙转氨酶429 U/L, 谷草转氨酶209 U/L, 谷胺酰转肽酶411 U/L, 总胆红素 50.1 μmol/L, 乳酸脱氢酶246 U/L. 糖类抗原19-9(carbohydrate antigen, CA19-9)78.83 U/mL. 免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)A 0.78 g/L(正常0.82-4.53 g/L), IgG 20.6 g/L, IgM 0.39 g/L, 补体C3 0.55 g/L, 补体C4 0.08 g/L. 嗜酸性粒细胞百分比6.5%. 县医院计算机断层扫描(computed tomography, CT)于潍坊市人民医院会诊阅片示: 胰腺饱满, 胰周改变, 胰腺炎后改变; 胰头部增大, 除外占位; 胰腺弥漫性增大, IgG4胰腺炎? IgG4 7.0 g/L. 潍坊市人民医院复查CT示: 胰腺饱满, 免疫性胰腺炎? 肝内胆管扩张. 鉴于患者血清学、影像学及临床表现, 考虑为AIP, 故转入风湿风湿免疫科进行治疗, 行磁共振胰胆管造影示: 胆总管下端与胰头交界区占位, 并胆系扩张; 胰周及腹膜后肿大淋巴结; 胰腺改变, 不除外AIP. 肝胆胰脾肾彩超示: 胰头部增厚. 给予抑酸护胃、保肝、激素及调节免疫治疗, 每日甲泼尼龙60 mg静脉点滴, 治疗10 d后复查肝功及补体C3、C4, Ig均恢复正常, 嗜酸性粒细胞百分比为0.0%. 患者皮肤黄染明显消退, 腹痛、腹胀症状明显好转, 根据患者辅助检查、临床症状及治疗效果, 可确诊为AIP, 于2016-05-15出院. 院外继续口服甲泼尼龙片8 mg/d, 每月门诊随诊, 复查IgG、肝功及血沉均无明显异常.

2 讨论

AIP是一种罕见的慢性胰腺疾病, 首次由Sarles等在1961年报道出来, 并于1995年由日本学者Yoshida正式命名[1]. 来自日本的一项全国性调查发现, AIP的患病率为0.82/10万[2]. AIP是一种少见疾病, 因此对该疾病的认识不足, 极易将其误诊为胰腺癌而行手术治疗. 到目前为止AIP的病因尚不明确, 但确定的是该病与自身免疫相关[3], 其以自身免疫炎症过程为特征, 引起免疫学异常和器官功能障碍.

AIP患者多在55岁以上, 以男性为主, 早期临床表现不显著, 少数以急性胰腺炎起病, 也可伴有糖尿病及胰腺外症状. 其中最常累及的胰腺外组织是胆道系统, 当累及到胆总管下端时, 常常被误诊为胰头癌. 因此对AIP的诊断十分重要. 目前国际上存在许多AIP的诊断标准, 但并未得到统一的认证, 最初为日本胰腺协会制定的JPS标准, 但该标准有一定的局限性, 并未对激素治疗有效的疑似AIP的病例做出诊断, 故在2006年进行了修订. 韩国同样在2006年制定了Kim标准诊断AIP. 为了更准确、更全面的诊断、减少误诊的可能性, 2008年韩日共同提出“亚洲标准”[4]: 一, 血清学检查(具备其中1条即可): (1)血清高水平IgG或IgG4; (2)其他自身抗体阳性. 二, 影像学检查(必须同时具备该两条标准): (1)胰腺实质影像学: 腺体局限性/局灶性/弥漫性增大, 可伴有包块和/或低密度边缘; (2)胰胆管影像学: 局限性/局灶性/弥

研发前沿

AIP的诊断主要依靠血清学免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G4及特异性影像学的表现, 虽然病理学为诊断的金标准, 但在临床工作中极少获取到病理组织, 故在今后的工作中遇到类似诊断较困难的病例时可行EUS穿刺来进一步明确诊断, 同时在治疗方面, 激素治疗有效, 但关于激素治疗的疗程、复发后激素的使用以及存在激素依赖性及忌用激素的患者应如何治疗、是否给予免疫抑制剂仍有待进一步研究.

相关报道
徐均等提到AIP的病理分型, 同时提到了除特异性较高的IgG4的检测, 还有一些血清学检测有助于AIP的诊断; Shimosegawa等的研究体现了影像学检查的重要性.

漫性胰管狭窄, 通常伴有胆管狭窄. 三, 组织病理学: 胰腺病变部位组织活检提示淋巴浆细胞浸润伴纤维化及大量IgG4阳性细胞浸润. 该标准中, 两条影像学检查为必备条件, 血清学及组织学检查具备其中之一即可做出AIP的诊断; 若手术切取胰腺标本的组织病理学表现为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP), 单凭此结果即可做出诊断. 四, 可选择的标准: 使用激素治疗后的效果, 患者仅符合影像学检查的两条必备. 同样的美国也通过Mayo Clinic制定了HISORt标准. 以下3条符合其中一条便可做出诊断: (1)病理检查显示LPSP或伴有大量的IgG4阳性细胞(≥10/HPF)浸润; (2)CT影像检查为特征性表现合并血清IgG4水平升高; (3)对激素治疗有效和/或伴有胰腺外脏器受累. 该标准更加强调组织病理学诊断的重要性, 同时将胰腺外脏器的表现列入诊断标准, 并将对激素治疗后的效果作为重要参考指标. 此外, 若手术活检或穿刺活检显示LPSP改变, 则可单纯依据这一组织学改变做出AIP的诊断. 虽然各国制定的标准不尽相同, 但总体而言不外乎通过影像学、血清学、组织病理学、激素治疗及胰腺外器官受累这5个方面来进行诊断. 有研究针对以上标准诊断AIP的敏感性显示: JPS、Kim及HISORt标准的敏感性分别为78%、96%及85%. 在2010年国际胰腺疾病协会于日本召开第十四届学会, 会议中探讨并结合上述诊断标准, 并于2011年发表了AIP诊断标准的国际共识ICDC[5].

在AIP诊断标准国际共识中体现了影像学检查的重要性: 如患者有典型的影像学征象, 且有实验室检查或胰腺外受累证据, 即可诊断为AIP, 可行激素治疗. 如影像学不典型, 需除外胰腺癌, 再结合实验室检查、组织病理学证据做出诊断.

同样在诊断敏感性较高的Kim和HISORt标准中, 也显示出影像学诊断重要的地位, AIP在影像学主要表现为胰腺弥漫性或局限性肿大, 由于胰腺表面相对缺乏血供所形成的“盔甲样”假被膜, 典型征象为“腊肠样”改变[6], 胰周可有囊状低密度环, 其形成可能与胰周脂肪组织的炎症及纤维化有关; 强化CT示病变区域胰腺实质均一性延迟强化, 罕见胰腺钙化或囊肿, 伴胰管狭窄. 在报告本例AIP患者

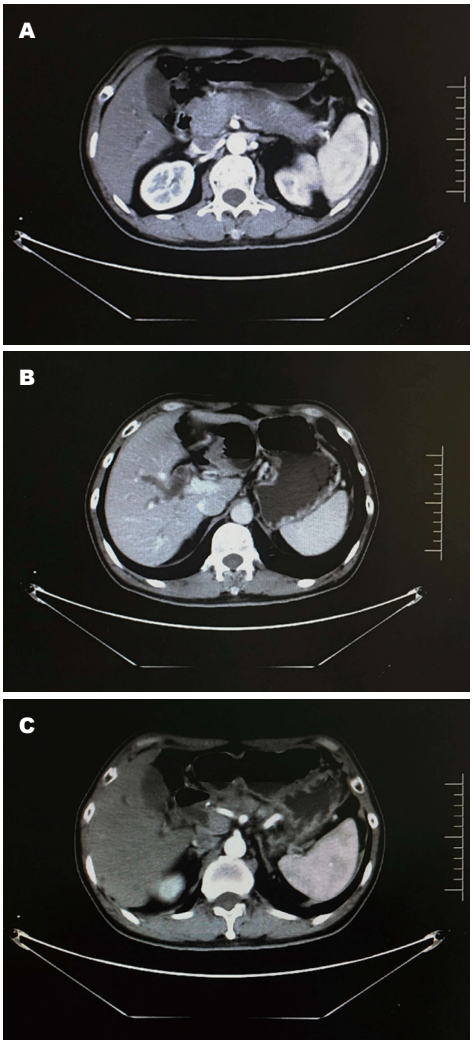


图 1　患者治疗前上腹部强化CT动脉期. A: 胰腺呈“腊肠样”改变, 弥漫性增粗, 以胰头为主, 强化后密度呈不均匀改变; B: 扩张的肝内胆管; C: 扩张的胆总管. CT: 计算机断层扫描.

中, 根据以上诊断标准, 可诊断为AIP, 且依靠影像学给以提示, CT(图1)及磁共振成像(图2)均可见胰腺饱满、胰头为主、胆管扩张, 还可见胰腺囊肿. 这进一步显示了影像学在诊断AIP的重要作用, 同样的血清学检查, 尤其是IgG4的明显升高, 高于正常值的2倍以上, 其准确性可高达97%, 敏感性高达95%[7], 由此可进一步确诊为AIP, 有的患者还可检测到抗核抗体、类风湿因子等异常指标. 部分患者血清淀粉酶(amylase, AMY)及肿瘤标志物(癌胚抗原、CA19-9)升高, 经治疗后降至正常. 在本例病例中AMY均正常, 但CA19-9升高明显, 加之存在黄疸, 磁共振可见胆总管下端占位, 不能排除恶性肿瘤的诊断, 极易误诊为胰腺癌.

组织病理学为诊断AIP的金标准, 但在临

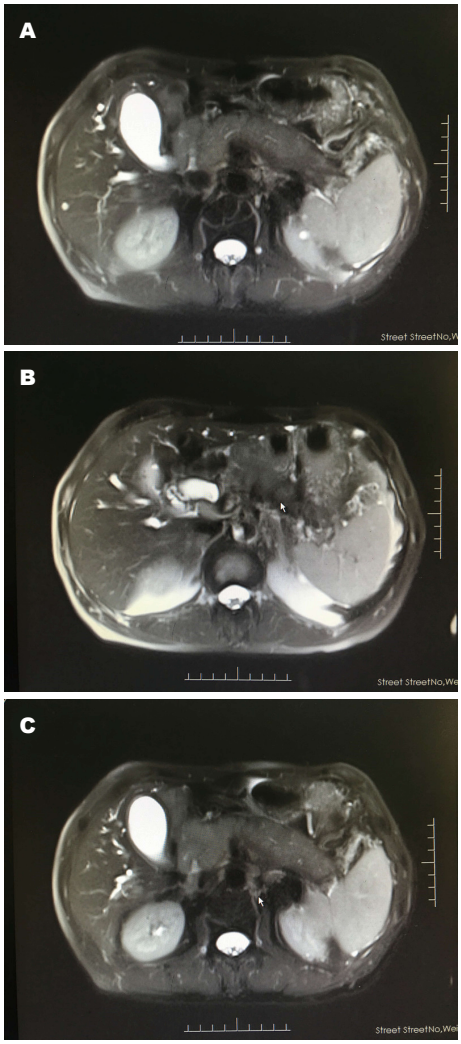


图 2　患者治疗前行磁共振平扫T2加权像. A: 胆囊稍大, 可见主胰管狭细, 胰腺体积大, 边缘较清晰, 周围脂肪间隙清楚; B: 扩张的胆总管; C: 胰腺增粗, 胰头大.

床上胰腺组织很难取得, 既往的病例组织都是通过切除误诊为胰腺癌的AIP所得, 镜下见胰腺组织弥漫性淋巴细胞、浆细胞浸润, 胰腺组织间隙纤维化. 免疫组织化学显示胰腺内淋巴细胞浸润, 以$CD4^+$、$CD8^+$ T淋巴细胞为主, 浆细胞中IgG、IgG4浸润. 随着内镜技术的发展, 我们可以通过EUS引导下行胰腺穿刺来获取组织, 提高诊疗率.

对于诊断明确的AIP患者, 激素治疗为首选, 大多数患者激素治疗有效, 对于疑似AIP患者也可通过激素试验性治疗来明确诊断, 本次报道的病例在临床确诊后使用激素治疗后症状明显改善, 院外多次复查血清学指标也恢复正常. 然而对于激素治疗的疗程、复发后激素的使用以及存在激素依赖性及忌用激素的患者应如何治疗、是否给予免疫抑制剂仍有待进一步研究.

同其他的自身免疫性疾病一样, AIP也可在胰腺外器官中表现出症状, 有些患者可能合并有干燥综合征、自身免疫性肝炎、硬化性胆管炎、系统性红斑狼疮等疾病. 因此在患有自身免疫性疾病的基础上出现腹痛、AMY升高等可疑胰腺炎的表现时, 要注意排除AIP的诊断.

3 结论

由于AIP患者早期可表现出黄疸伴腹痛, 并可伴有谷酰转肽酶、CA19-9升高, 影像学可见胰头肿大和/或胰管狭窄、胆管狭窄, 易与胰腺癌相混淆, 也常常在临床上误诊为胰腺癌而行手术治疗, 给患者及家属带来极大的痛苦和负担, 但AIP在血清学及组织学上有一定的特异性, 故在临床上应全面综合分析, 充分利用超声或CT引导下穿刺来获取病理组织, 及早、准确的诊断, 从而从而避免不必要的剖腹手术及胰腺切除.

以上病例由于治疗时间较短, 故随访时间短, 在随访期间, 患者无复发倾向, 多次复查IgG恢复正常, 无明显症状, 但缺少影像学资料, 故今后遇到类似病例时应加强复查指标并进行长期随访观察有无复发及存在其他远期并发症.

应用要点

本文病例源于临床, 并与理论知识及最新研究进展结合起来, 应用于临床工作中, 而如今自身免疫性疾病的发病率有所升高, 故在临床工作中出现类似临床表现及特征性辅助检查时, 应警惕起来, 减少误诊.

4 参考文献

1 Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-1016; quiz 934 [PMID: 16843735 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.017]

2 Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 6-8 [PMID: 17520216 DOI: 10.1007/s00535-007-2043-y]

3 冯丽, 高歌. 自身免疫相关胰腺炎. 国外医学•消化疾病分册 2005; 25: 46-48

4 Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-408 [PMID: 18600383 DOI: 10.1007/s00535-008-2205-6]

5 Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International consensus

同行评价
本文针对临床上少见的AIP作了报告, 较为详尽地对该病进行了分析, 涵盖了临床、病理、影像等多方面内容, 对临床具有较好的指导价值.

diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]
6 徐均, 李琅, 邓绍平. 自身免疫性胰腺炎1例报告. 实用医院临床杂志 2015; 12: 208-210
7 胡海一, 于永征. 自身免疫性胰腺炎一例. 临床和实验医学杂志 2012; 11: 799

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年1月18日; 25(2): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

迟雁 副教授
北京大学第一医院消化内科

崔杰峰 研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院

郭顺林 教授
兰州大学第一医院放射科

何继满 教授
南方医科大学南方医院消化研究所

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

靖昌庆 主任医师
山东省立医院胃肠外科

孔桂美 讲师
扬州大学医学院中西医结合系

李刚 教授
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘逸 副主任医师
南昌大学一附院普外六科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院

吕维富 教授
安徽省立医院影像科

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

乔筱玲 副主任护师
山东大学齐鲁医院普外科

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院消化内科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

宋艳燕 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区

孙维会 主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

汤绍辉 教授
暨南大学附属第一医院消化内科

志谢

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

王金胜 教授
长治医学院病理学教研室

王卫东 主任医师
佛山市顺德区第一人民医院普外二区

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

王学梅 教授
中国医科大学附属第一医院超声科

危安 主任医师
湖南省人民医院超声科

邬林泉 教授
南昌大学第二附属医院肝胆外科

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院放射教研室

阴赪宏 研究员
首都医科大学附属北京友谊医院内科

臧潞 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张力为 教授
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张永生 副研究员
浙江中医药大学药学院

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

钟英强 教授
中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院普通外科

朱秀琴 副主任护师
华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 1 月 28 日　　第 25 卷　　第 3 期　　(Volume 25 Number 3)



3/2017

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 03>

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

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一七年一月二十八日　第二十五卷　第三期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年1月28日 第25卷 第3期 (总第551期)

述评

209 潘氏细胞及其抗微生物肽与肠道黏膜免疫

龙振昼, 聂青和

基础研究

220 过表达KLF17对结直肠癌细胞SW480上皮-间质转化和体外侵袭能力的影响

彭晶晶, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 瞿紫微

临床研究

227 无创模型对慢性乙型肝炎食管静脉曲张的诊断价值

闫爽, 张海辉, 郭琼雅, 周璐祎, 丁松泽, 韩双印, 张延瑞

234 沉默诱骗受体3的表达对肝癌细胞生物学特性的影响

梁冬雨, 侯彦强, 娄晓丽

241 肝硬化门静脉血栓形成危险因素的Meta分析

李陈婕, 羊志辉, 施小六, 卢放根, 刘德良

252 基于CNKI及可视化方法探讨痰湿体质与肥胖关系的研究热点及发展趋势

肖颖馥, 赵玲, 张锦明, 曾慧妍

文献综述

261 大肠癌淋巴结微转移检测的研究进展

段金雨, 刘春雷, 贾宝洋, 关晓辉

研究快报

267 综合护理联合常规护理在胃癌患者运送途中突发事件中的预防

郝倩倩

临床经验

271 254例布鲁菌病患者肝功损伤的回顾性总结

张立波, 林晓威, 张淑敏, 李玉香

276 低分子肝素对胃癌患者治疗效果及肾功能影响

楼建, 周月芬, 吴敏华, 黄剑辉

281 桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察

孙久庆, 周俊, 郑儒君

287 层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者BRS评分及护理满意度

刘兰芹, 叶丽, 黄燕君

293 柳氮磺胺吡啶联合益生菌对炎症性肠炎患者预后效果及对炎症因子的影响

叶洁桐, 汪望月, 吴明东, 张剑美

298 不同剂量地佐辛对腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果的影响

吴一霄, 吴超双, 洪飞燕

病例报告

303 原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤2例报告

李庞, 崔凯, 李朝华, 欧洋, 张波, 李胜

附　录　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2017年国内国际会议预告

志　谢　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

219　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
226　《世界华人消化杂志》参考文献要求
233　《世界华人消化杂志》修回稿须知
266　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
286　《世界华人消化杂志》栏目设置
292　《世界华人消化杂志》外文字符标准
302　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 聂青和, 教授, 主任医师, 博士生导师, 博士后合作导师, 710038, 陕西省西安市灞桥区新寺路1号, 第四军医大学唐都医院传染病科. 从事传染病学临床与实验研究. 以第一作者发表论文及综述200余篇, 其中SCI收录英文论文20余篇(单篇最高影响因子IF: 12.59). 以第一完成人获军队科技进步二等奖、陕西省科技成果二等奖各1项, 三等奖2项. 主编学术专著4部、副主编2部. 主编多媒体光盘1部, 参加43部学术专著编写, 美国出版的英文著作1部. 以第一申请者获国家自然科学基金3项, 2008年获第十届“吴阶平医学研究奖”二等奖. 国家科技部重大项目、重点专项评审专家, 国家“十二五” 重大项目验收专家.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-01-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 3 January 28, 2017

EDITORIAL

209 Paneth cells, antimicrobial peptides, and intestinal mucosal immunity

Long ZZ, Nie QH

BASIC RESEARCH

220 Influence of KLF17 overexpression on epithelial-mesenchymal transition and invasion of SW480 colorectal cancer cells

Peng JJ, Meng QB, Xiao XB, Chen HT, Zhao CX, Qu ZW

CLINICAL RESEARCH

227 Noninvasive models value to the diagnosis of esophageal varices in patients with chronic hepatitis B

Yan S, Zhang HH, Guo QY, Zhou LY, Ding SZ, Han SY, Zhang YR

234 Effect of silencing decoy receptor 3 on biological features of hepatoma cells

Liang DY, Hou YQ, Lou XL

241 Risk factors for portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A meta-analysis

Li CJ, Yang ZH, Shi XL, Lu FG, Liu DL

252 Visualization analysis of research hotspots and trends on relationship between obesity and phlegm-damp constitution

Xiao YF, Zhao L, Zhang JM, Zeng HY

REVIEW

261 Progress in detection of lymph node metastasis in colorectal cancer

Duan JY, Liu CL, Jia BY, Guan XH

RAPID COMMUNICATION

267 Comprehensive nursing care combined with conventional nursing care for prevention of emergency events during transportation of patients with gastric carcinoma

Hao QQ

CLINICAL PRACTICE

271 Characteristics of liver function in brucellosis patients with liver injury: A retrospective evaluation of 254 cases

Zhang LB, Lin XW, Zhang SM, Li YX

276 Effect of low-molecular heparin on therapeutic effect and renal function in patients with gastric cancer

Lou J, Zhou YF, Wu MH, Huang JH

281 Clinical efficacy of Taohe Chengqi decoction plus ulinastatin for patients with severe acute pancreatitis

Sun JQ, Zhou J, Zheng RJ

287 Clinical effects of graded nursing in patients with acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding

Liu LQ, Ye L, Huang YJ

293 Suffasalarin combined with probiotics for treatment of patients with inflammatory bowel disease: Effect on prognosis and inflammatory factors

Ye JT, Wang WY, Wu MD, Zhang JM

298 Effect of different doses of dezocine on recovery quality from general anesthesia in patients undergoing laparoscopic surgery

Wu YX, Wu CS, Hong FY

CASE REPORT

303 Primary pancreatic diffuse large B-cell lymphoma: Report of two cases

Li P, Cui K, Li ZH, Ou Y, Zhang B, Li S

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2017

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qing-He Nie, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, 1 Xinsi Road, Baqiao District, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 28, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.209

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 209-219
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

潘氏细胞及其抗微生物肽与肠道黏膜免疫

龙振昼, 聂青和

龙振昼, 聂青和, 第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心 陕西省西安市 710038

聂青和, 教授, 主任医师, 主要从事病毒性肝炎/肝纤维化、肝衰竭等疾病方面的研究.

作者贡献分布: 龙振昼综述; 聂青和审校.

通讯作者: 聂青和, 教授, 主任医师, 710038, 陕西省西安市灞桥区新寺路1号, 第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心. nieqinghe@163.com

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-07-25
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2017-01-28

Paneth cells, antimicrobial peptides, and intestinal mucosal immunity

Zhen-Zhou Long, Qing-He Nie

Zhen-Zhou Long, Qing-He Nie, Chinese PLA Center of Diagnosis and Treatment for Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Qing-He Nie, Professor, Chief Physician, Chinese PLA Center of Diagnosis and Treatment for Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, 1 Xinsi Road, Baqiao District, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. nieqinghe@163.com

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-07-25
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2017-01-28

Abstract

Paneth cells (PCs) and their antimicrobial peptides (AMPs) are closely related to the ecological unbalance of gut microbiota, intestinal inflammation, and systemic infections. The dysfunction of intestinal mucosal barrier and innate immunity is always accompanied with changes in the levels of AMPs, for example, alpha-defensins and other inflammatory mediators produced by PCs. Studies show that PCs can alter their functional status and release effector molecules under some conditions such as cholinergic agonists, microorganisms and their antigens, enteral nutrition, and genetic susceptibility. Therefore, these conditions can induce inflammatory bowel disease, bacterial translocation, overgrowth of gut microbe, and damage to immune tolerance. The research on PCs can provide new targets and strategies for clinical treatment of the relevant diseases. In this paper, we discuss the relationship of PCs and their AMPs with intestinal mucosal barrier and innate immunity.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Paneth cells; α-defensins; Antimicrobial peptides; Innate immunity; Intestinal mucosal barrier

Long ZZ, Nie QH. Paneth cells, antimicrobial peptides, and intestinal mucosal immunity. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 209-219 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/209.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.209

摘要

潘氏细胞(Paneth cells, PCs)及其抗微生物肽(antimicrobial peptides, AMPs)与肠道微生物

背景资料
潘氏细胞(Paneth cells, PCs)及其抗微生物肽(antimicrobial peptides, AMPs)与肠道微生物的生态学失衡、肠道炎症、全身感染等病理状况的发生密切相关. 肠黏膜屏障与固有免疫功能的损害, 常伴随着机体α-防御素等AMPs水平及其他炎症介质水平的改变.

同行评议者
朱元民, 主任医师, 北京大学人民医院消化内科

同行评价
本文较全面综述了PCs及其AMPs与肠道黏膜免疫方面的研究, 文字表达流畅, 条理清楚, 具有较高的参考价值.

的生态学失衡、肠道炎症、全身感染等病理状况的发生密切相关. 肠黏膜屏障与固有免疫功能的损害, 常伴随着机体α-防御素等AMPs水平及其他炎症介质水平的改变. 研究发现: PCs能在胆碱能兴奋剂、微生物及其抗原成分、肠内营养状态、遗传易感因素等因素的作用下, 改变其本身的功能状态及效应分子的释放, 诱发炎症性肠病、细菌移位、肠内细菌过度生长、自身免疫耐受损害等疾病及相关改变, 对PCs的研究给临床治疗提供了新的靶点和策略. 本文对近十年来人们对PCs、AMPs和肠道黏膜屏障及固有免疫之间关系的研究进展作一述评.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 潘氏细胞; α-防御素; 抗微生物肽; 固有免疫; 肠道黏膜屏障

核心提要: 抗微生物肽在机体与微生物的相互作用中, 能充当重要的调节因子, 维持与共生微生物之间的内环境稳态, 以及介导针对肠道病原微生物的免疫保护作用.

龙振昼, 聂青和. 潘氏细胞及其抗微生物肽与肠道黏膜免疫. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 209-219 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/209.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.209

0 引言

潘氏细胞(Paneth cells, PCs)是一类特殊的上皮细胞, 位于小肠隐窝的基底部, 其胞浆靠近细胞顶部有大量密集分布的颗粒, 所含的小分子物质参与机体多种功能的调控. PCs分泌颗粒内具有抗微生物作用的多肽和蛋白质, 称为抗微生物肽(antimicrobial peptides, AMPs). 最近几年的研究发现, AMPs在机体与微生物的相互作用中, 能充当重要的调节因子, 维持与共生微生物之间的内环境稳态, 以及介导针对肠道病原微生物的免疫保护作用. 此外, PCs所分泌的分子, 还能维护肠上皮屏障完整性和参与邻近肠上皮干细胞和祖细胞的分化与更新. PCs的功能失调, 可能导致慢性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、全身性感染的发生, 以及肠黏膜屏障功能的改变, 从而影响多种相关疾病的病情发展及预后. 基于此, 本文就PCs及其AMPs和相关分子在维护宿主-微生物相互关系中的作用, 以及二者在肠道黏膜固有免疫中的作用及机制等研究进展作一述评.

1 PCs的生物学

PCs的发现至今已有一个多世纪. 早在1872年及1888年, Bevins等[1]和Wehkamp等[2]在他们的研究中曾描述: PCs是小肠黏膜上的柱状上皮细胞, 细胞胞浆内充满明显的颗粒. 然而, 直到最近40年, 由于认识到PCs颗粒内含有一些具有生物效应的分子, 他们可能参与或介导了小肠黏膜免疫, 学者们对PCs的研究才逐渐增多起来. 近年来, 更多的研究确定了PCs分泌的这些具有抗微生物作用的物质, 属于AMPs大家族, 他们是宿主-微生物相互作用的关键介质, 参与了包括肠道定植微生物群的内环境稳态、抵御肠道病原侵袭的保护性固有免疫、维持和调节与PCs处于同一个生态位的肠上皮干细胞和祖细胞的分化及小肠上皮更新的等生理和病理过程.

小肠上皮由6种主要的细胞类型组成: PCs、杯状细胞、丛细胞、M细胞、吸收细胞和肠内分泌细胞, 他们都起源于普通的肠干细胞[3]. 这些细胞一起形成单细胞层, 排列于肠道表面, 是宿主与肠道微生物之间的一个重要的交界面. 在生理及内环境平衡的状态下, PCs位于小肠隐窝的基底部, 能分泌包括α-防御素和溶菌酶在内的多种AMPs, 调节与宿主共生的微生物群的结构与组成. 同时, PCs与其他上皮细胞快速更新(一般3-5 d)的特点完全不同, 其寿命达30 d以上, 故在固有免疫和干细胞发生的生态系统中, 也起着重要作用[4].

形态学上, PCs顶部所含的丰富颗粒, 是该细胞最突出的表现, 所以, 可以作为一种组织学标志物, 通过辨别隐窝腔的分泌颗粒而识别. 除此之外, PCs还具有发达的内质网和高尔基体. 一直以来, PCs颗粒的内容不为人所知, 直到1967年Deckx等首次发现并确定溶菌酶定位于PCs, 同时发现该分子在肠道宿主防御中起重要作用, 从而推动了一系列研究, 其重点集中在PCs AMPs的释放、结构、功能和调节等功能上[5].

PCs通过胞吐方式将胞浆内的颗粒排入小肠隐窝腔, 引起脱颗粒的刺激包括胆碱能兴奋类药物、细菌细胞壁的表面成分以及Toll样受

体(Toll-like receptor, TLR)兴奋剂等. 在上述刺激因素的作用下, PCs内外钙离子开始动员, 导致胞浆内钙离子浓度增加, 促进颗粒的释放. 这个过程中, 由*KCNN4*基因编码的钙离子激活的钾通道KCa3.1介导了钙离子内流的过程, 而给予选择性的KCNN4阻滞剂, 能抑制钙离子内流, 进而明显减少PCs大约50%的分泌[6]. PCs颗粒一旦分泌出来, 表达于临近隐窝细胞的囊性纤维化跨膜蛋白调节因子能帮助将其成分带入肠腔[7].

由于寿命长, PCs在大量分泌颗粒后, 必须自我更新, 以适应其参与机体防御功能的需要. 自噬就是PCs的自我更新方式之一[4]. 自噬是一种进化上保守的细胞行为, 几乎发生在机体所有的细胞类型, 主要是通过自我消化而重复再利用原有的细胞内成分. 自我吞噬形成具有双层膜的自噬体, 是其形态学标志. 自噬囊泡形成后, 被运送到细胞的溶酶体, 在其中, 内层膜被水解酶降解. 哺乳动物介导自噬的分子称为Atg蛋白[8]. 有些自噬蛋白尚有其他功能, 能与细胞内其他成分相互作用, 调节细胞活动, 包括免疫功能. 对于像PCs一样终末分化的长寿命细胞, 自噬对于细胞生理功能的维护及自身更新, 具有非常重要的意义. 正常情况下, 通过自噬, 重复利用的蛋白和细胞器不会在细胞的自我更新过程中被破坏. 在小肠上皮中, 某些刺激源能选择性地诱发PCs自噬, 如小鼠在全身γ射线照射后, 能产生自噬囊泡, 并表达Atg8; 同样, 经历48 h饥饿的小鼠PCs也会出现自噬体, 诱导Atg8的激活, 在这个过程中, 小鼠还会出现分泌颗粒的形态学变化, 以及AMPs水平的下降[9].

PCs合成颗粒时, 在蛋白质及多肽进入内质网早期, 多肽链尚未折叠, 进入内质网后, 再经历折叠以至成熟. 为确保分泌产物的质量, 分泌细胞会根据进入内质网的新合成蛋白的速度, 调整蛋白的折叠能力. 这个过程由内质网内的感受器控制, 并依赖其他细胞成分的信号转导通路介导. 这种自我平衡的信号通路, 是一种进化上高度保守的机制, 称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR). 进入内质网的未折叠蛋白量与内质网处理蛋白的平衡失调, 称为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS), 能诱发UPR. UPR能减慢蛋白合成的速度, 减少进入内质网的蛋白数量, 增强内质网处理未折叠蛋白的能力. 如果UPR未恢复平衡, 可诱发细胞凋亡, 对PCs这样制造大量蛋白的分泌细胞来说, ERS是一种大的挑战[10]. Kaser等[11]应用遗传工程小鼠, 展示了PCs对ERS的易感性, X-盒结合蛋白1(X-box-binding protein 1, XBP1)是内质网中重要的转录因子, 参与调控未折叠蛋白的折叠、修饰、分选与包装. 特异性的删除*XBP1*基因, 可导致PCs缺乏及杯状细胞减少, 说明PCs对ERS非常敏感, 易受攻击. 此外, 在缺血-再灌注损伤小鼠, UPR能诱导PCs的凋亡, 而肥胖小鼠也显示PCs及其功能的改变, 表现为结合蛋白和活化转录因子4水平的升高, 二者的水平与体质量指数及机体内编码PCs AMPs mRNA水平密切相关[12]. 这些研究提示, PCs易受ERS的影响, 为研究PCs、肠微生物群落及营养代谢之间的关系提供了新的思路.

PCs实现其功能的途径是脱颗粒, 在各种因素的刺激下, 富含各种效应分子的颗粒从细胞顶端以胞吐的方式释放至隐窝腔. 目前知道, 多种分子参与了PCs脱颗粒和AMPs的释放过程. 研究[13]证实, 外源性的毒蕈碱受体激动剂卡巴胆碱和核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)配体胞壁酰二肽(muramyl dipeptide, MDP)能刺激PCs释放AMPs, 而内源性的白介素(interleukin, IL)-4和IL-13亦能刺激PCs脱颗粒和AMPs的释放. IL-13的这一功能需要磷脂酰肌醇3肌酶的参与, 且与PCs内蛋白激酶B的磷酸化有关, 流式细胞分析证实, 游离的PCs能表达IL-13受体α1. 在另一项研究[14]中, 研究人员发现, PCs脱颗粒并不是在微生物抗原和细菌本身刺激后直接出现脱颗粒活动, 而是在促炎细胞因子干扰素(interferon, IFN)-γ的诱导下快速脱颗粒, 并且在使用抗CD3抗体诱导内源性IFN-γ分泌后, 同样能观察到PCs内颗粒的减少和杯状细胞的分泌活动.

2 AMPs

AMPs几乎存在于所有活的生物体内, 是进化上保守的最古老免疫成分之一, 可能也是机体应用最广的宿主防御效应分子[15]. PCs分泌颗粒内所含的内源性抗微生物分子, 与粒细胞或巨噬细胞内的效应分子, 要么是同样的物质, 要么是同源的. 溶菌酶是首个发现特异性表达

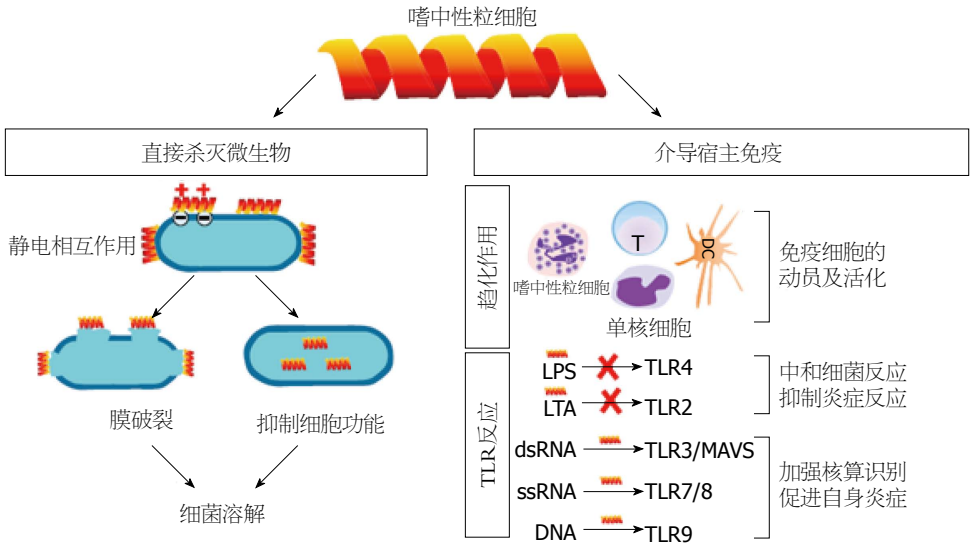


图 1　抗微生物肽的生物学功能.

于PCs的AMPs, 由此开始关注PCs的宿主防御功能. 其后, 有研究发现α-防御素(也叫隐窝防御素, 简称隐窝素)表达于小鼠PCs, 从而开始了一系列对该分子结构、功能、分子调控等的研究, 对PCs在固有免疫中的作用有了更进一步的了解. 研究人员发现第三种表达于PCs的AMPs, 是分泌型磷脂酶A2(type Ⅱ secretory phospholipase A, sPLA2), 是一种对革兰阳性菌有强大抗菌作用的分子. 其他AMPs也都在陆续发现中, 应用逆转录多聚酶链反应方法检测人回肠相关AMPs mRNA, 结果显示α-防御素(HD5和HD6)是PCs表达最多的AMPs类[16].

AMPs是一类小分子多肽, 通常包括少于40个氨基酸, 对革兰氏阴性和阳性细菌、真菌, 甚至包膜病毒等具有广泛的抗菌活性[17]. 目前发现的AMPs有500多种, 由于结构的多样性, 通常依据他们二级结构分类, 蛙皮素等AMPs含有一个α-螺旋, 而防御素则具有一个包括3个二硫键的β-折叠, 还有一种AMPs, PR-39, 则含有一个线性的非α-螺旋结构[18]. 防御素包括3个AMPs家族: α-、β-、δ-防御素, 一般以非氧化应激的方式杀灭微生物, α-防御素是首个特征化的AMPs家族, 是哺乳动物吞噬性白细胞颗粒的主要组成部分, 大量表达于人和小鼠小肠的PCs胞浆颗粒中[19]. 到目前为止, 小肠中只有PCs能合成并分泌AMPs, 而存在于肠道相关淋巴样组织中的M细胞, 只能摄取病原和过敏原, 并将之提呈给淋巴细胞. PCs AMPs的基本功能有二: (1)是保护机体免受肠道病原的攻击; (2)是塑造肠道微生物群落的结构组成. 正常肠道菌群之所以不引起病理改变, 与肠上皮的定植耐受有关, 当PCs功能受损时, 可影响上述两种主要功能, 出现肠道共生菌群紊乱, 甚至出现细菌向无菌的远隔器官移位. 细菌移位(bacterial translocation, BT)是许多疾病感染或炎症并发症的病理基础, 包括自噬和ERS, 以及免疫缺陷病毒感染[20].

人PCs表达两种α-防御素, 即HD5和HD6, 而小鼠的α-防御素(也称cryptdin, 即隐窝素)基因家族庞大, 编码大约20种不同的防御素, 目前cryptdin1-6已经纯化, 其中, 在体外试验显示cryptdin4具有最强的抗微生物活性[21]. 实验表明, PCsα-防御素前体必须在金属基质蛋白酶7(matrix metalloproteinase 7, MMP7)的作用下, 才能变成有活性的效应分子, 而MMP7缺陷小鼠无法清除体内通过口服而定植或感染的致病菌[22]. 同样, 在囊性纤维化小鼠, PCs分泌出的未溶解颗粒堆积在隐窝腔, 无法发挥抗微生物作用, 会导致肠杆菌科细菌的过度生长[23].

α-防御素的杀菌能力通常依赖于与细菌胞膜成分的结合, AMPs通常带正电荷, 具有疏水性, 有利于他们选择性地与带负电荷的细菌胞膜成分结合, 在其表面形成膜孔, 破坏其细胞膜结构的完整性, 导致细菌溶解[24](图1).

除α-防御素外, PCs还分泌其他AMPs, 如溶菌酶、分泌型磷酯酶A2、再生岛衍生蛋白ⅢA(regenerating islet-derived protein ⅢA, Reg ⅢA)等, 已知分泌量最大的是两种α-防御素.

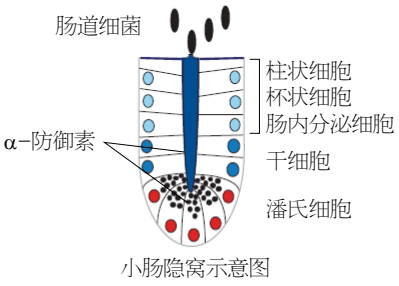


图 2　肠道细菌引发α-防御素的分泌.

研究PCs生物学最好的动物模型是大鼠和小鼠, 二者表达的AMPs中, α-防御素也同样占优势, 尽管其种类比人类多得多. 种系不同的小鼠, PCs分泌的AMPs谱不一样, 有些品种能特异性的表达大量隐窝素相关肽类, 以及一种叫做血管生成素的抗微生物RNase[25]. 人类、大鼠、小鼠PCs分泌的AMPs具有相似的生物活性[26].

人PCs表达最多的α-防御素是HD5, 由三个二硫键连接三对半胱氨酸残基, 其配对方式是C1-6、C2-4和C3-5, 其抗菌活性主要针对革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌), 对大肠杆菌等革兰氏阴性菌也有作用. HD5的精氨酸-6和谷氨酸-14之间有高度保守的盐桥, 是该肽类分子抵抗蛋白水解作用的关键部位; 亮氨酸-29是其生物活性二聚体形成的关键[27]. HD5在抵抗肠道病原的侵袭和调节肠道微生物群落组成方面, 有非常重要的意义; HD6则缺乏直接的抗菌活性, 但Chu等[28]研究认为, HD6可结合沙门菌鞭毛和Ⅰ型菌毛等表面蛋白, 再通过自我装配的方式形成微纤维丝和微网格, 环绕、包围目标细菌, 在体外抵御鼠伤寒沙门菌侵袭及转基因表达HD5小鼠模型保护口服细菌侵入方面, 显示参与抵御病原入侵肠道的作用.

AMPs的分泌机制尚不完全清楚. 有研究[29]表明, 虽然α-防御素具有强大的抗菌作用, 但在严格无菌喂养的小鼠及出生前小鼠是同样有表达, 说明其分泌却并不依赖于细菌及其抗原成分的诱导. α-防御素在人类新生儿及哺乳期大、小鼠的表达水平低, 但成熟期后表达逐渐增加. α-防御素以外的其他AMPs的表达, 如人RegⅢγ(小鼠同源基因为RegⅢA)和血管生成素, 则会因为细菌在肠道的存在而发生急剧的变化.

PCsα-防御素基因转录表达的调控, 与细胞分化相关的转录因子有关, T细胞转录因子7样2(T cell transcription factor-7-like-2, Tcf7L2)可能是这类关键的转录因子之一. 该转录因子在Wnt/β-连环蛋白的调控下, PCs在Tcf7L2的作用下表达病原模式识别受体, 包括NOD2, 这是识别细菌成分胞壁酰二肽的关键细胞内识别受体. α-防御素的基线表达与NOD2有关, 而RegⅢγ表达的上游信号则来源于与TLR及MyD88有关的细菌模式识别受体通路[30].

3 PCs与肠道固有免疫

肠道微生物群与人类的健康息息相关, 其基因数量庞大, 大约是人类基因组的100倍以上. 肠道微生物群的主要功能是参与氨基酸、维生素的合成和分解难以吸收的多糖并从中提取能量; 同时, 对维护肠黏膜屏障的完整性也有重要作用, 能对抗致病病原的入侵及促进免疫系统的发育. 因此, 可将肠道菌群看成人体内一个完整而独立的“虚拟器官”[31]. 小肠上皮是成年哺乳动物自我更新最快的组织之一, 上皮祖细胞密集的增殖就发生在PCs的上方隐窝部位. 从这个部位上行的更新至绒毛的两侧, 这些细胞包括杯状细胞、丛细胞、肠内分泌细胞和肠细胞. 隐窝基底部每更新分化出一个细胞替代旧的细胞, 而后进入凋亡. PCs的更新与上述方法完全不一样, 是向下行到底部, 在那里, 持续生存1 mo或更久, 所以, 最老的细胞往往在最底部. 此外, PCs还能感知肠内的营养状况, 加强干细胞在热量限制时的功能. 肠上皮中的PCs能对各种微生物的刺激作出反应, 合成和分泌多种蛋白质和抗微生物多肽(图2).

组成肠黏膜屏障的肠上皮层中, 绒毛肠细胞更新较快, 一般寿命为2-3 d; 而PCs以缓慢的速度更新, 其寿命一般超过30 d. PCs对氨基甲酰胆碱、细菌及其抗原产物的反应是分泌α-防御素及其他分子, 能引起PCs分泌的细菌抗原有脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、MDP. 钙离子活化钾通道mIKCa1是小鼠小肠上皮的PCs特有的, 能对细胞做出反应性的分泌活动; 通过应用mIKCa1抑制剂能抑制LPS诱导的隐窝素释放[6]. PCs对肠道黏膜免疫的贡献, 在转基因小鼠的研究中得到更多的证实. 表达HD5的转基因小鼠能表达人PCsα-防御素, 可保护小鼠抵抗致死剂量的鼠伤寒沙门氏菌感染[23]. 所以, PCs能通过控制细菌的侵入口, 维护绒毛-隐窝微环境的内稳态. PCs的分泌功能, 确定了其在肠道固有免疫中的地位和作用, 以及在肠

道上皮表面建立黏膜免疫的新角色. 有趣的是, PCsα-防御素水平与细菌之间存在着不同的相关性. PCs颗粒可表达TLR9, 给小鼠注射富含CqG序列的寡核苷酸, 可引起TLR9的下调及大分泌颗粒的减少, 从而能增加小鼠对毒力强大的鼠伤寒沙门氏菌的抵抗, 说明PCs可通过TLR9起到哨兵的作用[32].

小肠及其黏膜的固有免疫反应涉及多种机制: (1)物理作用: 如肠蠕动和肠上皮的不断更新; (2)化学屏障: 如表面覆盖的黏液; (3)细胞活动: 如吞噬细胞的作用; (4)信号通路: 如微生物模式识别受体、细胞因子和脂质介质等. 这些机制与消化功能有关, 如胃液酸度、消化酶和胆盐, 都可能影响肠道局部的抗微生物宿主防御效果, 而PCs及其AMPs正是通过各种信号通路发挥作用的.

4 AMPs与肠道炎症及感染

回肠克罗恩病(Crohn's disease, CD)是IBD的一种重要病理类型, 表现为肠道内平衡状态的破坏而引起的慢性炎症. 人α-防御素(HD5和HD6)是由小肠PCs产生的重要AMPs, 在肠道炎症的发病机制中起重要作用. 在CD中, NOD2突变可引起HD5和HD6的表达水平明显减少. 研究[33-35]发现, 尽管NOD2本身能通过激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)轻微上调肠α-防御素的表达, 但在PCs分化过程中, 更能通过抑制MAPK通路的激活而下调这些α-防御素的表达; 而CD患者过表达NOD2以及编码NOD2的基因突变, 不能引起NF-κB的激活, 可以解释CD患者为何α-防御素表达明显减少, 甚至出现NOD2的突变.

PCs及其分泌的多种效应蛋白与肠黏膜生理内稳态和疾病的发生密切相关. 肠道的单层上皮是外环境与循环之间的物理屏障, 营养吸收所在的刷状缘, 完全暴露于肠道定植菌群及随饮食带来的微生物流中. 在这种情况下, 上皮的转运必须维持平衡, 以保持微生物数量处于可控制的状态. 近端小肠相对于远端回肠、盲肠和结肠, 其细菌数量更低, 说明PCsAMPs参与肠道的固有免疫, 以抵抗大多微生物的定植. PCs的分泌颗粒富含各种与宿主防御有关的蛋白质和多肽, 包括α-防御素、sPLA2、溶菌酶、脂多糖结合蛋白, RegⅢA(或RegⅢγ)、黄嘌呤氧化酶、MMP7、CD95配体、IgA、CD1d、富含半胱氨酸的肠多肽、CD15,、金属硫蛋白、诱导IL-17A产生的一系列炎性因子、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNFα)、IL-1b和脂肪因子等, 这些分子参与了肠黏膜的固有免疫过程, 共同维护肠黏膜屏障处于平衡状态[18,19,36].

PCsα-防御素究竟是通过直接的多肽介导的杀菌活性, 还是通过调节肠道定植菌群的组成, 而发挥其在肠道感染中的作用, 至今尚未有明确的结论. 表达人PCsHD5的转基因小鼠, 在抵抗野生型鼠伤寒沙门菌的感染时, 其存活率明显高于对照组. 同时, 在分析该转基因小鼠肠道细菌种群及群落生态学的研究中发现, 小鼠远端15 cm菌群的组成有明显的变化, 其中, 在MMP7缺陷小鼠厚壁菌占63.4%、拟杆菌类占17.5%, 而转基因小鼠厚壁菌只占17.5%, 拟杆菌占69.3%, 而肠道定植菌的组成及感染在IBD的发病中占重要地位[37]. 在一个C57BL/6小鼠感染模型中, 刚地弓形虫能诱导TLR9 mRNA积聚、Ⅰ型干扰素mRNA水平的升高, 并增加Crp3及Crp5 mRNA的表达, 基因敲除TLR9后予IFN-β, 上述其他分子水平的变化能复制, 而在敲除Ⅰ型干扰素受体后, 不再出现上述变化, 说明Ⅰ型干扰素可诱导小鼠隐窝素的产生.

5 PCs相关疾病

PCs一般定位于小肠, 有时也会在出现在胃肠道的其他部位, 如胃和结肠, 其机制尚不完全清楚, 目前考虑是对黏膜炎症诱发的一种化生反应[38]. CD最常发生在远端小肠(回肠), 是PCs最多的部位. 目前, 与PCs有关的CD易感基因, 正在不断鉴定和研究中, 他们之间的关系对阐明CD的发病机制有重要的意义[38](图3).

编码NOD2的基因突变是首个被确定的CD易感因素, 在CD患者中存在过表达[39,40]. 西方国家中, 超过50%的CD患者存在突变体, 其中5%-20%属于同一个突变的纯和子和混合杂合子. 小鼠模型中PCs自噬功能失调加重的ERS, 能激发肠道炎症, 表达自噬蛋白Atg16l1突变体T300A的患者, 刚表现为异常的PCs形态和分泌颗粒的结构无序状态. 富亮氨酸重复激酶2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)和NOD2都可调节PCs的功能, 这些基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与CD的发病机制密切相关. 由于NOD2

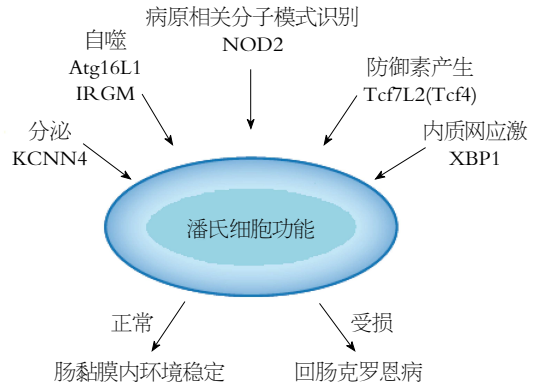


图 3　潘氏细胞生理和病理相关基因.

表达于PCs, 在体外实验研究中发现, PCs能对NOD2的配体胞壁酰二肽直接发生应答, 从而动员颗粒释放并分泌入隐窝腔中, 而CD相关的NOD2 SNP改变会导致PCs对MDP应答缺陷[41,42]. 然而, 从小鼠体内分离培养的类器官, 也就是所谓的“迷你肠”, 给予细菌产物刺激, 包括MDP直接刺激, 并不能诱导PCs分泌, 说明NOD2可能通过控制其他通路来调节PCs的功能. 在全基因组关联分析中[43,44], LRRK2与帕金森病(Parkinson disease, PD)患者并发CD和麻风病有关, 然而LRRK2在神经系统与胃肠道的功能之间的关联, 尚待进一步研究; PD患者LRRK2能调节囊泡的转运、自噬、细胞支架的组织和线粒体效应, 这个发现对于研究PCs合成的AMPs如何转运至致密核心囊泡(dense core vesicles, DCVs), 有很大的启示.

NOD2不是一个膜结合分子, 而是一个胞浆分子, 故不是一个细菌识别的直接靶目标. NOD2和多功能的蛋白激酶LRRK2, 二者都由IBD相关的基因编码, 肠道共生菌可以通过招募NOD2和GTP结合蛋白Rab2a到富含DCVs上, 从而介导溶菌酶的正确转运; 而NOD2、LRRK2和Rab2a缺陷均能重要的AMPs转动异常并快速降解而失去生物活性, 进而影响小鼠对肠道菌群的控制能力, 诱发IBD[41]. 研究[45]发现, 感染鼠伤寒沙门氏菌后, 小肠PCs特异性溶菌酶、溶菌酶阳性PCs以及PCs内的颗粒数均减少, 同时伴随着PCs总数的增加, 隐窝有丝分裂频率增加(通过增殖标志物PCNA染色的增加而体现)和绒毛凋亡, 认为PCs数量的增加可能与感染后发生的急性肠道炎症反应有关, 类似于系统感染后中性粒细胞的增加.

鉴于PCs在固有免疫中的作用, 在器官移植中亦可能影响患者的生理功能. 移植物抗宿主病是同种异体造血干细胞移植的一个重要并发症, 研究[46]发现, 接受移植的患者粪便中AMPs的α-防御素表达水平受影响, 导致肠道微生物群落的生物多样性发生改变, 继而出现微生物移位至血流引起全身感染, 说明粪便α-防御素可能成为监测肠微生物平衡的一个重要的标志物.

自身免疫性多内分泌腺-念珠菌病-外胚层营养障碍是一种以慢性皮肤黏膜念珠菌病、甲状旁腺功能减退及肾上腺功能不全为主要特征的自身免疫性疾病, 患者多伴有肠道功能紊乱, 研究发现患者持续出现的胃肠道症状与针对PCs颗粒的自身免疫激活有关. 当小鼠缺乏自身免疫调节因子, 或编码该因子的基因发生突变时, 会导致机体对PCs颗粒失去耐受, 引起针对肠道α-防御素的自身免疫反应, 诱导机体产生α-防御素特异性自身抗体, 激活特异性的$CD8^+$细胞, 攻击PCs, 导致该细胞数量的减少或消失, 从而出现相关的消化道症状, 如肠道菌群组成的变化等[47].

对溃疡性结肠炎风险基因的预测发现: 1型干扰素受体表达于肠上皮细胞, 可抑制PCs及杯状细胞功能, 当其数量减少时, 可改变肠道微生物的组成和上皮的再生速度, 促进结肠炎相关肿瘤的形成; 而将该基因缺陷小鼠与正常小鼠混合同笼喂养后, 其肠道微生物群的改变与上皮的高增殖性均有所好转, 为PCs、其周围细胞与肠道正常微生物群落之间的关系, 提供了一个有趣的研究范例[38].

自噬通路的缺陷能损害PCs, 研究[48]报道Atg16l1突变小鼠出现PCs功能异常, 可能与CD的发病有关, 而低水平的Atg16l1能导致分泌颗粒形成及释放入肠腔出现异常; 肠上皮*Atg7*基因敲除小鼠, 其PCs颗粒明显变小, 溶菌酶的水平也降低; 而予以自噬抑制剂的小鼠, 能导致溶菌酶脱酸化, 引起PCs功能异常. 说明机体自噬通路损害时, 机体暴露于一些特殊的病原微生物, 可能激发肠道炎症, 与CD的发病类似.

有研究表明, PCs还能直接诱导炎症. 在由TNFα诱导的休克小鼠模型中, IL-17R缺陷小鼠及给予抗IL-17A后的野生小鼠, 休克症状明显轻于对照组. 尽管IL-17A首次鉴定来自于活化的Th17细胞, 实验显示TNFα诱导的机体功能紊乱主要由来自PCs颗粒中的IL-17介导, 而

不是由髓源性或Th17细胞源性的IL-17介导[49]. 由于源自PCs的促炎症细胞因子在诱导休克或肠道免疫反应中的作用, 可能成为全身或局部炎症治疗的新靶点.

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是一种主要发生于早产儿的疾病, 是新生儿重症监护室最常见的死亡因素之一. 一项对NEC患儿LPS感受器TLR/MD-2受体的分析研究认为, NEC与早产儿黏膜免疫缺陷有关; 正常新生儿和成年人MD-2的免疫反应非常明显, 而在早产儿NEC的PCs中, 该分子的表达是阴性的. PCs是目前发现的唯一对这种共受体免疫阳性的细胞类型, 研究[50]说明早产儿PCs对LPS的识别缺陷, 一旦早产儿暴露于肠道细菌不断定植刺激的环境下, 微生态的改变可能成为NEC的一个易感因素.

6 展望

抗生素的使用拯救了一大批严重感染的患者, 但即使这样, 也有许多不利的因素存在, 包括多重耐抗生素细菌的增加、机会性感染在住院患者的高发生率, 以及投入-产出效益等问题. 由此, AMPs的应用, 以及对一些分泌细胞如PCs的功能调控, 就具有许多优势. 例如, 从抗微生物机制上, 相对于抗生素的使用, 机体不会出现耐药的问题, 并且, 由于是内源性多肽类, 使用上也相对安全. 此外, 固有免疫在肠道宿主防御中起着关键的作用. 肠上皮固有免疫不是一个消极的非特异性过程, 而是一个潜在的井然有序的系统. Rishi等[51]在研究中, 将α-防御素应用于鼠伤寒沙门菌感染, 但是, 考虑到α-防御素机体可能因胃酸等诸多胃肠道不利因素的存在而影响其生物利用度, 用壳聚糖和三聚磷酸盐按5∶2的比例, 通过离子凝胶法将重组的cryptdin2装载于大小约105 nm±7 nm的纳米颗粒中, 4.5 h后, 药物的包封率为60%, 体外试验显示65%的成分能正常释放出来; 同时, cryptdin2纳米胶囊给感染致命鼠伤寒沙门氏菌的小鼠口服后, 生存率达83%, 小鼠体内的细菌载量明显减少, 而对照组的死亡率达100%. 肝纤维化和肝衰竭与肠道BT有密切的关系, 移位多属于肠道正常菌群, 在肠道屏障功能损害的情况下, 移位至本来无菌的器官. Teltschik等[52]研究发现, 40%的肝纤维化大鼠模型能检测到BT, 与无BT的大鼠比较, 出现BT的大鼠PCsα-防御素水平明显降低, 发生BT的肝纤维化大鼠, 远端小肠黏膜对不同肠道细菌的抗菌活性减弱. 针对BT在肝病中的发生, 我们应用GFP标记的大肠杆菌给肝衰竭大鼠服用后, 观察到发生BT的肝衰竭大鼠, 其肝功能损害重于无BT的对照组动物, 而在应用乳果糖或思密达后, 能减少移位细菌的数量, 进而改善大鼠的肝脏病理改变[53]; 同时, 进一步的研究[54,55]发现肝衰竭大鼠PCs脱颗粒后, 随着AMPs水平的变化, 其病原相关分子模式发生改变, 影响BT及肠道细菌的生态学改变. 这些临床前研究, 通过合适的包装技术, 延长了药物的保存期、保护了药物免于破坏, 也增加了药物的生物利用度, 最大限度地发挥了其生物学功能. 同时, 我们将在之前建立的肝衰竭大鼠模型基础上, 更深入也探索PCs及其AMPs、BT和肝衰竭病程中的肠黏膜屏障及固有免疫变化之间的关系及分子机制, 给未来AMPs的临床应用带来了曙光[56,57].

7 结论

位于小肠隐窝基底部的PCs, 通过分泌AMPs及其他相关免疫分子, 参与了肠道微生物群落结构的塑造及肠黏膜固有免疫等重要的生理、病理机制. 近年来, 关于PCs的生物学、AMPs的功能、肠黏膜屏障的维护、BT的发生、宿主-微生物的相互关系以及PCs与肠道炎症、全身感染的关系等方面的研究逐渐增多, 推动了肠黏膜免疫机制的研究进展, 为肠道微生态平衡的研究及应用奠定了基础, 也为PCs及AMPs的临床应用提供了新的思路[58].

8 参考文献

1 Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 356-368 [PMID: 21423246 DOI: 10.1038/nrmicro2546]

2 Wehkamp J, Stange EF. Paneth's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 523-531 [PMID: 21122555 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.05.010]

3 Clevers H. The Paneth cell, caloric restriction, and intestinal integrity. *N Engl J Med* 2012; 367: 1560-1561 [PMID: 23075184 DOI: 10.1056/NEJMcibr1208353]

4 Hosomi S, Kaser A, Blumberg RS. Role of endoplasmic reticulum stress and autophagy as interlinking pathways in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 81-88 [PMID: 25426970 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000144]

5 Porter EM, Bevins CL, Ghosh D, Ganz T. The multifaceted Paneth cell. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 156-170 [PMID: 11846026]
6 Ayabe T, Wulff H, Darmoul D, Cahalan MD, Chandy KG, Ouellette AJ. Modulation of mouse Paneth cell alpha-defensin secretion by mIKCa1, a Ca2+-activated, intermediate conductance potassium channel. *J Biol Chem* 2002; 277: 3793-3800 [PMID: 11724775 DOI: 10.1074/jbc.M107507200]
7 De Lisle RC. Altered transit and bacterial overgrowth in the cystic fibrosis mouse small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G104-G111 [PMID: 17363465 DOI: 10.1152/ajpgi.00548.2006]
8 Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 2011; 469: 323-335 [PMID: 21248839 DOI: 10.1038/nature09782]
9 Hodin CM, Lenaerts K, Grootjans J, de Haan JJ, Hadfoune M, Verheyen FK, Kiyama H, Heineman E, Buurman WA. Starvation compromises Paneth cells. *Am J Pathol* 2011; 179: 2885-2893 [PMID: 21986443 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.08.030]
10 Kaser A, Flak MB, Tomczak MF, Blumberg RS. The unfolded protein response and its role in intestinal homeostasis and inflammation. *Exp Cell Res* 2011; 317: 2772-2779 [PMID: 21821022 DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.07.008]
11 Kaser A, Lee AH, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, Nieuwenhuis EE, Higgins DE, Schreiber S, Glimcher LH, Blumberg RS. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134: 743-756 [PMID: 18775308 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.021]
12 Hodin CM, Verdam FJ, Grootjans J, Rensen SS, Verheyen FK, Dejong CH, Buurman WA, Greve JW, Lenaerts K. Reduced Paneth cell antimicrobial protein levels correlate with activation of the unfolded protein response in the gut of obese individuals. *J Pathol* 2011; 225: 276-284 [PMID: 21630271 DOI: 10.1002/path.2917]
13 Stockinger S, Albers T, Duerr CU, Ménard S, Pütsep K, Andersson M, Hornef MW. Interleukin-13-mediated paneth cell degranulation and antimicrobial peptide release. *J Innate Immun* 2014; 6: 530-541 [PMID: 24556597 DOI: 10.1159/000357644]
14 Farin HF, Karthaus WR, Kujala P, Rakhshandehroo M, Schwank G, Vries RG, Kalkhoven E, Nieuwenhuis EE, Clevers H. Paneth cell extrusion and release of antimicrobial products is directly controlled by immune cell-derived IFN-γ. *J Exp Med* 2014; 211: 1393-1405 [PMID: 24980747 DOI: 10.1084/jem.20130753]
15 Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-395 [PMID: 11807545 DOI: 10.1038/415389a]
16 Bevins CL. The Paneth cell and the innate immune response. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 572-580 [PMID: 15703685]
17 Stromberg R, Ottosson H, Miraglia E, Nylen F, Gudmundsson G, Agerberth B. Boosting Innate Immunity with New Potent Inducers of Antimicrobial Peptide Expression. *Scand J Immunol* 2014; 79: 432-432
18 Lee TH, Hall KN, Aguilar MI. Antimicrobial Peptide Structure and Mechanism of Action: A Focus on the Role of Membrane Structure. *Curr Top Med Chem* 2016; 16: 25-39 [PMID: 26139112]
19 Cole JN, Nizet V. Bacterial Evasion of Host Antimicrobial Peptide Defenses. *Microbiol Spectr* 2016; 4: VMBF-0006-2015 [PMID: 26999396 DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0006-2015]
20 Zaragoza MM, Sankaran-Walters S, Canfield DR, Hung JK, Martinez E, Ouellette AJ, Dandekar S. Persistence of gut mucosal innate immune defenses by enteric α-defensin expression in the simian immunodeficiency virus model of AIDS. *J Immunol* 2011; 186: 1589-1597 [PMID: 21178012 DOI: 10.4049/jimmunol.1002021]
21 Lehrer RI, Lu W. α-Defensins in human innate immunity. *Immunol Rev* 2012; 245: 84-112 [PMID: 22168415 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01082.x]
22 Mastroianni JR, Costales JK, Zaksheske J, Selsted ME, Salzman NH, Ouellette AJ. Alternative luminal activation mechanisms for paneth cell α-defensins. *J Biol Chem* 2012; 287: 11205-11212 [PMID: 22334698 DOI: 10.1074/jbc.M111.333559]
23 Liu J, Walker NM, Cook MT, Ootani A, Clarke LL. Functional Cftr in crypt epithelium of organotypic enteroid cultures from murine small intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302: C1492-C1503 [PMID: 22403785 DOI: 10.1152/ajpcell.00392.2011]
24 Bevins CL. Innate immune functions of α-defensins in the small intestine. *Dig Dis* 2013; 31: 299-304 [PMID: 24246978 DOI: 10.1159/000354681]
25 Andersson ML, Karlsson-Sjöberg JM, Pütsep KL. CRS-peptides: unique defense peptides of mouse Paneth cells. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 367-376 [PMID: 22535181 DOI: 10.1038/mi.2012.22]
26 Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol* 2003; 4: 269-273 [PMID: 12548285 DOI: 10.1038/ni888]
27 Rajabi M, Ericksen B, Wu X, de Leeuw E, Zhao L, Pazgier M, Lu W. Functional determinants of human enteric α-defensin HD5: crucial role for hydrophobicity at dimer interface. *J Biol Chem* 2012; 287: 21615-21627 [PMID: 22573326 DOI: 10.1074/jbc.M112.367995]
28 Chu H, Pazgier M, Jung G, Nuccio SP, Castillo PA, de Jong MF, Winter MG, Winter SE, Wehkamp J, Shen B, Salzman NH, Underwood MA, Tsolis RM, Young GM, Lu W, Lehrer RI, Bäumler AJ, Bevins CL. Human α-defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets. *Science* 2012; 337: 477-481 [PMID: 22722251 DOI: 10.1126/science.1218831]
29 Putsep K, Axelsson LG, Boman A, Midtvedt T, Normark S, Boman HG, Andersson M. Germ-free and colonized mice generate the same products from enteric prodefensins. *J Biol Chem* 2000; 275: 40478-40482 [PMID: 11010975 DOI: 10.1074/jbc.M007816200]
30 Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM, Ruhn KA, Yu X, Koren O, Ley R, Wakeland EK, Hooper LV. The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota

and host in the intestine. *Science* 2011; 334: 255-258 [PMID: 21998396 DOI: 10.1126/science.1209791]
31 Giorgetti G, Brandimarte G, Fabiocchi F, Ricci S, Flamini P, Sandri G, Trotta MC, Elisei W, Penna A, Lecca PG, Picchio M, Tursi A. Interactions between Innate Immunity, Microbiota, and Probiotics. *J Immunol Res* 2015; 2015: 501361 [PMID: 26090492 DOI: 10.1155/2015/501361]
32 Bauer S, Kirschning CJ, Häcker H, Redecke V, Hausmann S, Akira S, Wagner H, Lipford GB. Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 9237-9242 [PMID: 11470918 DOI: 10.1073/pnas.161293498]
33 Brant SR, Huang C, Haritunians T, Okou DT, Cutler DJ. 387 immunochip Implicates Multiple Genetic Loci for African American IBD Including HLA-DRB1 for UC, NOD2, PTGER4, IL23R, LZKF3 and STAT5A/STAT3 for CD and Several Regions of Significant Admixture Linkage Disequilibrium. *Gastroenterology* 2015; 148: S80-S80 [DOI: 10.1016/S0016-5085(15)30281-X]
34 Corridoni D, Marinis J, Abbott D, Cominelli F. Defective NOD2 Signaling and Innate Cytokine Production in Response to MDP in Experimental Crohn's Disease (CD). *Gastroenterology* 2012; 142: S873-S873 [DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.335]
35 Lawrance IC. NOD2 and CD. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2596-2597 [PMID: 21509912 DOI: 10.1002/ibd.21727]
36 Tan G, Zeng B, Zhi FC. Regulation of human enteric α-defensins by NOD2 in the Paneth cell lineage. *Eur J Cell Biol* 2015; 94: 60-66 [PMID: 25433720 DOI: 10.1016/j.ejcb.2014.10.007]
37 Packey CD, Sartor RB. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 292-301 [PMID: 19352175 DOI: 10.1097/QCO.0b013e32832a8a5d]
38 Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 289-311 [PMID: 23398152 DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183744]
39 Pierdomenico M, Cesi V, Cucchiara S, Vitali R, Prete E, Costanzo M, Aloi M, Oliva S, Stronati L. NOD2 Is Regulated By Mir-320 in Physiological Conditions but this Control Is Altered in Inflamed Tissues of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 315-326 [PMID: 26752466 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000659]
40 Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, Andersen V, Andrews JM, Annese V, Brand S, Brant SR, Cho JH, Daly MJ, Dubinsky M, Duerr RH, Ferguson LR, Franke A, Gearry RB, Goyette P, Hakonarson H, Halfvarson J, Hov JR, Huang H, Kennedy NA, Kupcinskas L, Lawrance IC, Lee JC, Satsangi J, Schreiber S, Théâtre E, van der Meulen-de Jong AE, Weersma RK, Wilson DC, Parkes M, Vermeire S, Rioux JD, Mansfield J, Silverberg MS, Radford-Smith G, McGovern DP, Barrett JC, Lees CW. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016; 387: 156-167 [PMID: 26490195 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1]
41 Zhang Q, Pan Y, Yan R, Zeng B, Wang H, Zhang X, Li W, Wei H, Liu Z. Commensal bacteria direct selective cargo sorting to promote symbiosis. *Nat Immunol* 2015; 16: 918-926 [PMID: 26237551 DOI: 10.1038/ni.3233]
42 Schnitzler F, Friedrich M, Wolf C, Stallhofer J, Angelberger M, Diegelmann J, Olszak T, Tillack C, Beigel F, Göke B, Glas J, Lohse P, Brand S. The NOD2 Single Nucleotide Polymorphism rs72796353 (IVS4+10 A& gt; C) Is a Predictor for Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease in the Absence of Other NOD2 Mutations. *PLoS One* 2015; 10: e0116044 [PMID: 26147989 DOI: 10.1371/journal.pone.0116044]
43 Shaikh KT, Yang A, Youshin E, Schmid S. Transgenic LRRK2 (R1441G) rats-a model for Parkinson disease? *PeerJ* 2015; 3: e945 [PMID: 26020005 DOI: 10.7717/peerj.945]
44 Gan-Or Z, Leblond CS, Mallett V, Orr-Urtreger A, Dion PA, Rouleau GA. LRRK2 mutations in Parkinson disease; a sex effect or lack thereof? A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 778-782 [PMID: 25962553 DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.002]
45 Martinez Rodriguez NR, Eloi MD, Huynh A, Dominguez T, Lam AH, Carcamo-Molina D, Naser Z, Desharnais R, Salzman NH, Porter E. Expansion of Paneth cell population in response to enteric Salmonella enterica serovar Typhimurium infection. *Infect Immun* 2012; 80: 266-275 [PMID: 22006567 DOI: 10.1128/IAI.05638-11]
46 Eriguchi Y, Nakamura K, Hashimoto D, Shimoda S, Shimono N, Akashi K, Ayabe T, Teshima T. Decreased secretion of Paneth cell α-defensins in graft-versus-host disease. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 702-706 [PMID: 26198302 DOI: 10.1111/tid.12423]
47 Dobeš J, Neuwirth A, Dobešová M, Vobořil M, Balounová J, Ballek O, Lebl J, Meloni A, Krohn K, Kluger N, Ranki A, Filipp D. Gastrointestinal Autoimmunity Associated With Loss of Central Tolerance to Enteric α-Defensins. *Gastroenterology* 2015; 149: 139-150 [PMID: 25982289 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.009]
48 Wittkopf N, Günther C, Martini E, Waldner M, Amann KU, Neurath MF, Becker C. Lack of intestinal epithelial atg7 affects paneth cell granule formation but does not compromise immune homeostasis in the gut. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 278059 [PMID: 22291845 DOI: 10.1155/2012/278059]
49 Takahashi N, Vanlaere I, de Rycke R, Cauwels A, Joosten LA, Lubberts E, van den Berg WB, Libert C. IL-17 produced by Paneth cells drives TNF-induced shock. *J Exp Med* 2008; 205: 1755-1761 [PMID: 18663129 DOI: 10.1084/jem.20080588]
50 Wolfs TG, Derikx JP, Hodin CM, Vanderlocht J, Driessen A, de Bruïne AP, Bevins CL, Lasitschka F, Gassler N, van Gemert WG, Buurman WA. Localization of the lipopolysaccharide recognition complex in the human healthy and inflamed premature and adult gut. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 68-75 [PMID: 20014022 DOI: 10.1002/ibd.20995]
51 Rishi P, Bhogal A, Arora S, Pandey SK, Verma

I, Kaur IP. Improved oral therapeutic potential of nanoencapsulated cryptdin formulation against Salmonella infection. *Eur J Pharm Sci* 2015; 72: 27-33 [PMID: 25724130 DOI: 10.1016/j.ejps.2015.02.014]
52 Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, Bevins CL, Stange EF, Wehkamp J. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology* 2012; 55: 1154-1163 [PMID: 22095436 DOI: 10.1002/hep.24789]
53 Yang J, Nie QH, Wang AH, Huang XF, Liu QQ, Li YM. Effects of intestinal intervention on bacterial translocation in a rat model of acute liver failure in vivo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1316-1322 [PMID: 20595903 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833ccaae]
54 杨洁, 聂青和. 肝衰竭与肠道屏障功能障碍. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 66-69
55 杨洁, 王安辉, 聂青和, 刘清泉, 李运明, 阎永平. 天然蒙脱石对大鼠急性肝衰竭血中内毒素及单核细胞表面Toll样受体4表达的影响. 肝脏 2009; 14: 295-298
56 聂青和. 肝硬化慢性肝衰竭临床治疗实践. 中国实用内科杂志 2013; 33: 698-701
57 聂青和, 朱婷. 肝衰竭并发症治疗新进展. 传染病信息 2014; 27: 204-208
58 聂青和, 朱婷. 维持肝衰竭内环境稳态的临床实践. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 125-128

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.220

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 220-226
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

过表达KLF17对结直肠癌细胞SW480上皮-间质转化和体外侵袭能力的影响

彭晶晶, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 瞿紫微

背景资料
上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是结直肠癌发生侵袭转移的重要机制之一, 其分子调控机制尚未阐明. KLF17作为可能的抑癌基因与多种上皮性肿瘤的上皮间质转化、增殖及侵袭转移密切相关. KLF17低表达与结直肠癌患者的预后密切相关. 但KLF17在结直肠癌细胞的侵袭转移中的作用及分子机制尚未阐明.

彭晶晶, 长江航运总医院消化内科 湖北省武汉市 430015

孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 瞿紫微, 武汉市第一医院胃肠外科 湖北省武汉市 430022

彭晶晶, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤疾病的治疗与临床基础研究.

基金项目: 湖北省卫生计生委科研基金资助项目, No. WJ2015Z063; 武汉市卫生计生委科研基金资助项目, No. WX16C39; 湖北省自然科学基金一般面上基金资助项目, No. 2016CFB595.

作者贡献分布: 此课题由瞿紫微、彭晶晶及孟庆彬设计; 研究过程由彭晶晶、孟庆彬、肖新波、陈华涛、赵春翔及孟庆彬操作完成; 数据分析由彭晶晶、瞿紫微及肖新波完成; 本论文写作由彭晶晶、孟庆彬及瞿紫微完成.

通讯作者: 瞿紫微, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市第一医院胃肠外科.
quziwei007@126.com
电话: 027-85332695

收稿日期: 2016-11-09
修回日期: 2016-11-27
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-01-28

同行评议者
邓安梅, 教授, 主任医师, 第二军医大学长海医院实验诊断科; 韩安家, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院病理科

Influence of KLF17 overexpression on epithelial-mesenchymal transition and invasion of SW480 colorectal cancer cells

Jing-Jing Peng, Qing-Bin Meng, Xin-Bo Xiao, Hua-Tao Chen, Chun-Xiang Zhao, Zi-Wei Qu

Jing-Jing Peng, Department of Gastroenterology, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan 430015, Hubei Province, China

Qing-Bin Meng, Xin-Bo Xiao, Hua-Tao Chen, Chun-Xiang Zhao, Zi-Wei Qu, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan City, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Hubei Province Scientific Research Project, No.WJ2015Z063; Wuhan City Medical Research Project, No.WX16C39; Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2016CFB595.

Correspondence to: Zi-Wei Qu, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan City, 215 Zhongshan Auenue, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. quziwei007@126.com

Received: 2016-11-09
Revised: 2016-11-27
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To assess the impact of KLF17 overexpression on the epithelial-mesenchymal transition (EMT) and invasive ability of SW480 colorectal cancer cells.

METHODS

The recombinant KLF17 expression plasmid with EGFP was transfected into SW480 cells, and non-transfected SW480 cells and SW480 cells transfected with the empty vector were used as controls. The changes in KLF17 mRNA and protein expression were detected by real-time PCR and Western blot at 48 h after transfection with the recombinant KLF17 expression plasmid. The changes in the expression of epithelial and mesenchymal makers in SW480 cells were detected by real-time PCR and Western blot. Transwell chamber invasion assay was used to investigate the

effect of *KLF17* gene transfection on the invasive potential of SW480 cells.

RESULTS

The expression levels of KLF17 mRNA and protein in SW480 cells transfected with the recombinant plasmid (2.5087 ± 0.0288; 0.6100 ± 0.0579) were significantly increased compared with those in non-transfected SW480 cells (1.0000 ± 0.0198; 0.3543 ± 0.0340) (P < 0.01 for both). The expression levels of E-cadherin mRNA and protein in SW480 cells transfected with the recombinant plasmid (2.0704 ± 0.0620; 0.5446 ± 0.0245) were significantly higher than those in non-transfected SW480 cells (1.0000 ± 0.0106; 0.3952 ± 0.0430) (P < 0.01 for both), while the expression levels of vimentin mRNA and protein in SW480 cells transfected with the recombinant plasmid (0.4622 ± 0.0279; 0.3290 ± 0.0367) were significantly lower than those in non-transfected SW480 cells (1.0000 ± 0.0780; 0.5229 ± 0.0496) (P < 0.01 for both). After transfection with the recombination KLF17 expression plasmid, the invasive ability of SW480 cells (86.67 ± 10.97) was significantly lower than that of non-transfected SW480 cells (145.30 ± 11.37) and SW480 cells transfected with the empty vector (135.33 ± 12.66) (P < 0.01 for both).

CONCLUSION

KLF17 may inhibit SW480 cancer cell invasion by inhibiting EMT.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: KLF17; Colorectal cancer; Epithelial-mesenchymal transition; Invasion

Peng JJ, Meng QB, Xiao XB, Chen HT, Zhao CX, Qu ZW. Influence of KLF17 overexpression on epithelial-mesenchymal transition and invasion of SW480 colorectal cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 220-226 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/220.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.220

摘要

目的

研究*KLF17*基因转染对人结直肠癌细胞株SW480上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和体外侵袭能力的影响.

方法

将带有绿色荧光蛋白的重组KLF17表达质粒PIRES-EGFP-KLF17转染至SW480细胞中, 以未转染质粒的SW480细胞作为对照, 转染空载质粒的SW480细胞作为阴性对照. 荧光定量PCR和Western blot法检测转染前后KLF17 mRNA和蛋白表达水平. 采用QPCR和Western blot检测转染前后SW480细胞EMT上皮标志物E钙黏素(E-cadherin)和间质标志物波形蛋白(Vimentin)的表达变化. 用Transwell小室实验检测*KLF17*基因转染对SW480细胞的体外侵袭能力的影响.

结果

KLF17转染48 h后SW480细胞中KLF17 mRNA和蛋白表达水平(2.5087±0.0288; 0.6100±0.05790)均较对照组(1.0000±0.0198; 0.3543±0.0340)明显升高(均P<0.01); 转染*KLF17*基因后, SW480细胞中E-cadherin mRNA和蛋白的表达量(2.0704±0.0620; 0.5446±0.0245)较对照组均(1.0000±0.0106; 0.3952±0.0430)均显著升高(均P<0.01), Vimentin mRNA和蛋白的表达量(0.4622±0.0279; 0.3290±0.0367)较对照组(1.0000±0.0780; 0.5229±0.0496)均显著降低(均P<0.01); 转染*KLF17*基因后SW480细胞的体外侵袭能力(86.67个±10.97个)较对照组(145.30个±11.37个)及阴性对照组(135.33个±12.66个)均显著降低(均P<0.01).

结论

*KLF17*基因可能通过抑制结直肠癌细胞EMT而降低其侵袭能力.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: KLF17; **结直肠癌**; **上皮-间质转化**; **侵袭**

研发前沿

有关KLF17在结直肠肿瘤中的表达及作用是目前研究的热点及重点. 但是KLF17在结直肠肿瘤上皮间质转化及侵袭转移中的作用机制尚未阐明, 亟待研究.

核心提要: *KLF17*作为可能的抑癌基因在结直肠癌侵袭转移中的作用及分子机制鲜有报道. 本实验发现初步证实KLF17过表达可能通过抑制上皮间质转化降低结直肠癌细胞的侵袭能力.

彭晶晶, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 瞿紫微. 过表达KLF17对结直肠癌细胞SW480上皮-间质转化和体外侵袭能力的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 220-226 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/220.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.220

0 引言

结直肠癌的复发和转移是影响其治疗效果的主要障碍[1-5], 而且至今癌细胞获得侵袭转移

相关报道
本文发现KLF17低表达与结直肠癌患者的预后密切相关, 但其在结直肠癌转移中的作用及机制至今尚鲜有报道.

表 1 QPCR引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
KLF17	TAGTAAAGGGGATGGTGCGA	CTCACACCCTAGCCAAAGCC
E-cadherin	TTGTGGAAGGAATGGAGGAGTC	ACCTGGAATTGGGCAAATGTG
Vimentin	AGATGGCCCTTGACATTGAG	TGGAAGAGGCAGAGAAATCC
GAPDH	CGACCACTTTGTCAAGCTCA	AGGGGTCTACATGGCAACTG

能力的机制尚未完全阐明[6-8]. 细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 是指在生理或者病理条件下正常的上皮细胞向间质性细胞转变的一种现象[9,10]. 研究[11-14]表明, 细胞发生EMT能够显著增强肿瘤细胞的侵袭转移能力, 并且已经在多种恶性肿瘤中得到证实. EMT的发生会引起细胞之间的黏附能力丧失, 进而导致细胞转移和侵袭能力增强[15]. 目前靶向抑制肿瘤细胞的侵袭转移已成为肿瘤疾病防治的重要环节. Krüppel样因子(Krüppel like factors, KLFs)是指一类在羧基端有3个C_2H_2锌指结构的转录因子, 在细胞增殖、分化和凋亡过程中具有广泛的调控作用[16,17]. KLF17与多种上皮性肿瘤的发展密切相关, 不仅参与肿瘤细胞的增殖与分化, 还参与调节肿瘤细胞的侵袭转移[18-22]. 研究[23,24]发现KLF17低表达与结直肠癌患者的预后密切相关.

本研究通过建立KLF17过表达质粒, 并将其转染至人的结直肠癌SW480细胞中, 检测EMT发生的标志性物质E钙黏素(E-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)的mRNA以及蛋白表达水平变化及其对SW480细胞侵袭能力的影响, 以期揭示KLF17在结直肠癌细胞的侵袭转移中可能发挥的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 人结直肠癌细胞系SW480由本实验室保存. PIRES-EGFP质粒购自武汉华联科生物公司; 自行构建KLF17重组表达质粒PIRES-EGFP-KLF17. Tranwell小室购自Coring Coster公司; KLF17抗体购自Santa Cruz公司; E-cadherin和Vimentin抗体购自Thermo公司; RNA TRIzol提取试剂盒购、QPCR试剂盒和反转录试剂盒购自Takara公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人结直肠癌细胞株SW480培养于含10%胎牛血清的杜尔伯科改良伊格尔(dulbecco's modified eagle medium, DMEM)培养液中, 37 ℃、50 mL/L CO_2条件下培养; 0.3%胰酶消化和传代, 取对数生长期细胞备用.

1.2.2 基因转染实验: 使用电转法将KLF17重组表达质粒PIRES-EGFP-KLF17转入SW480细胞中. 转染24 h前将细胞进行分瓶传代, 然后用0.25%胰酶消化, PBS缓冲液冲洗3次, 显微镜下细胞计数并调节浓度为2×10^6/30 μL, 置于冰上备用. 将重组质粒和细胞悬液加入4 mm电转杯中, 混合均匀, 冰浴5-10 min. 电压450 V, 电容500 mu电转条件下进行电穿孔. 电转完毕后, 将电转杯取出并冰浴5-10 min, 然后将细胞转移到24孔细胞培养板中, 每孔加入含10%胎牛血清的DMEM培养液1 mL, 37 ℃、50 mL/L CO_2条件下培养. 实验组为转染重组质粒PIRES-EGFP-KLF17的SW480细胞, 阴性对照组为转染空载质粒, 以未转染的SW480细胞作为对照.

1.2.3 QPCR和Western blot法检测KLF17的表达: 收集转染后48 h的细胞, 用TRIzol裂解细胞并提取细胞总RNA, 使用PrimeScript™ II 1st Strand cDNA Synthesis Kit(Takara公司)进行cDNA合成反应. 采用Primer Premier 5.0软件设计引物并由武汉华联科生物公司合成, 引物序列如表1. 采用20 μL反应体系(2×SYBR Premix Ex Taq™ 9 μL, 上游引物0.5 μL, 下游引物0.5 μL, cDNA溶液1 μL, DEPC H_2O 9 μL)进行QPCR反应, 95 ℃预变性30 s, 95 ℃ 20 s, 60 ℃ 15 s, 72 ℃ 20 s, 40个循环. 采用△△Ct法进行定量结果的处理. 各组细胞总蛋白的提取采用武汉华联科生物公司的蛋白提取试剂盒抽提, BCA法定量蛋白. 取细胞总蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE), 检测各组中KLF17的蛋白含量.

1.2.4 转染前后细胞侵袭能力的检测: 实验前将Tranwell小室滤膜每孔加入50 μL按1∶3比例混合Matrigel和无血清RPMI 1640培养基, 培养箱中聚合2 h. 取对数生长期细胞消化计数, 用

1640培养基重悬细胞并调整浓度1×10^{5}个/mL后, 取10 μL细胞悬液接种于上室, 下室用常规培养基作趋化因子, 37 ℃培养24 h后取出滤膜, 擦去胶和上室细胞, 4%多聚甲醛固定、Gimsa染色, 显微镜下计数并拍照.

1.2.5 E-cadherin和Vimentin表达检测: QPCR和Western blot法检测细胞中EMT上皮及间质标志物E-cadherin和Vimentin的表达, 方法步骤同1.2.3. QPCR引物如表1.

统计学处理 采用SPSS18.0软件进行数据分析, 计量资料分析结果以mean±SD表示, QPCR、Western blot和侵袭实验结果采用单因素方差分析(one-way ANOVA)处理, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 转染后KLF17、E-cadherin和Vimentin的mRNA表达水平变化 KLF17重组表达质粒PIRES-EGFP-KLF17经双酶切及测序鉴定证实序列完全正确, 说明KLF17表达载体构建成功. 如图1所示, 转染PIRES-EGFP-KLF17重组质粒的SW480细胞48 h后KLF17 mRNA表达水平(2.5087±0.0288)显著高于对照组(1.0±0.0198)和阴性对照组(1.1044±0.0517)(均P<0.01), 说明KLF17已经成功转染入SW480细胞中且能够在细胞中正常表达; 转染PIRES-EGFP-KLF17后, 实验组E-cadherin的mRNA表达水平(2.0704±0.0620)显著高于对照组(1.0±0.0106)及阴性对照组(0.9287±0.0337)(均P<0.01), 实验组Vimentin的mRNA表达水平(0.4622±0.0279)显著低于对照组(1.0±0.0780)及阴性对照组(1.1888±0.1207)(均P<0.01).

2.2 *KLF17*基因转染后SW480细胞中E-cadherin和Vimentin蛋白表达水平变化 Western blot检测结果如图2所示, KLF17和E-cadherin在转染PIRES-EGFP-KLF17的SW480细胞中的蛋白表达水平(0.610±0.0579和0.5446±0.0245)显著高于对照组(0.3543±0.034和0.3952±0.043)(P<0.01), 阴性对照组(0.3856±0.018和0.4023±0.0391)与对照组相比无明显变化. 与对照组(0.5229±0.0496)和阴性对照组(0.5339±0.0134)相比, 实验组SW480细胞中Vimentin蛋白表达水平(0.329±0.0367)显著降低(P<0.01).

2.3 *KLF17*基因转染对SW480细胞侵袭能力的影响 Transwell体外侵袭实验观察到, 48 h后各组细胞均有穿出微孔滤膜, 如图3所示. 对照组(图3A)、阴性对照组(图3B)和实验组(图3C)显微镜下计数穿膜细胞数分别为145.3个±11.37个、135.33个±12.66个和86.67个±10.97个, 结果表明PIRES-EGFP-KLF17转染后SW480细胞的体外侵袭转移能力显著低于对照组和阴性对照组(均P<0.05, 图3D).

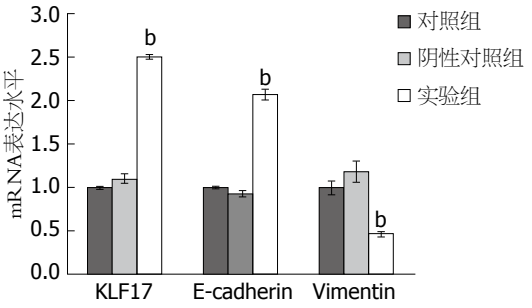


图 1 转染KLF17后SW480细胞中E-cadherin和Vimentin的mRNA表达水平变化. 转染PIRES-EGFP-KLF17重组质粒48 h后的SW480细胞KLF17的mRNA表达水平显著高于对照组和阴性对照组. 实验组E-cadherin的mRNA表达水平显著高于对照组, 实验组Vimentin的mRNA表达水平显著低于对照组. ^{b}P<0.01 *vs* 对照组.

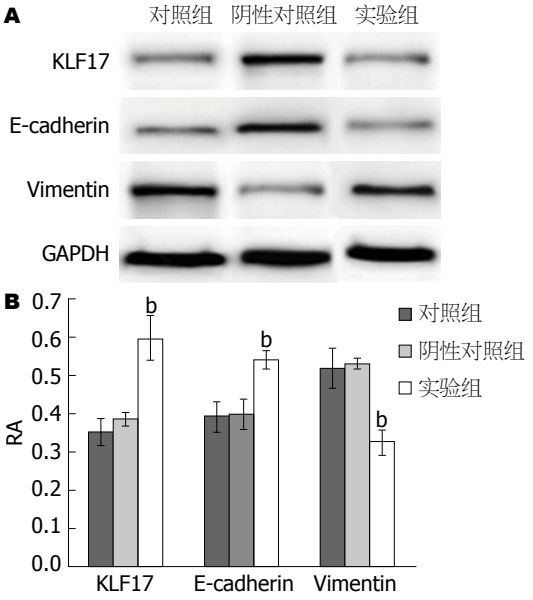


图 2 *KLF17*基因转染对SW480细胞内KLF17、E-cadherin和Vimentin蛋白表达水平的影响. Western blot检测结果显示: KLF17和E-cadherin在转染PIRES-EGFP-KLF17的SW480细胞中的蛋白表达水平显著高于对照组. 与对照组和阴性对照组相比, 实验组SW480细胞中Vimentin蛋白表达水平显著降低. ^{b}P<0.01 *vs* 对照组.

3 讨论

KLF17属于特化蛋白/Krüppel样因子锌指蛋白家族, 具有各种不同功能的转录因子,他们可以

创新盘点
本研究初步发现KLF17过表达明显抑制EMT及肿瘤侵袭性, 目前国内外鲜有报道.

应用要点

*KLF17*作为重要的抑癌基因在癌症治疗和预后判断方面均有非常重要的作用. 通过过表达*KLF17*基因, 研究其对胃癌细胞侵袭能力及上皮间质转化的影响, 为结直肠癌的治疗提供了一条思路.

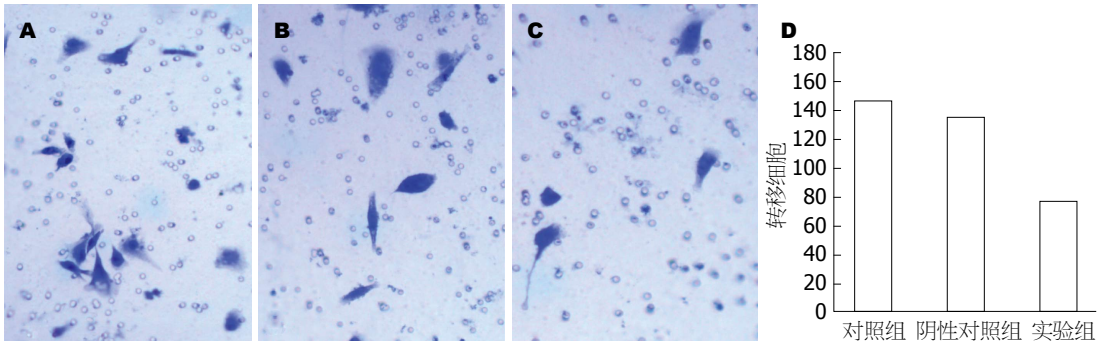


图 3 ***KLF17*基因转染对SW480细胞侵袭能力的影响**. A: 对照组侵袭细胞; B: 阴性对照侵袭细胞; C: 实验组侵袭细胞; D: 单因素方差分析(one-way ANOVA)结果显示: 实验组(*KLF17*基因转染)SW480细胞侵袭能力(86.67个±10.90个)较对照组(145.3个±11.37个)和阴性对照组(135.33个±12.66个)细胞侵袭能力明显减弱(均$P<0.05$).

通过结合不同的启动子或蛋白, 刺激或者抑制细胞的各种生命活动[16,21]. 近年来诸多研究显示, KLF17在正常组织中的表达水平显著高于在肿瘤细胞中的表达水平, 如肺癌[20]、肝癌[25,26]、乳腺癌[19,27]、胃癌[28]、食管癌[22]及结肠癌[23,24]等, 因此推测KLF17的表达上调具有抑制肿瘤发生的作用. Liu等[25]和Sun等[26]在对肝癌组织中KLF17的研究中还发现, KLF17对肿瘤细胞的侵袭和转移也有重要的调解作用. 但是, 目前关于KLF17在结直肠癌侵袭转移中的作用及分子机制研究较少.

本实验探讨了KLF17在结直肠癌细胞株SW480中过表达对细胞侵袭转移的影响. 将构建好的PIRES-EGFP-KLF17质粒转染至SW480细胞, 48 h后在基因水平和蛋白水平检测的KLF17表达. 发现转染组与两组对照组相比, KLF17蛋白水平表达上升. Transwell实验结果证实, 转染PIRES-EGFP-KLF17质粒48 h后穿透基底膜的SW480细胞个数显著低于两个对照组, 表明过表达KLF17蛋白后SW480细胞的侵袭能力受到显著抑制. KLF17在肺癌和肝癌等恶性肿瘤中表达也比较低, 且在肿瘤的分化、增殖和凋亡中发挥重要作用, 常被作为抑癌基因[20,25]. 许多研究[21]结果已经证实KLF17与肿瘤的转移及预后存在负相关. 在本实验中, 过表达KLF17组结直肠癌细胞转移能力降低, 我们推测诱导KLF17表达能够通过抑制结直肠癌细胞的侵袭抑制肿瘤的发展.

EMT是多种上皮来源肿瘤细胞发生迁徙和转移的重要分子机制之一[29]. E-cadherin是EMT发生过程中重要的上皮细胞样标志物. 肿瘤细胞发生转移和侵袭的主要原因是由于细胞黏附功能的丧失导致的, 抑制E-cadherin可以增加肿瘤细胞的浸润和转移[29,30]. Vimentin是构成细胞的骨架蛋白的主要成分, 在多种上皮性肿瘤细胞中表达[31]. E-cadherin和Vimentin的异常表达常被认为与EMT的发生密切相关, 在人类结直肠癌的侵袭转移中起着重要作用[32-34]. 研究[26,27,35]发现KLF17通过抑制EMT过程抑制多种人类肿瘤细胞侵袭及转移. 但目前关于KLF17在结直肠癌细胞上皮间质转化过程中的作用尚鲜有报道.

本研究通过Westerm blot和QPCR检测发现, 转染PIRES-EGFP-KLF17质粒的结直肠癌细胞组与对照组相比, EMT指示标志物E-cadherin的表达显著升高, Vimentin的表达显著下降. E-cadherin和Vimentin是EMT发生过程中重要的上皮细胞标志物和间质细胞标志物, 本实验结果表明KLF17表达上调可以干扰SW480细胞EMT现象的发生, 进一步证实了KLF17在结直肠癌细胞系中可以通过调控E-cadherin和Vimentin的表达水平介导结直肠癌细胞的转移.

总之, 在高表达KLF17的结直肠癌细胞中, 结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力均受到抑制, 同时上皮细胞的标志物E-cadherin的表达显著上升, 间质细胞的标志物Vimentin表达显著下降. 我们推测, 过表达 KLF17可以通过调控E-cadherin和Vimentin的表达水平抑制肿瘤细胞发生EMT现象, 从而阻碍肿瘤细胞的侵袭和转移. 然而, KLF17对肿瘤侵袭能力影响的相关信号转导通路尚不清楚, 还需进一步深入探讨.

4 参考文献

1 Massalou D, Benizri E, Chevallier A, Duranton-Tanneur V, Pedeutour F, Benchimol D, Béréder JM. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer:

novel clinical and molecular outcomes. *Am J Surg* 2016 Aug 5. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27816197 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.03.008]
2 Moriarity A, O'Sullivan J, Kennedy J, Mehigan B, McCormick P. Current targeted therapies in the treatment of advanced colorectal cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8: 276-293 [PMID: 27482287 DOI: 10.1177/1758834016646734]
3 Takatsu Y, Fukunaga Y, Hamasaki S, Ogura A, Nagata J, Nagasaki T, Akiyoshi T, Konishi T, Fujimoto Y, Nagayama S, Ueno M. Recurrent colorectal cancer after endoscopic resection when additional surgery was recommended. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2336-2341 [PMID: 26900295 DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2336]
4 Nordholm-Carstensen A. Pulmonary nodules and metastases in colorectal cancer. *Dan Med J* 2016; 63: B5190 [PMID: 26726908]
5 Saltz LB. Value in Colorectal Cancer Treatment: Where It Is Lacking, and Why. *Cancer J* 2015; 22: 232-235 [PMID: 27341604 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000194]
6 Markovic S, Dimitrijevic I, Zogovic B, Markovic V, Barisic G, Krivokapic Z. Current trends in clinical genetics of colorectal cancer. *J BUON* 2016; 21: 1042-1049 [PMID: 27837603]
7 Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2016; 469: 125-134 [PMID: 27325016 DOI: 10.1007/s00428-016-1956-3]
8 Obuch JC, Ahnen DJ. Colorectal Cancer: Genetics is Changing Everything. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 459-476 [PMID: 27546843 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.04.005]
9 Zhu G, Li X, Guo B, Ke Q, Dong M, Li F. PAK5-mediated E47 phosphorylation promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of colon cancer. *Oncogene* 2016; 35: 1943-1954 [PMID: 26212009 DOI: 10.1038/onc.2015.259]
10 Zhang J, Zhu L, Fang J, Ge Z, Li X. LRG1 modulates epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in colorectal cancer via HIF-1α activation. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 29 [PMID: 26856989 DOI: 10.1186/s13046-016-0306-2]
11 Nguyen L, Ager EI, Neo J, Christophi C. Regulation of colorectal cancer cell epithelial to mesenchymal transition by the renin angiotensin system. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1773-1782 [PMID: 26849969 DOI: 10.1111/jgh.13307]
12 Wang H, Wang Y, Du Q, Lu P, Fan H, Lu J, Hu R. Inflammasome-independent NLRP3 is required for epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells. *Exp Cell Res* 2016; 342: 184-192 [PMID: 26968633 DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.03.009]
13 Diepenbruck M, Christofori G. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis: yes, no, maybe? *Curr Opin Cell Biol* 2016; 43: 7-13 [PMID: 27371787 DOI: 10.1016/j.ceb.2016.06.002]
14 Meng FD, Wei JC, Qu K, Wang ZX, Wu QF, Tai MH, Liu HC, Zhang RY, Liu C. FoxM1 overexpression promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 196-213 [PMID: 25574092 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.196]
15 Jayachandran A, Dhungel B, Steel JC. Epithelial-to-mesenchymal plasticity of cancer stem cells: therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 74 [PMID: 27578206 DOI: 10.1186/s13045-016-0307-9]
16 van Vliet J, Crofts LA, Quinlan KG, Czolij R, Perkins AC, Crossley M. Human KLF17 is a new member of the Sp/KLF family of transcription factors. *Genomics* 2006; 87: 474-482 [PMID: 16460907 DOI: 10.1016/j.ygeno.2005.12.011]
17 Iwanicki MP, Brugge JS. Transcriptional regulation of metastatic [Id]entity by KLF17. *Genome Biol* 2009; 10: 244 [PMID: 19951400 DOI: 10.1186/gb-2009-10-11-244]
18 Ali A, Shah AS, Ahmad A. Gain-of-function of mutant p53: mutant p53 enhances cancer progression by inhibiting KLF17 expression in invasive breast carcinoma cells. *Cancer Lett* 2014; 354: 87-96 [PMID: 25111898 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.07.045]
19 Ismail IA, Kang HS, Lee HJ, Kim JK, Hong SH. DJ-1 upregulates breast cancer cell invasion by repressing KLF17 expression. *Br J Cancer* 2014; 110: 1298-1306 [PMID: 24504364 DOI: 10.1038/bjc.2014.40]
20 Ali A, Bhatti MZ, Shah AS, Duong HQ, Alkreathy HM, Mohammad SF, Khan RA, Ahmad A. Tumor-suppressive p53 Signaling Empowers Metastatic Inhibitor KLF17-dependent Transcription to Overcome Tumorigenesis in Non-small Cell Lung Cancer. *J Biol Chem* 2015; 290: 21336-21351 [PMID: 25911104 DOI: 10.1074/jbc.M114.635730]
21 Ali A, Zhang P, Liangfang Y, Wenshe S, Wang H, Lin X, Dai Y, Feng XH, Moses R, Wang D, Li X, Xiao J. KLF17 empowers TGF-β/Smad signaling by targeting Smad3-dependent pathway to suppress tumor growth and metastasis during cancer progression. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1681 [PMID: 25766320 DOI: 10.1038/cddis.2015.48]
22 Li S, Qin X, Cui A, Wu W, Ren L, Wang X. Low expression of KLF17 is associated with tumor invasion in esophageal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 11157-11163 [PMID: 26617836]
23 孟庆彬, 吴彪, 肖新波, 邵永胜, 闵凯, 瞿紫微, 冯燕, 王静, 易继林. 结直肠癌组织中Krüppel样因子17的表达及其与预后的关系. 肿瘤防治研究 2015; 42: 256-260
24 高鹤丽, 周娜, 孙昭, 窦雪琳, 管梅, 白春梅. 结直肠癌组织中KLF17的表达水平及临床意义. 中国医学科学院学报 2016; 38: 69-72
25 Liu FY, Deng YL, Li Y, Zeng D, Zhou ZZ, Tian DA, Liu M. Down-regulated KLF17 expression is associated with tumor invasion and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2013; 30: 425 [PMID: 23325444 DOI: 10.1007/s12032-012-0425-3]
26 Sun Z, Han Q, Zhou N, Wang S, Lu S, Bai C, Zhao RC. MicroRNA-9 enhances migration and invasion through KLF17 in hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol* 2013; 7: 884-894 [PMID: 23684102 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.04.007]
27 Gumireddy K, Li A, Gimotty PA, Klein-Szanto AJ, Showe LC, Katsaros D, Coukos G, Zhang L, Huang Q. KLF17 is a negative regulator of epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 1297-1304 [PMID: 19801974 DOI: 10.1038/ncb1974]

名词解释

上皮-间质转化(EMT): 是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间质细胞转化的现象, 其主要特征是上皮细胞表型的缺失及间质特性的获得.

同行评价
本文题目简洁, 准确指出研究内容. 摘要内容具体, 实验设计合理, 方法正确.

28 Peng JJ, Wu B, Xiao XB, Shao YS, Feng Y, Yin MX. Reduced Krüppel-like factor 17 (KLF17) expression correlates with poor survival in patients with gastric cancer. *Arch Med Res* 2014; 45: 394-399 [PMID: 24947617 DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.06.005]
29 Gurzu S, Silveanu C, Fetyko A, Butiurca V, Kovacs Z, Jung I. Systematic review of the old and new concepts in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6764-6775 [PMID: 27570416 DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6764]
30 Coopman P, Djiane A. Adherens Junction and E-Cadherin complex regulation by epithelial polarity. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 3535-3553 [PMID: 27151512 DOI: 10.1007/s00018-016-2260-8]
31 Altobelli E, Angeletti PM, Latella G. Role of Urinary Biomarkers in the Diagnosis of Adenoma and Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cancer* 2016; 7: 1984-2004 [PMID: 27877214 DOI: 10.7150/jca.16244]
32 Li W, Zong S, Shi Q, Li H, Xu J, Hou F. Hypoxia-induced vasculogenic mimicry formation in human colorectal cancer cells: Involvement of HIF-1a, Claudin-4, and E-cadherin and Vimentin. *Sci Rep* 2016; 6: 37534 [PMID: 27869227 DOI: 10.1038/srep37534]
33 Jaca A, Govender P, Locketz M, Naidoo R. The role of miRNA-21 and epithelial mesenchymal transition (EMT) process in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2016 Sep 26. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27672217 DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204031]
34 Gao T, Wang M, Xu L, Wen T, Liu J, An G. DCLK1 is up-regulated and associated with metastasis and prognosis in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 2131-2140 [PMID: 27520310 DOI: 10.1007/s00432-016-2218-0]
35 Dong P, Kaneuchi M, Xiong Y, Cao L, Cai M, Liu X, Guo SW, Ju J, Jia N, Konno Y, Watari H, Hosaka M, Sudo S, Sakuragi N. Identification of KLF17 as a novel epithelial to mesenchymal transition inducer via direct activation of TWIST1 in endometrioid endometrial cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35: 760-768 [PMID: 24220291 DOI: 10.1093/carcin/bgt369]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.227

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 227-233
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

无创模型对慢性乙型肝炎食管静脉曲张的诊断价值

闫 爽, 张海辉, 郭琼雅, 周璐祎, 丁松泽, 韩双印, 张延瑞

闫爽, 郑州大学人民医院 河南省郑州市 450000

张海辉, 郭琼雅, 周璐祎, 丁松泽, 韩双印, 张延瑞, 郑州大学人民医院消化内科 河南省郑州市 450000

闫爽, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的诊断及治疗.

基金项目: 河南省基础与前沿技术研究计划基金资助项目, No. 142300410050.

作者贡献分布: 此课题由闫爽、张海辉、丁松泽、韩双印及张延瑞设计; 研究过程由闫爽、张海辉及丁松泽共同完成; 数据分析由郭琼雅与周璐祎完成; 本论文写作由闫爽与张海辉完成.

通讯作者: 张延瑞, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市纬五路七号, 郑州大学人民医院消化内科. zzyanrui@sina.com
电话: 0371-65897672
传真: 0371-65964376

收稿日期: 2016-10-26
修回日期: 2016-11-13
接受日期: 2016-11-29
在线出版日期: 2017-01-28

Noninvasive models value to the diagnosis of esophageal varices in patients with chronic hepatitis B

Shuang Yan, Hai-Hui Zhang, Qiong-Ya Guo, Lu-Yi Zhou, Song-Ze Ding, Shuang-Yin Han, Yan-Rui Zhang

Shuang Yan, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Hai-Hui Zhang, Qiong-Ya Guo, Lu-Yi Zhou, Song-Ze Ding, Shuang-Yin Han, Yan-Rui Zhang, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Supported by: the Foundation and Frontier Technology Research Program of He'nan Province, No. 142300410050.

Correspondence to: Yan-Rui Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Zhengzhou University, 7 Weiwu Road, Jinshui District, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. zzyanrui@sina.com

Received: 2016-10-26
Revised: 2016-11-13
Accepted: 2016-11-29
Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To explore the diagnostic value of noninvasive models for predicting severe esophageal varices in patients with chronic hepatitis B.

METHODS

A total of 140 patients with chronic hepatitis B were included. All of them underwent endoscopic examination, routine blood tests, liver function tests, and blood coagulation tests. Aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT) (AAR model) ratio, AST/platelet (PLT) ratio (APRI model), glutamyl transferase (GGT)/PLT ratio (GPRI model), GGT-PLT-ASB ratio (S-index model), age-PLT related index (API model), age-AST-international sensitivity index (INR)-PLT-ALT ratio (Fibro-Q model), and age-AST-INR-PLT ratio (King model) were evaluated. Upper gastrointestinal endoscopy for esophageal varices was used as the gold standard. The data were used to establish models for receiver operating curve analysis.

RESULTS

The areas under the curve of AAR, GPRI, S-index, APRI, API, Fibro-Q, King's score, and Fibroscan in predicting severe esophageal

背景资料
肝炎后肝硬化引起门脉高压是常见的肝硬化并发症, 可导致下腔静脉多个侧枝循环开放, 引起食管静脉曲张及破裂出血, 对重度食管静脉曲张的早期诊断及治疗尤为重要. 上消化道内镜能很好地对食管静脉曲张进行预测及分度. 但在临床工作中有一定的局限性, 而这些无创诊断模型对临床诊断工作具有辅助诊断价值.

同行评议者
程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院肝病科

研发前沿

无创血清学模型对慢性乙型肝炎肝硬化严重程度的预测价值研究较多, 而对慢性乙型肝炎食管静脉曲张程度的预测研究甚少, Fibroscan因其为非侵入研究且具有较高的诊断价值, 在临床上广泛应用, 但其受到肥胖程度等多种因素影响, 在临床工作中受到限制, 而某些血清学模型(如GPRI、S-index、Fibro-Q等)对慢性乙型肝炎引起食管静脉曲张也具有很高的诊断预测价值.

varices were 0.430, 0.800, 0.801, 0.777, 0.612, 0.750, 0.804, and 0.890, respectively. The prediction performance of GPRI, S-index, King's score and Fibroscan was better with regard to higher sensitivity and specificity and better correlation, with Fibroscan performing best. The areas under the combination of Fibroscan and S-index/King's score/GPRI were 0.899 (P < 0.01), 0.892 (P < 0.01), and 0.891 (P < 0.01), respectively.

CONCLUSION

Noninvasive examinations GPRI, S-index, King's score, and Fibroscan have good diagnostic performance for prediction of esophageal varices. Fibroscan combined with S-index/King's/GPRI has higher predictive value than Fibroscan alone, and can be used as a good alternative to endoscopy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Liver cirrhosis; Esophageal varices; Fibroscan; Liver cirrhosis

Yan S, Zhang HH, Guo QY, Zhou LY, Ding SZ, Han SY, Zhang YR. Noninvasive models value to the diagnosis of esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 227-233 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/227.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.227

摘要

目的

探讨无创模型预测慢性乙型肝炎患者重度食管静脉曲张的诊断价值.

方法

纳入慢性乙型肝炎患者140例, 均行胃镜、血常规、肝功能、凝血四项检查, 计算出谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)/谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)比值(AAR模型)、AST/血小板(platelet, PLT)比值(APRI模型)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)/PLT比值(GPRI模型)、GGT-PLT-ASB比值(S-index模型)、与age-PLT相关的指数(API模型)、age-AST-国际标准化比值(international sensitivity index, INR)-PLT-ALT相关的比值(Fibro-Q模型)、age-AST-INR-PLT相关的比值(King模型), 利用瞬时弹性测定(Fibroscan)对纳入者肝脏硬度进行测量, 食管静脉曲张以内镜诊断为金标准, 应用这些数据建立模型进行回顾性研究, 数据分析采用受试者工作曲线.

结果

AAR、GPRI、S-index、APRI、API、Fibro-Q、King、Fibroscan预测重度食管静脉曲张的曲线下面积分别为0.430、0.800、0.801、0.777、0.612、0.750、0.804、0.890. 其中GPRI、S-index、King 、Fibroscan预测效能更为显著, 敏感度、特异度均较高, 相关性较好, Fibroscan预测价值最佳. 将Fibroscan与GPRI、S-index、King两两联合后曲线下面积分别为: 0.899(P<0.01)、0.892(P<0.01)、0.891(P<0.01).

结论

这些无创检查中, GPRI、S-index、King、Fibroscan对食管静脉曲张预测具有很好的诊断效能, Fibroscan与GPRI、S-index、King两两联合要比单纯应用Fibroscan预测价值更高, 可以作为内镜检查的良好补充和替代方案.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 食管静脉曲张; 瞬时弹性扫描仪; 肝硬化

核心提要: 本文采用无创预测模型对慢性乙型肝炎患者的食管静脉曲张情况进行预测和评估, 旨在探索无创模型的诊断价值. 这些预测模型具有无创、依从性较好等优点, 当将其两两进行联合后, 诊断价值会进一步提高.

闫爽, 张海辉, 郭琼雅, 周璐祎, 丁松泽, 韩双印, 张延瑞. 无创模型对慢性乙型肝炎食管静脉曲张的诊断价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 227-233 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/227.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.227

0 引言

肝炎后肝硬化引起门脉高压症是常见的肝硬化并发症, 可导致下腔静脉多个侧枝循环开放, 引起食管静脉曲张及破裂出血[1]. 食管静脉曲张首次出血的年发病率为5%-15%, 一年之内再出血率可达60%-80%[2], 对重度食管静脉曲张的早期诊断及治疗非常必要. 上消化道内镜检查能很好地诊断食管静脉曲张分度及预测出血[1,3], 但内镜为侵入性检查, 患者痛苦较大、依从性较差、且有潜在风险, 使其在临床上观察食管静脉曲张有一定的局限, 无创诊断

表 1 病人的基线资料的一般情况及统计分析

数据特征	总体	A组	B组	检验	P值
性别(男：女)	100：140	69：30	31：10	$\chi^2 = 0.701$	0.485
年龄(岁)	50.5 ± 11.3	51.2 ± 10.3	48.6 ± 13.5	$t = -1.200$	0.222
BMI(kg/m^2)	24.3 ± 3.4	24.2 ± 3.5	24.3 ± 3.4	$t = -0.109$	0.914
ALT(IU/L)	35.3 ± 19.4	32.4 ± 19.6	42.3 ± 17.0	$t = 2.817$	0.006[1]
AST(IU/L)	34.5 ± 17.9	32.4 ± 18.3	39.5 ± 15.8	$t = 2.186$	0.030[1]
GGT(IU/L)	52.5 ± 59.4	40.9 ± 41.1	80.6 ± 86.9	$t = 2.651$	0.009[1]
PLT(IU/L)	102.8 ± 62.0	123.2 ± 59.5	53.6 ± 33.9	$t = -7.018$	<0.01[1]
INR(IU/L)	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2	1.3 ± 0.3	$t = 6.387$	<0.01[1]
ALB(IU/L)	36.4 ± 5.9	37.2 ± 5.7	34.4 ± 5.8	$t = -2.651$	0.009[1]
Froscan(kPa)	20.4 ± 15.0	14.1 ± 12.2	35.7 ± 9.1	$t = 10.192$	<0.01[1]

[1]有统计学意义. BMI: 体质量指数; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; PLT: 血小板计数; INR: 国际标准化比值; ALB: 血清白蛋白.

相关报道 Deng等研究表明阐述了一些血清学模型对慢性乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张分度的预测价值, 并对这些血清学模型进行比较; 刘芳等研究一些血清学指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血小板计数等)对食管静脉曲张的预测.

模型对临床工作诊断具有辅助诊断价值, 可以部分替代胃镜检查来预测食管静脉曲张. 本研究采用食管静脉曲张无创预测模型对慢性肝炎患者的静脉曲张情况进行预测和评估, 旨在探索无创模型的诊断价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014至2016年于河南省人民医院消化内科诊断为慢性乙型肝炎患者140例, 其中男100例, 女40例, 年龄21-70岁. 将所选取患者分为A、B两组: 其中A组男69例(69.7%), 女30例(30.3%); B组男31例(75.6%), 女10例(24.4%), 总体平均年龄为50.4岁±11.3岁, 体质量指数(body mass index, BMI)24.2 kg/m^2±3.4 kg/m^2. 食管静脉曲张: A组99例(71%)、B组41例(29%), 两组间年龄、性别及BMI无统计学意义. 基本临床数据如表1.

纳入标准: (1)慢性乙型肝炎诊断半年以上; (2)均行血常规、肝功能、凝血四项等血清学检查、上消化道内镜及Fibroscan检查. 排除标准: (1)大量腹水、肥胖、怀孕的患者; (2)既往行脾切手术、食管静脉曲张套扎及硬化术、经颈静脉肝内门体分流术等手术后患者; (3)近期有上消化道出血, 合并有肝癌或其他肝脏疾病; (4)近期出现急性肝炎, 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)>2×正常值上限[4,5], 并排除重叠感染.

1.2 方法

1.2.1 Fibroscan检查: 采用瞬时弹性扫描仪(FibroScan)进行肝脏硬度硬度检测, 瞬时弹性扫描仪为法国Echosens公司Fibroscan 502产品, 由2名有2年以上工作经验的专业人员完成. 操作方法: 于右腋前线和腋中线之间第7、8肋间, 分别进行10次以上有效测量, 最后取平均数为Fibroscan值(简称: FS值, 单位: kPa), 偏差值不能超过平均值的1/4, 认为检查结果可靠.

1.2.2 电子胃镜检查: 采用日本奥林巴斯电子内镜CV-290检查, 由郑州大学人民医院内镜中心2名5年以上内镜工作经验专业人员完成, 内镜下静脉曲张分级根据2008年《杭州食管静脉曲张防治共识》[6], 将食管静脉曲张分为无、轻度(G1)、中度(G2)、重度(G3), 本次分组情况如下: 将无、轻度、中度设为A组; 将重度设为B组.

1.2.3 无创数据模型: 由河南省人民医院检验科使用西门子全自动化ADVIA2400进行肝功能检测, 血常规由希森美康XN9000血液分析仪检测出结果, 凝血四项由STA-R Evolution全自动立式血凝分析仪进行检测(均为入院前两日抽血). 并根据谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、ALT、谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)、血小板计数(platelet, PLT)、血清白蛋白(albumin, ALB)、国际标准化比值(international sensitivity index, INR)使用公式如表2, 计算出AAR、GPRI、S-index、APRI、API、Fibro-Q、King模型.

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件, 连续变量用mean±SD及两组间均数比较采用*t*-检验, 分类变量用率及χ^2检验, 本实验将分别对AAR、GPRI、S-index、APRI、API、

创新盘点
本文不仅对血清学模型的预测价值比较, 而且将血清学模型与Fibroscan进行比较, 并进行联合预测诊断食管静脉曲张.

表 2 无创数据模型的计算公式

模型	公式
AAR	AST(IU/L)/ALT(IU/L)
APRI	[AST(IU/L)/ULN(IU/L)]/PLT(10^9/L)*100
GPRI	GGT(IU/L)/PLT(IU/L)
S-index	[1000 × GGT(IU/L)]/(PLT(10^9/L) × ALB^2(IU/L)
King	age(yr) × AST(IU/L) × INR(IU/L)/PLT(10^9/L)
Fibro-Q	[10 × age(yr) × AST(IU/L) × INR(IU/L)]/[PLT(10^9/L) × ALT(10^9/L)]
API	age(yr)≤30 = 0, 31-40 = 1, 41-50 = 2, 51-60 = 3, 61-70 = 4, ≥70 = 5 PLT(10^9/L)≥225 = 0, 200-224 = 1, 175-199 = 2, 150-174 = 3, 125-149 = 4, ≤125 = 5 API = age值+PLT

ULN-AST正常范围的高值. AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; ULN: 正常值上限; PLT: 血小板计数; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALB: 血清白蛋白; INR: 国际标准化比值.

表 3 各血清学模型与食管静脉曲张、Fibroscan的相关性

数据模型	与食管静脉曲张的相关性		与Fibroscan的相关性	
	相关系数	*P*值	相关系数	*P*值
King	*r* = 0.480	<0.01	*r* = 0.794	<0.01
Fibro-Q	*r* = 0.390	<0.01	*r* = 0.647	<0.01
APRI	*r* = 0.430	<0.01	*r* = 0.674	<0.01
GPRI	*r* = 0.470	<0.01	*r* = 0.802	<0.01
S-index	*r* = 0.470	<0.01	*r* = 0.818	<0.01
API	*r* = 0.180	0.033	*r* = 0.455	<0.01
AAR	*r* = -0.11	0.193	*r* = 0.010	0.905
Fibroscan	*r* = 0.616	<0.01		

GPRI、S-index、King与食管静脉曲张的相关性均较好, 其中Fibroscan与食管静脉曲张相关性最好.

King、Fibro-Q、Fibroscan进行敏感度、特异度、似然比、曲线下面积、临界值进行比较, 并与内镜诊断的Spearman相关性分析, 对诊断性能好的行单因素回归检验及与Fibroscan的Spearman相关性分析, *P*<0.05为差异有统计学意义, 确定其相关及回归均较好时, 两两联合行拟合Logistic回归模型后做ROC曲线比较曲线下面积.

2 结果

2.1 无创模型与食管静脉曲张、Fibroscan的相关性分析 Fibroscan(*r* = 0.616, *P*<0.01)与食管静脉曲张的相关性较好, King(*r* = 0.48, *P*<0.01)、Fibro-Q(*r* = 0.39, *P*<0.01)、APRI(*r* = 0.43, *P*<0.01)、GPRI(*r* = 0.47, *P*<0.01)、S-index(*r* = 0.47, *P*<0.01)有中等相关性, 而AAR则为负相关性(*r* = -0.11, *P* = 0.193). GPRI(*r* = 0.802, *P*<0.01)、S-index(*r* = 0.818, *P*<0.01)、King(*r* = 0.794, *P*<0.01)与Fibroscan相关性较好, APRI(*P* = 0.674, *r*<0.01)、Fibro-Q(*r* = 0.647, *P*<0.01)有中等相关性, API(*r* = 0.455, *P*<0.01)相关较差(表3).

2.2 无创模型的诊断效能 AAR、GPRI、S-index、APRI、API、Fibro-Q、King、Fibroscan预测重度食管静脉曲张的曲线下面积分别为0.430、0.800、0.801、0.777、0.612、0.750、0.804、0.890, 如表4, ROC曲线如图1, 单因素回归检验显示Fibroscan(OR = 1.133, 95%CI: 1.089-1.178, *P*<0.05)、GPRI(OR = 3.102, 95%CI: 1.693-5.686, *P*<0.05), S-index(OR = 2.282, 95%CI: 1.396-3.731, *P* = 0.01)、King(OR = 1.015, 95%CI: 1.006-1.024,

表 4　不同数据血清模型的曲线下面积、敏感度、特异度的比较

无创指标	曲线下面积	最佳界值	敏感度	特异度	阳性似然比	阴性似然比	95%CI
AAR	0.430	1.069	0.341	0.535	0.734	1.230	0.726, 0.874
GPRI	0.800	0.441	0.805	0.586	1.943	0.333	0.330, 0.530
Sindex	0.801	0.355	0.878	0.586	2.120	0.208	0.728, 0.873
APRI	0.777	1.340	0.756	0.646	2.138	0.377	0.698, 0.856
API	0.612	6.500	0.683	0.444	1.229	0.713	0.515, 0.710
Fibro-Q	0.750	6.916	0.780	0.657	2.270	0.334	0.670, 0.830
King	0.804	18.40	0.878	0.657	2.556	0.185	0.732, 0.867
Fibroscan	0.890	19.90	0.951	0.747	3.766	0.065	0.833, 0.948

Firoscan的曲线下面积最大, 为0.890, GPRI、S-index、King的曲线下面积相对较高, 分别为0.800、0.801、0.804, 其敏感度、特异度、阳性似然比均较高, 阴性似然比较低.

应用要点

本文表明非侵入性诊断模型不仅仅是预测食管静脉曲张的工具, 而且可以使用这些模型预测疾病的发展及预后, 这将有助于做出正确的临床决策. 两个或两个以上的非侵入方法的结合, 预测准确率要比单独使用一种诊断模型更高, 可为未来食管静脉曲张的诊断提供一个很好的方法.

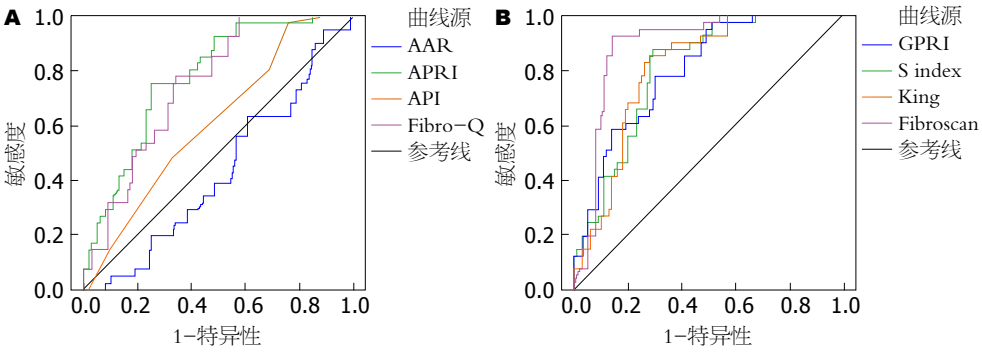


图 1　AAR、APRI、API、Fibro-Q、GPRI、S index、King、Fibroscan的ROC曲线及曲线下面积. A: AAR AUROC: 0.430; APRI AUROC: 0.777; GPRI AUROC: 0.800; S-index AUROC: 0.801; B: API AUROC: 0.612; Fibro-Q AUROC: 0.750; King AUROC: 0.804; Fibroscan AUROC: 0.890.

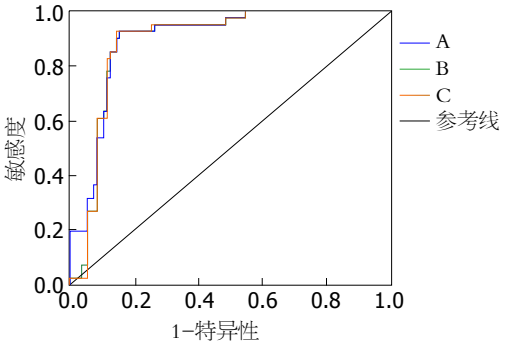


图 2　Fibroscan+GPRI、Fibroscan+Sindex、Fibroscan+King两两联合的ROC曲线及曲线下面积. A: Fibroscan+GPRI联合 AUROC: 0.899; B: Fibroscan+S index联合 AUROC: 0.892; C: Fibroscan+King联合 AUROC: 0.891.

P = 0.01)均能很好的预测重度食管静脉曲张, 由于他们很好的诊断性能, 故对其进一步分析.

2.3 无创模型的联合实验　将Fibroscan+GPRI、Fibroscan+S index、Fibroscan+King两两联合时, 预测重度食管静脉曲张的曲线下面积分别为: 0.899(P<0.01)、0.892(P<0.01)、0.891(P<0.01), 敏感度、特异度分别为: 0.951、0.677, 0.951、0.697, 0.951、0.697. 如图2, 当Fibroscan与GPRI、S-index、King两两联合时, 比单独应用GPRI、S-index、King诊断价值均提高, 曲线下面积分别为0.899×0.800、0.892×0.801、0.891×0.804.

3 讨论

重度食管静脉曲张容易引起患者静脉曲张出血, 由于食管静脉曲张出血具有发病突然、出血量较大、止血难度大、病死率高等特点[7], 是慢性乙型肝炎肝硬化患者的主要死亡原因, 故而对重度食管静脉曲张早期发现及时处理变得尤为重要, 预测重度食管静脉曲张具有重要意义. AAR、GPRI、S-index、APRI、API、Fibro-Q、King、Fibroscan是通过影像学、血清学指标的重新整合计算的预测指标, 具有无创、价格低廉、重复性好、准确率高等优点, 上述无创模型建立涉及ALT、AST、GGT、PLT、ALB、INR, 以往研究[8]证明这些指标均与肝硬化食管静脉曲张有关. Wong等[9]研究表

同行评价
本文书写流畅, 条理较清晰, 具有一定的使用价值.

明, Fibroscan预测肝硬化严重程度的ROC面积0.8-0.9之间. 其中, GPRI、S-index、Fibro-Q等血清学模型对肝硬化严重程度也有较高的预测价值, 但目前对肝硬化最常见并发症食管静脉曲张的预测研究甚少, Fibroscan因其为非侵入性检查且诊断价值较高, 使得临床得到广泛应用. 本实验表明非侵入性诊断模型不仅仅是预测食管静脉曲张的工具, 而且可以使用这些模型预测疾病的发展及预后, 这将有助于做出正确的临床决策[10-12].

本研究探讨血清学模型及超声测量肝硬度等8个指标对食管静脉曲张的预测价值, 对140例患者均行实验室检查及超声检查. 根据内镜将食管静脉曲张分为4度, 因重度静脉曲张是出血风险最高的一组, 故分为两组, Fibroscan曲线下面积为0.890, 敏感度、特异度、相关性均较血清学模型高, 且简单便捷, 无需公式计算, cutoff为19.9 kPa; 血清学指标中GPRI、S-index、King曲线下面积分别为0.800、0.801、0.804, 敏感度、特异度均高, 中度相关性, 预测诊断价值次之, 由于临床并无此类指标的计算系统, 计算较麻烦; AAR、APRI、API、Fibro-Q诊断性能差, 相关性差. GPRI、S-index、King在慢性乙型肝炎患者中均有很好的诊断准确性, 并组成一个强大的血清学预测模型. 在相关性及回归分析较好的情况下, Fibroscan与GPRI、S-index、King进行两两联合实验可以增加诊断效能, 比单独应用Fibroscan诊断价值更显著.

Fibroscan本身有很高的诊断价值, 但我们也注意到FS值会受到患者肥胖程度、炎症水平、肝癌、肋间隙狭窄、操作者熟练程度等多种因素的影响[13], 在这些情况下FS值的可靠程度会降低, 这样血清学模型将变得不可或缺. 此外, 两个或两个以上的非侵入方法的结合, 预测准确率要比单独使用一种诊断模型更高, 可为未来食管静脉曲张的诊断提供一个很好的方法.

GPRI、S-index、King诊断模型是预测重度食管静脉曲张最为有希望的血清学工具, 与Fibroscan联合应用共同构成了一个准确性高、简单、无创的食管重度静脉曲张诊断模型, 现虽无法完全替代内镜[14], 但因其具有无创、准确、简单的特点, 可以成为预测重度静脉曲张胃镜检查以外的一个良好补充和替代工具.

4 参考文献

1 Dang HW, Kim SU, Park JY, Ahn SH, Han KH, Chon CY, Park YN, Choi EH, Kim DY. How many valid measurements are necessary to assess liver fibrosis using FibroScan® in patients with chronic viral hepatitis? An analysis of subjects with at least 10 valid measurements. *Yonsei Med J* 2012; 53: 337-345 [PMID: 22318821 DOI: 10.3349/2012.53.2.337]

2 孙树申, 向慧玲, 刘芳, 王茂军, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛. 瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值. 世界华人消化杂志 2015; 23: 456-461

3 Al-Hamoudi WK, Abdelrahman AA, Helmy A, Anil S, Khamis N, Arafah M, Alswat KA, Suwefy YM, Sanai FM, Al Faleh F, Abdo AA. The role of Fibroscan in predicting the presence of varices in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1307-1312 [PMID: 26193054 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000432]

4 Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, Bonino F, Brunetto MR. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6154-6162 [PMID: 18985805 DOI: 10.3748/wig.14.6154]

5 Fung J, Lai CL, But D, Hsu A, Seto WK, Cheng C, Wong DK, Yuen MF. Reduction of liver stiffness following resolution of acute flares of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2010; 4: 716-722 [PMID: 21286342 DOI: 10.1007/s12072-010-9189-z]

6 程留芳, 贾继东, 徐小元, 令狐恩强, 刘玉兰, 冷希圣, 王茂强. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识(2008, 杭州). 中华保健医学杂志 2008; 04: 241-248

7 Augustin S, González A, Genescà J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol* 2010; 2: 261-274 [PMID: 21161008 DOI: 10.4254/wjh.v2.i7.261]

8 刘芳, 李隽, 韩涛, 向慧玲, 张洪生. 简易无创评分系统对乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张出血的评估. 中华传染病杂志 2014; 2: 111-115

9 Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chan HL. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1095-1103 [PMID: 20180785 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04276.x]

10 Kang W, Kim SU, Ahn SH. Non-invasive prediction of forthcoming cirrhosis-related complications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2613-2623 [PMID: 24627597 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2613]

11 Lee S, Kim DY. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 445-459 [PMID: 24574713 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.445]

12 Ding D, Li H, Liu P, Chen L, Kang J, Zhang Y, Ma D, Chen Y, Luo J, Meng Z. FibroScan, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase ratio (AAR), aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), fibrosis index based

on the 4 factor (FIB-4), and their combinations in the assessment of liver fibrosis in patients with hepatitis B. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 20876-20882 [PMID: 26885013]

13 李梵, 闫涛, 邵清纪冬, 李冰, 李忠斌, 陈国凤. 肝硬化患者食管静脉曲张程度无创诊断的临床研究. 中华肝胆病杂志 2014; 8: 600-603

14 Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1795 [PMID: 26496312 DOI: 10.109/MD.0000000000001795]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.234

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 234-240
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

沉默诱骗受体3的表达对肝癌细胞生物学特性的影响

梁冬雨, 侯彦强, 娄晓丽

背景资料
诱骗受体3(decoy receptor 3, DcR3)作为分泌性蛋白, 可以竞争性结合FasL、LIGHT和TRAIL, 抑制FasL、LIGHT和TRAIL介导的细胞凋亡. 已有研究表明, DcR3蛋白在肝癌患者组织和血清中表达升高, 本研究进一步阐述DcR3在肝癌中的作用及其抗凋亡相关机制.

梁冬雨, 侯彦强, 娄晓丽, 上海交通大学附属第一人民医院松江分院中心实验室 上海市 201600

梁冬雨, 主管技师, 主要从事感染与免疫方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81401937; 上海市卫生和计划生育委员会面上基金资助项目, No. 201540119.

作者贡献分布: 课题设计由梁冬雨与侯彦强共同完成; 侯彦强负责提供试剂; 娄晓丽负责研究过程与数据分析; 本论文写作由梁冬雨完成.

通讯作者: 侯彦强, 主任技师, 201600, 上海市松江区中山中路748号, 上海交通大学附属第一人民医院松江分院中心实验室. houyanqiang@aliyun.com

收稿日期: 2016-10-19
修回日期: 2016-11-11
接受日期: 2016-11-21
在线出版日期: 2017-01-28

Effect of silencing decoy receptor 3 on biological features of hepatoma cells

Dong-Yu Liang, Yan-Qiang Hou, Xiao-Li Lou

Dong-Yu Liang, Yan-Qiang Hou, Xiao-Li Lou, Central Laboratory, Songjiang Hospital Affiliated to the First People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201600, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81401937; Foundation of Health and Family Planning Commission of Shanghai, No. 201540119.

Correspondence to: Yan-Qiang Hou, Chief Technician, Central Laboratory, Songjiang Hospital Affiliated to the First People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, 748 Zhongshan Middle Road, Songjiang District, Shanghai 201600, China. houyanqiang@aliyun.com

Received: 2016-10-19
Revised: 2016-11-11
Accepted: 2016-11-21
Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To detect the expression of decoy receptor 3 (DcR3) in hepatoma cells, and to investigate its role in the biological features of hepatoma cells.

METHODS

Real-time PCR and Western blot were used to detect the expression of DcR3 mRNA and protein in human hepatoma cell lines HepG2 and Huh7 and normal hepatocytes (HL-7702 and Chang liver). ELISA was used to detect the level of DcR3 protein in the supernatant of these four cell lines. A lentiviral vector carrying shRNA against DcR3 (LV-shDcR3) was synthesized and used to infect HepG2 and Huh7 cells, with the empty lentiviral vector as a control. After infection, the interference effects were determined by Western blot, cell proliferation was assessed by CCK-8 assay and colony forming assay, cell apoptosis was examined by flow cytometry, and the expression of apoptosis related protein like PARP was detected by Western blot. The expression of TRAIL, FasL and LIGHT before and after infection was also detected by Western blot.

RESULTS

The expression of DcR3 was significantly increased in hepatoma cell lines HepG2 and Huh7 both at the mRNA and protein levels compared with normal hepatocytes. The levels of DcR3 in the supernatants of HepG2 and Huh7 cells were also increased. Compared with the mock group and empty lentiviral vector infected group, the LV-shDcR3 infected group showed reduced expression of DcR3, lower cell viability rate, and higher cell

同行评议者
刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 钱福初, 副主任技师, 湖州市中心医院中心实验室

apoptosis rate. The expression of TRAIL and FasL was increased after infection with LV-shDcR3 in HepG2 and Huh7 cells.

CONCLUSION

The expression of DcR3 is elevated in hepatoma cells. Down-regulation of the expression of DcR3 inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatoma cells, via mechanisms that may be related with the TRAIL and FasL apoptosis pathway.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatoma; Decoy receptor 3; LV-shDcR3; Cell proliferation; Cell apoptosis

Liang DY, Hou YQ, Lou XL. Effect of silencing decoy receptor 3 on biological features of hepatoma cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 234-240 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/234.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.234

摘要

目的

了解诱骗受体3(decoy receptor 3, DcR3)在肝癌细胞中的表达水平, 探讨其对肝癌细胞增殖、凋亡的影响并探讨其分子机制.

方法

采用real-time PCR、Western blot以及ELISA等方法检测肝癌细胞HepG2和Huh-7与正常肝细胞HL-7702和Chang liver中DcR3 mRNA和蛋白的表达以及分泌水平. 设计和构建DcR3小干扰RNA重组慢病毒(LV-shDcR3), 感染HepG2和Huh-7细胞, 同时以空病毒载体作为对照, Western blot验证沉默效果. 感染后通过CCK-8和平板克隆形成实验观察细胞增殖情况; 通过流式细胞术观察细胞凋亡情况; 通过Western blot检测凋亡相关蛋白如剪切型多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的表达情况. 通过Western blot方法检测转染前后FasL、LIGHT和TRAIL等死亡配体的表达情况. 组间比较采用单因素方差分析.

结果

肝癌细胞HepG2和Huh-7中DcR3的mRNA和蛋白表达水平与正常肝细胞相比明显升高, 差异具有统计学意义. 细胞上清中DcR3的分泌水平也明显升高. 与空白组和感染对照组相比, 感染LV-shDcR3组, 肝癌细胞中DcR3的表达显著降低, 细胞生存率明显降低, 早期凋亡细胞比例明显升高, 凋亡相关蛋白表达水平明显升高. 与感染前相比, 肝癌细胞感染LV-shDcR3后, TRAIL和FasL的表达水平明显升高.

结论

DcR3在肝癌细胞中高表达, 下调肝癌细胞中DcR3的表达可以抑制细胞的增殖, 促进细胞凋亡, 其机制可能与TRAIL和FasL凋亡通路有关.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 诱骗受体3; LV-shDcR3; 细胞增殖; 细胞凋亡

核心提要: 本研究应用细胞和分子生物学手段, 发现诱骗受体3(decoy receptor 3, DcR3)在肝癌细胞中高表达, 下调DcR3可以有效地抑制肝癌细胞的增殖能力, 诱导肝癌细胞凋亡, 其机制可能与阻断FasL和TRAIL介导的细胞凋亡途径有关, 为临床治疗肝癌提供新的思路和靶点.

梁冬雨, 侯彦强, 娄晓丽. 沉默诱骗受体3的表达对肝癌细胞生物学特性的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 234-240 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/234.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.234

0 引言

诱骗受体3(decoy receptor 3, DcR3)是一种分泌性蛋白, 其通过竞争性结合FasL、LIGHT和TRAIL, 抑制FasL、LIGHT和TRAIL介导的细胞凋亡, 在肿瘤免疫逃逸以及免疫反应的调节中扮演重要的角色[1-3]. 近年来, DcR3在肿瘤中的研究逐渐受到重视[4-6]. 肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 由于其恶性程度高, 发病隐匿, 临床发现时多已为晚期, 且治疗困难, 预后极差, 肝癌死亡率居肿瘤死亡率的第3位, 严重威胁着人类的健康[7,8]. 已有研究[9,10]表明, DcR3蛋白在肝癌患者组织和血清中表达升高, 但DcR3在肝癌中的作用及其相关机制研究鲜见报道. 本研究首先检测肝癌细胞中DcR3的表达水平, 观察通过DcR3小干扰RNA重组慢病毒技术下调肝癌细胞中DcR3的表达对细胞增殖、凋亡的影响, 通过比较干扰前后细胞内TRAIL、LIGHT和FasL的表达, 拟揭示DcR3对肝癌细胞生物学特性的影响及其相关机制.

研发前沿

DcR3在多种肿瘤细胞中高表达, 其通过干扰FasL、LIGHT和TRAIL等配体而发挥抗凋亡作用, 目前主要在肿瘤免疫、自身免疫及移植免疫中研究较多. 但在不同肿瘤中发挥作用的具体机制仍亟待解决.

相关报道 陈刚等通过对肝癌患者样本检测发现DcR3在肝癌组织和血清中表达升高, 提示DcR3可能在肝癌的发生发展中起重要作用. DcR3在胰腺癌的研究中较为深入, 体内体外均显示DcR3在胰腺癌中高表达, 且DcR3的过表达阻断FasL与介导的细胞凋亡.

1 材料和方法

1.1 材料 肝癌细胞株HepG2和Huh7及人正常肝细胞株HL-7702和Chang liver均购自中国科学院上海细胞生物研究所; 脂质体Lipofectamine2000购自美国Invitrogen公司; DcR3、PARP、TRAIL、LIGHT、FasL、GAPDH一抗均购自美国Abcam公司. TRIzol(美国Invitrogen公司); 逆转录试剂盒(日本TakaRa公司); 荧光定量PCR试剂盒(日本TakaRa公司); CCK-8试剂盒(日本同仁株式会社); Annexin V-FITC Apoptosis Dection kit(Bection Dickinson, 美国).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人肝癌细胞株HepG2和Huh7及人正常肝细胞株HL-7702和Chang liver均采用含10%胎牛血清, 100 μ/mL青霉素, 100 μ/mL链霉素的DMEM培养液, 常规培养于37 ℃、50 mL/L CO_2恒温孵育箱中, 根据细胞生长情况, 2-3 d传代1次, 取对数生长期的细胞用于实验.

1.2.2 慢病毒感染细胞: 根据GenBank中DcR3的基因序列(NM_003823), 利用Invitrogen公司在线设计软件(Block-IT RNAi Designer), 按照RNAi设计原则, 设计针对DcR3的siRNA序列. siRNA序列为: 5'-CGCUGCAGCCUCUUGAUGGAGAUGUCC-3'. 针对靶向DcR3小干扰RNA重组慢病毒由上海和元生物有限公司包装和滴度测定. 将细胞悬液以5×10^4个接种于6孔板中, 感染前弃去培养基, 更换为新鲜培养基. 根据病毒滴度结果按MOI 50 U/cell 加入病毒上清, 37 ℃培养12 h后更换培养基, 72 h后观察感染效率. 同时用空载体病毒感染细胞作为阴性对照. 通过在荧光显微镜下观察GFP绿色荧光细胞判断转染效率. 可见在干扰实验组和阴性对照组转染率均>90%, 而空白对照组转染率接近0.

1.2.3 Real-time PCR检测mRNA表达水平: TRIzol法提取细胞总RNA, 采用逆转录试剂盒将总RNA的mRNA反转录成cDNA第一链, 以合成的cDNA为模板, 加入上下游引物, 按照荧光定量PCR试剂盒说明书进行操作, 最后在ABI7500仪器上进行基因扩增. PCR反应条件为: 95 ℃预变性30 s; 95 ℃变性5 s, 60 ℃退火并延伸34 s, 进行40个循环. 收集每个PCR延伸期的荧光, 反应产物经溶解曲线检测特异性, 经SDS2.2软件分析循环阈值(Ct)值. 以GAPDH作为内参, 采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$表示计算mRNA的表达, 其中$\triangle\triangle Ct = \triangle Ct_{实验组}-\triangle Ct_{对照组}$, $\triangle Ct = Ct_{靶基因}-Ct_{内参基因}$.

1.2.4 Western blot检测细胞内蛋白的表达: RIPA裂解细胞, BCA蛋白定量试剂盒定量后, 取20 μg蛋白, 于100 ℃变形10 min后进行10%十二烷基硫酸钠/聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)电泳, 转移至PVDF膜上. 5%脱脂蛋白室温封闭2 h, 加入适量的一抗, 4 ℃孵育过夜, 0.1%的PBST漂洗3次, 5 min/次. 加辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育1 h后, PBST洗3次, 5 min/次. 结果用ECL-Plus化学发光试剂盒检测, X光胶片曝光、显影、定影、观察结果.

1.2.5 CCK-8检测细胞活性: 应用CCK-8试剂盒检测细胞增殖情况, 细胞以5000个每孔的浓度铺于96孔板中, 培养24、48、72 h后, 每孔加入10 μL CCK-8溶液, 继续孵育2 h后用酶标仪测定450 nm波长处的吸光度值.

1.2.6 平板克隆形成实验: 细胞按实验要求处理24 h后, 胰酶消化吹打, 使形成单个细胞, 以每板约200个细胞的密度接种于6孔板中. 2-3 d换液1次, 直至出现肉眼可见的克隆时, 终止培养, PBS洗板3次, 甲醇固定15 min后结晶紫染色15 min, 然后用流水洗去多余的染液, 空气干燥, 拍照并计数克隆形成数. 实验结果取3组独立实验结果的平均值.

1.2.7 流式细胞术检测细胞凋亡: 各组细胞处理24 h后, 用不含乙二胺四乙酸胰酶消化收集细胞, 采用Annexin V-FITC Apoptosis Dection kit检测细胞凋亡率.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计学处理, 成正态分布的计量资料以means±SD表示, 组间比较用单因素方差分析, $P<0.05$表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 肝癌细胞中DcR3的表达情况 与正常肝细胞HL-7002和Chang liver相比, 肝癌细胞HepG2和Huh7中DcR3的mRNA和蛋白表达水平均明显增高, 差异均有统计学意义($P<0.05$, 图1A, B). 肝癌细胞HepG2和Huh7上清中DcR3的分泌水平比正常肝细胞HL-7002和Chang liver也明显升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 图1C). HepG2和Huh7细胞感染LV-shDcR3后, DcR3蛋白表达显著下降(图2).

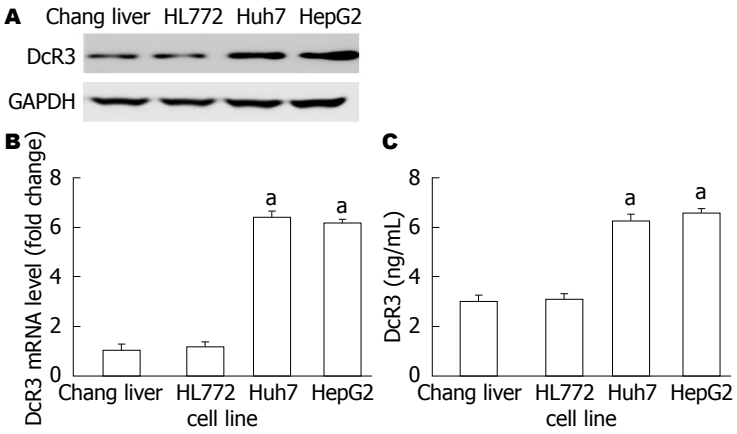


图 1　细胞中DcR3的表达情况. A: Western blot方法检测正常肝细胞和肝癌细胞中DcR3的蛋白表达情况; B: PCR方法检测正常肝细胞和肝癌细胞中DcR3 mRNA的表达情况; C: ELISA方法检测上清中DcR3的分泌水平. ^aP<0.05 *vs* Chang liver细胞组. DcR3: 诱骗受体3.

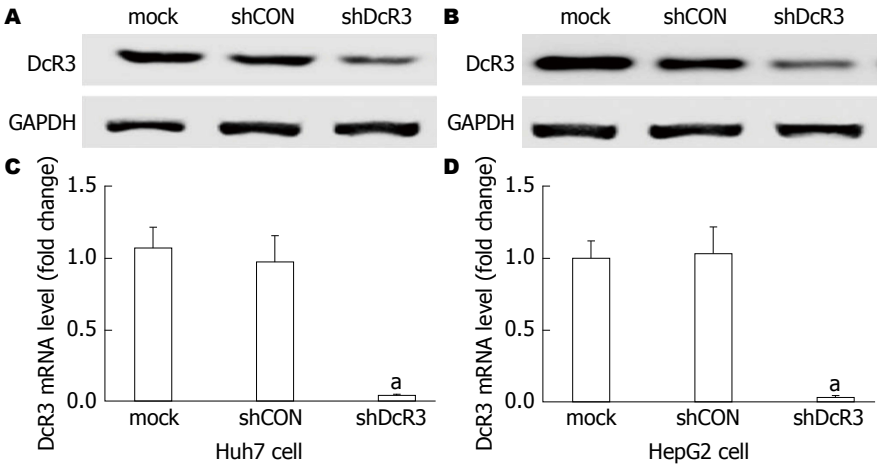


图 2　肝癌细胞中感染LV-shDcR3后DcR3的抑制效果. A: Huh7细胞感染病毒后, DcR3的蛋白表达水平; B: HepG2细胞感染病毒后, DcR3的蛋白表达水平; C: Huh7细胞感染病毒后, DcR3的mRNA表达水平; D: HepG2细胞感染病毒后, DcR3的mRNA表达水平. ^aP<0.05 *vs* mock组. DcR3: 诱骗受体3.

2.2 下调DcR3表达抑制肝癌细胞的增殖　应用CCK-8法在不同时间点检测细胞生存情况, 结果显示, Huh7细胞感染LV-shDcR3组, 其细胞生存率在转染后24、48、72 h, 均低于空白组和感染对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05, 图3A); HepG2细胞与Huh7细胞结果相似, 其感染LV-shDcR3后, 生存率显著低于空白组和感染对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05, 图3B). 克隆形成实验结果显示, HepG2细胞中感染LV-shDcR3组的细胞克隆形成数为3.25%±0.12%, 明显低于空白组(5.24%±0.35%)和感染对照组(5.18%±0.33%), 差异具有统计学意义(P<0.05). Huh7细胞中感染LV-shDcR3组的细胞克隆形成数为3.76%±0.15%, 明显低于空白组(5.09%±0.31%)和感染对照组(4.89%±0.27%), 差异具有统计学意义(P<0.05, 图3C).

2.3 下调DcR3的表达对肝癌细胞凋亡的影响　流式检测细胞早期凋亡情况, 结果显示, 与空白组和感染对照组相比, Huh7细胞感染LV-shDcR3组, 其早期凋亡细胞比列显著增多, 差异均有统计学意义(图4A); HepG2细胞与Huh7细胞结果相似, 其感染LV-shDcR3后, 早期凋亡细胞比例明显高于空白组和感染对照组(图4B). 在肝癌细胞HepG2和Huh7中, 与空白组和感染对照组相比, 感染LV-shDcR3组凋亡标志蛋白剪切型PARP表达明显增多, 差异具有统计学意义(图4C, D).

2.4 干扰DcR3的表达对死亡配体TRAIL、LIGHT和FasL表达的影响　对细胞内死亡配体TRAIL、LIGHT和FasL的检测发现, HepG2和Huh7中感染LV-shDcR3组与空白组和感染对照组相比, TRAIL、FasL的表达上调, 差异具有统

创新盘点
本研究从细胞和分子生物学水平, 发现DcR3在肝癌细胞中高表达, 下调DcR3可以有效地抑制肝癌细胞的增殖能力, 诱导肝癌细胞凋亡, 其机制可能与阻断FasL和TRAIL介导的细胞凋亡途径有关.

应用要点

本研究发现下调DcR3可以有效地抑制肝癌细胞的增殖能力, 诱导肝癌细胞凋亡, 且机制可能与阻断FasL和TRAIL介导的细胞凋亡途径有关.

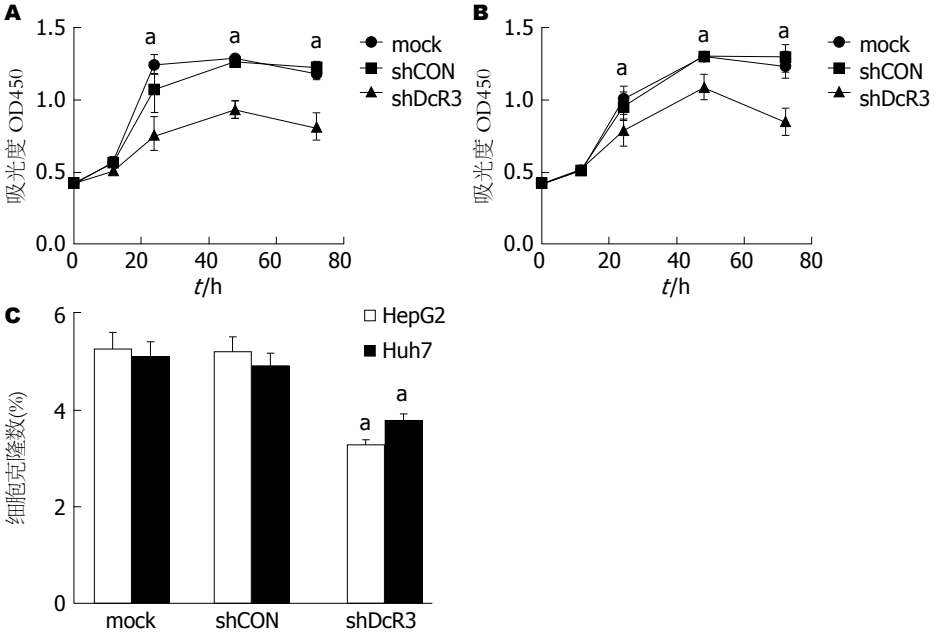


图 3　下调DcR3表达抑制肝癌细胞的增殖. A, B: CCK-8方法检测肝癌细胞中下调DcR3的表达对细胞增殖的影响; A: Huh7细胞; B: HepG2细胞; C: 克隆形成实验检测肝癌细胞中下调DcR3的表达对细胞克隆形成的影响. $^{a}P<0.05$ *vs* mock组. DcR3: 诱骗受体3.

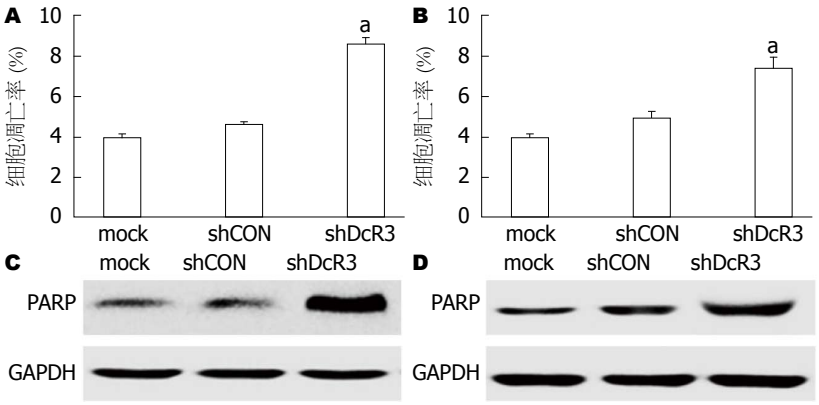


图 4　下调DcR3的表达对肝癌细胞凋亡的影响. A: 流流式细胞术检测Huh7细胞中下调DcR3的表达对细胞凋亡的影响; B: 流式细胞术检测HepG2细胞中下调DcR3的表达对细胞凋亡的影响; C: Western blot方法检测Huh7细胞中下调DcR3的表达对凋亡标志性蛋白PARP表达的影响; D: Western blot方法检测HepG2细胞中下调DcR3的表达对凋亡标志性蛋白PARP表达的影响. $^{a}P<0.05$ *vs* mock组. DcR3: 诱骗受体3.

计学意义, LIGHT的表达无明显变化(图5).

3 讨论

DcR3是肿瘤坏死因子受体超家族的新成员, 定位于染色体20q13.3区. 人类DcR3分子编码一条由300个氨基酸组成的多肽链, 包括N端前一个由29个氨基酸残基构成的信号肽序列和随后的4个相对保守的半胱氨酸残基富集区. 由于缺乏明显的跨膜序列, DcR3是一个可溶性、分泌性蛋白, 其通过竞争性地与多种配体相结合, 参与调节能力代谢, 细胞周期, 凋亡等重要的细胞活动过程[11,12].

大量研究[13-15]证实, DcR3在多种肿瘤细胞中高表达, 其通过干扰相应配体的抗凋亡作用和免疫调节而在肿瘤免疫、自身免疫及移植免疫中发挥重要作用. 体外细胞实验发现DcR3能有力地阻断Fasl诱导的人类胰腺癌细胞和肺纤维母细胞的凋亡[16,17]. 对神经胶质细胞瘤患者及细胞系的体内体外研究[18,19]发现, 肿瘤细胞高表达DcR3可有效地阻断LIGHT介导的细胞凋亡. Chen等[9]通过对肝癌组织、癌旁组织和正常组织进行组织化学检测, 发现肝癌组织中DcR3的表达远远大于其他组织, 说明DcR3蛋白可能在肝癌的发生发展中起重要

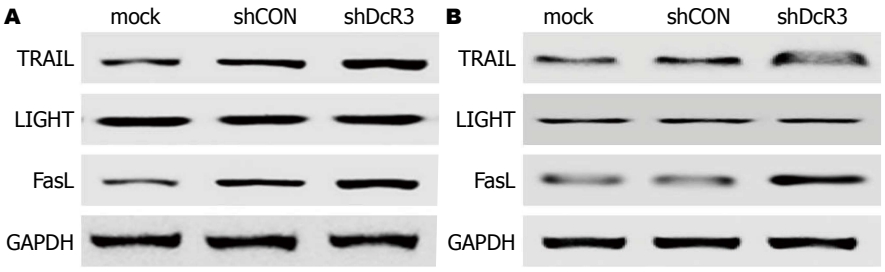


图 5　干扰DcR3的表达对死亡配体TRAIL、LIGHT和FasL表达的影响. A: Huh7细胞; B: HepG2细胞.

名词解释

可溶性受体: 是一种缺乏穿膜结构域的受体, 其可以游离在胞浆中, 竞争性结合FasL、LIGHT和TRAIL等配体, 抑制其与相应受体结合, 抑制相应死亡受体信号通路, 进而抑制凋亡的发生.

作用. *DcR3*基因在肝癌细胞中的表达和对肝癌细胞生物学活性的影响及其机制尚待进一步证实.

肝癌是一种发病隐匿却又高度恶性的肿瘤性疾病. 本研究通过检测正常肝细胞与肝癌细胞中DcR3的表达发现, DcR3在肝癌细胞中表达明显上调, 这提示*DcR3*可能作为一个癌基因参与肝癌的发生发展. 为进一步研究DcR3在肝癌中发生发展的作用及机制, 本研究构建靶向DcR3小干扰RNA重组慢病毒, 并将其感染肝癌细胞验证其干扰效果. 结果发现下调DcR3的表达可以抑制肝癌细胞株HepG2和Huh7细胞的增殖和克隆形成能力.

本研究通过流式细胞术以及Western blot检测凋亡标志蛋白剪切型PARP的表达情况发现, 下调DcR3的表达能够明显减少早期凋亡细胞比例, 增加凋亡标志蛋白的表达, 表明RNA干扰沉默*DcR3*基因表达可以促进细胞凋亡. 随着对肿瘤研究的不断深入, 人们逐渐认识到肿瘤的发生不仅与细胞增殖的增加有关, 也与肿瘤细胞凋亡减少密切相关[20,21]. 凋亡通路的紊乱/凋亡促进因子的抑制/凋亡抑制因子过表达以及凋亡基因表达失控都会导致肿瘤的发生、发展, 而且凋亡紊乱还导致肿瘤细胞对化疗药物的抵抗[22-25]. 死亡受体信号途径是诱导凋亡的外源性途径, 也是目前比较成熟的信号转导途径. TRAIL、LIGHT和FasL等死亡配体通过与相应受体结合后, 激活死亡受体信号通路, 进而诱导凋亡的发生[26-28]. 既往在胰腺癌的体内及体外实验显示, DcR3的过表达阻断FasL和TRAIL死亡受体结合介导的细胞凋亡, 导致肿瘤细胞的清除障碍[29,30]. 本研究通过检测干扰*DcR3*基因表达前后TRAIL、LIGHT和FasL等死亡配体的表达发现, 沉默*DcR3*基因表达能够明显抑制FasL和TRAIL的表达, 而LIGHT的表达无显著变化, 提示干扰肝癌细胞DcR3的表达, 抑制肝癌细胞凋亡的机制可能与阻断FasL和TRAIL介导的细胞凋亡途径有关.

总之, 本研究发现了DcR3在肝癌细胞中高表达, 下调DcR3可以有效地抑制肝癌细胞株HepG2和Huh7的增殖能力, 诱导肝癌细胞发生凋亡, 其机制可能与阻断FasL和TRAIL介导的细胞凋亡途径有关. 本研究揭示了*DcR3*基因在肝癌发生发展中的作用及其相关机制, 为临床靶向治疗肝癌提供新的思路.

4　参考文献

1 Lin WW, Hsieh SL. Decoy receptor 3: a pleiotropic immunomodulator and biomarker for inflammatory diseases, autoimmune diseases and cancer. *Biochem Pharmacol* 2011; 81: 838-847 [PMID: 21295012 DOI: 10.1016/j.bcp.2011.01.011]

2 Siakavellas SI, Sfikakis PP, Bamias G. The TL1A/DR3/DcR3 pathway in autoimmune rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45: 1-8 [PMID: 25887448 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.007]

3 Aiba Y, Nakamura M. The role of TL1A and DR3 in autoimmune and inflammatory diseases. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 258164 [PMID: 24453414 DOI: 10.1155/2013/258164]

4 Chen MH, Kan HT, Liu CY, Yu WK, Lee SS, Wang JH, Hsieh SL. Serum decoy receptor 3 is a biomarker for disease severity in nonatopic asthma patients. *J Formos Med Assoc* 2016 Feb 22. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26911723 DOI: 10.1016/j.jfma.2016.01.007]

5 Ren Z, Zhu J, Gu H, Liu R, Chen S, Rong G, Sun B. Decoy receptor 3 polymorphisms are not associated with the risk of esophageal cancer in a Chinese population. *Biomarkers* 2014; 19: 340-344 [PMID: 24786982 DOI: 10.3109/1354750X.2014.915343]

6 Zong L, Chen P, Wang DX. Death decoy receptor overexpression and increased malignancy risk in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4440-4445 [PMID: 24764685 DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4440]

7 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255 [PMID: 22353262 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0]

8 Chacko S, Samanta S. "Hepatocellular carcinoma: A life-threatening disease". *Biomed Pharmacother* 2016 Nov 4. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27823920 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.10.078]

9 Chen G, Luo D. Expression of decoy receptor 3 in liver tissue microarrays. *Natl Med J India* 2008; 21:

同行评价

本文揭示了DcR3在肝癌细胞中的表达及抗凋亡作用, 其机制可能与阻断FasL和TRAIL介导的细胞凋亡途径有关, 为临床治疗肝癌提供新的思路和靶点.

275-278 [PMID: 19691215]

10 Yang M, Chen G, Dang Y, Luo D. Significance of decoy receptor 3 in sera of hepatocellular carcinoma patients. *Ups J Med Sci* 2010; 115: 232-237 [PMID: 20977315 DOI: 10.3109/03009734.2010.516410]

11 Li J, Yin Q, Wu H. Structural basis of signal transduction in the TNF receptor superfamily. *Adv Immunol* 2013; 119: 135-153 [PMID: 23886067 DOI: 10.1016/B978-0-12-407707-2.00005-9]

12 Fu Q, Fu TM, Cruz AC, Sengupta P, Thomas SK, Wang S, Siegel RM, Wu H, Chou JJ. Structural Basis and Functional Role of Intramembrane Trimerization of the Fas/CD95 Death Receptor. *Mol Cell* 2016; 61: 602-613 [PMID: 26853147 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.01.009]

13 Ge Z, Sanders AJ, Ye L, Jiang WG. Aberrant expression and function of death receptor-3 and death decoy receptor-3 in human cancer. *Exp Ther Med* 2011; 2: 167-172 [PMID: 22977485 DOI: 10.3892/etm.2011.206]

14 Tong J, Ao R, Wang Y, Chang B, Wang BY. Prognostic and clinicopathological differences of DcR3 in gastrointestinal cancer: evidence from meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 3096-3105 [PMID: 25356187]

15 Zhou J, Song S, Li D, He S, Zhang B, Wang Z, Zhu X. Decoy receptor 3 (DcR3) overexpression predicts the prognosis and pN2 in pancreatic head carcinoma. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 52 [PMID: 24597666 DOI: 10.1186/1477-7819-12-52]

16 Zhang Y, Li D, Zhao X, Song S, Zhang L, Zhu D, Wang Z, Chen X, Zhou J. Decoy receptor 3 suppresses FasL-induced apoptosis via ERK1/2 activation in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463: 1144-1151 [PMID: 26102031 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.074]

17 Jiang M, Lin X, He R, Lin X, Liang L, Tang R, Xiong D, Wei K, Dang Y, Feng Z, Chen G. Decoy Receptor 3 (DcR3) as a Biomarker of Tumor Deterioration in Female Reproductive Cancers: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2016; 22: 1850-1857 [PMID: 27246752 DOI: 10.12659/MSM.896226]

18 Gill RM, Hunt JS. Soluble receptor (DcR3) and cellular inhibitor of apoptosis-2 (cIAP-2) protect human cytotrophoblast cells against LIGHT-mediated apoptosis. *Am J Pathol* 2004; 165: 309-317 [PMID: 15215185 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63298-1]

19 Hwang SL, Lin CL, Cheng CY, Lin FA, Lieu AS, Howng SL, Lee KS. Serum concentration of soluble decoy receptor 3 in glioma patients before and after surgery. *Kaohsiung J Med Sci* 2004; 20: 124-127 [PMID: 15124896 DOI: 10.1016/S1607-551X(09)70095-6]

20 Thompson CB. Apoptosis in pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1465-1462 [PMID: 7878464 DOI: 10.1126/science.7878464]

21 Ma DD, Yang WX. Engineered nanoparticles induce cell apoptosis: potential for cancer therapy. *Oncotarget* 2016; 7: 40882-40903 [PMID: 27056889 DOI: 10.18632/oncotarget.8553]

22 Shi WY, Cao C, Liu L. Interferon α Induces the Apoptosis of Cervical Cancer HeLa Cells by Activating both the Intrinsic Mitochondrial Pathway and Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Pathway. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1832 [PMID: 27827850 DOI: 10.3390/ijms17111832]

23 An HM, Tan YL, Shi J, Wang Z, Lv MH, Soares JC, Zhou D, Yang F, Zhang XY. Ginkgo biloba leaf extract and alpha-tocopherol attenuate haloperidol-induced orofacial dyskinesia in rats: Possible implication of antiapoptotic mechanisms by preventing Bcl-2 decrease and Bax elevation. *Phytomedicine* 2016; 23: 1653-1660 [PMID: 27823630 DOI: 10.1016/j.phymed.2016.10.009]

24 Ahamed M, Akhtar MJ, Khan MA, Alhadlaq HA, Alshamsan A. Cobalt iron oxide nanoparticles induce cytotoxicity and regulate the apoptotic genes through ROS in human liver cells (HepG2). *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016; 148: 665-673 [PMID: 27701048 DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.09.047]

25 Abraha AM, Ketema EB. Apoptotic pathways as a therapeutic target for colorectal cancer treatment. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 583-591 [PMID: 27574550 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i8.583]

26 Gneo L, Ruggeri P, Cappabianca L, Farina AR, Di Ianni N, Mackay AR. TRAIL induces pro-apoptotic crosstalk between the TRAIL-receptor signaling pathway and TrkAIII in SH-SY5Y cells, unveiling a potential therapeutic "Achilles heel" for the TrkAIII oncoprotein in neuroblastoma. *Oncotarget* 2016 Nov 4. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27821809 DOI: 10.18632/oncotarget.13098]

27 Zheng LL, Tan XW, Cui XZ, Yuan HJ, Li H, Jiao GZ, Ji CL, Tan JH. Preimplantation maternal stress impairs embryo development by inducing oviductal apoptosis with activation of the Fas system. *Mol Hum Reprod* 2016; 22: 778-790 [PMID: 27475493 DOI: 10.1093/molehr/gaw052]

28 Voltan R, Secchiero P, Casciano F, Milani D, Zauli G, Tisato V. Redox signaling and oxidative stress: Cross talk with TNF-related apoptosis inducing ligand activity. *Int J Biochem Cell Biol* 2016 Sep 26. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27686849 DOI: 10.1016/j.biocel.2016.09.019]

29 Zhang Y, Li D, Zhao X, Song S, Zhang L, Zhu D, Wang Z, Chen X, Zhou J. Decoy receptor 3 suppresses FasL-induced apoptosis via ERK1/2 activation in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463: 1144-1151 [PMID: 26102031 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.074]

30 Wang W, Zhang M, Sun W, Yang S, Su Y, Zhang H, Liu C, Li X, Lin L, Kim S, Okunieff P, Zhang Z, Zhang L. Reduction of decoy receptor 3 enhances TRAIL-mediated apoptosis in pancreatic cancer. *PLoS One* 2013; 8: e74272 [PMID: 24204567 DOI: 10.1371/journal.pone.0074272]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.241

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 241-251
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

肝硬化门静脉血栓形成危险因素的Meta分析

李陈婕, 羊志辉, 施小六, 卢放根, 刘德良

李陈婕, 施小六, 卢放根, 刘德良, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

羊志辉, 国防科技大学医院干部保健科 湖南省长沙市 410073

李陈婕, 副主任医师, 主要从事肝硬化及其相关并发症的研究.

作者贡献分布: 此课题由李陈婕设计; 研究过程、数据分析由李陈婕、羊志辉、施小六、卢放根及刘德良完成; 本论文写作由李陈婕与羊志辉完成.

通讯作者: 李陈婕, 副主任医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科.
chenjielimao@126.com

收稿日期: 2016-11-02
修回日期: 2016-11-28
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-01-28

Risk factors for portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A meta-analysis

Chen-Jie Li, Zhi-Hui Yang, Xiao-Liu Shi, Fang-Gen Lu, De-Liang Liu

Chen-Jie Li, Xiao-Liu Shi, Fang-Gen Lu, De-Liang Liu, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China

Zhi-Hui Yang, Department of Health Care, the Hospital of National University of Defense Technology, Changsha 410073, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Chen-Jie Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hu'nan Province, China. chenjielimao@126.com

Received: 2016-11-02
Revised: 2016-11-28
Accepted: 2016-12-05

Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To identify the risk factors for portal vein thrombosis (PVT) in cirrhotic patients.

METHODS

We searched the PubMed, CNKI and Wanfang Databases up to Aug 2015 to retrieve case-controlled studies about the risk factors for PVT in cirrhotic patients for meta-analysis. The odds ratio or weighted mean difference (WMD) of each risk factor was estimated and the 95% confidence interval (95%CI) was calculated. RevMan 5.0 software provided by the Library of Cochrane was used for meta-analysis.

RESULTS

Nine case-controlled studies were included. The risk factors for PVT included D-dimer (WMD = 0.34, 95%CI: 0.21-0.46), portal vein diameter (WMD = 1.67, 95%CI: 1.36-1.97), portal venous flow [WMD = -2.32, 95%CI: -3.63-(-1.01)], and splenic thickness (WMD = 8.57, 95%CI: 4.14-12.99). There were no significant differences between patients with and without PVT in terms of sex, age, platelet, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and fibrinogen.

CONCLUSION

The risk factors for PVT in cirrhotic patients include D-dimer, portal vein diameter, portal venous flow, and splenic thickness.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化患者常见并发症之一, 起病隐匿或症状无特异性, 预后较差, 病死率较高. 如何早期发现PVT并进行早期治疗, 从而降低肝硬化患者的病死率至关重要. 目前国内外关于肝硬化患者PVT的危险因素仍有不同的报道.

同行评议者
刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

研发前沿
近年来, 国内外学者对肝硬化患者PVT发生的具体危险因素研究较多, 但研究结果仍存在争议.

Key Words: Liver cirrhosis; Portal vein thrombosis; Risk factor; Meta-analysis

Li CJ, Yang ZH, Shi XL, Lu FG, Liu DL. Risk factors for portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 241-251 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/241.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.241

摘要

目的

为探讨肝硬化门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)的危险因素而进行了Meta分析.

方法

应用Meta分析的方法, 对有关肝硬化PVT的危险因素相关的9篇文献进行综合分析, 计算各个可疑危险因素的合并比值比或加权均数差值(weighted mean difference, WMD)及其95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI). 计算机检索PubMed、CNKI、万方等数据库, 检索时间截止2015-08, 并辅以文献追溯等方法. 纳入有关肝硬化PVT危险因素的病例对照研究, 并进行文献质量评价. 采用Cochrane图书馆的RevMan5.0软件进行Meta分析.

结果

纳入9篇符合标准的病例对照研究, 病例数为1105例. 其中血栓组269例. Meta分析结果显示, 肝硬化PVT与D-二聚体(WMD = 0.34, 95%CI: 0.21-0.46)、门静脉直径(WMD = 1.67, 95%CI: 1.36-1.97)、门静脉血流速度[WMD = -2.32, 95%CI: -3.63-(-1.01)]及脾脏厚度(WMD = 8.57, 95%CI: 4.14-12.99)有关; 而与患者的性别、年龄、血小板计数(blood platelet, PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)无关.

结论

肝硬化PVT的主要危险因素为D-二聚体、门静脉直径、门静脉血流速度及脾脏厚度, 与患者性别、年龄、PLT、PT、APTT、FIB无直接相关性.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 门静脉血栓; 危险因素; Meta分析

核心提要: 门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化患者较常见而严重的并发症. 本研究运用Meta分析方法对国内外相关文献进行统计分析, 旨在总结和探讨肝硬化PVT的危险因素, 为临床早诊早治提供科学依据.

李陈婕, 羊志辉, 施小六, 卢放根, 刘德良. 肝硬化门静脉血栓形成危险因素的Meta分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 241-251 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/241.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.241

0 引言

门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)在肝硬化的自然病程中并不是一个不常见的并发症, 在肝硬化进展阶段更是经常发生. 主要是指在门静脉主干及其肝内门静脉分支形成血栓. 文献报道[1-3], 肝硬化患者PVT的发病率为0.6%-26.0%. 肝硬化PVT患者起病隐匿或症状无特异性. 目前, 研究认为PVT可能会进行性升高门静脉压力, 减少流入肝脏血液, 因此加重肝功能不全和门静脉高压症的严重程度, 从而增加患者食管静脉曲张破裂出血、肝性脑病、肝肾综合征等一系列严重并发症的发生率, 威胁生命. 目前对于肝硬化PVT的治疗没有指南或共识意见[4-6], 因此, 确定肝硬化患者发生PVT的危险因素具有重要的临床意义. 本文对肝硬化患者PVT形成的危险因素进行Meta分析, 希望筛选出可能预测PVT的因素, 进而能早期进行干预.

1 材料和方法

1.1 材料 文献检索: 计算机检索PubMed、CNKI、万方等数据库, 检索时间截止2015-08, 并追溯最终符合标准研究的参考文献. 中文检索词包括: “肝硬化”、“门静脉血栓”、“危险因素”等; 英文检索词包括: “liver cirrhosis”、“portal vein thrombosis”、“risk factor”等. 最后, 为提高文献的查全率, 查阅所有入选文献所引用的参考文献.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)研究对象: 经影像学或病理确诊为肝硬化, 病例组为肝硬化PVT的患者, 对照组为未形成血栓的患者; (2)危险因素: 主要包括血小板计数(blood platelet, PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝

血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体、门静脉主干直径、门静脉血流速度、脾脏厚度等; (3)研究类型: 纳入旨在探讨肝硬化PVT危险因素的病例对照研究, 前瞻性或回顾性均可; (4)文献均提供可以换算成合并加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)的原始数据; (5)文献语种仅限于中文或英文; (6)文献所涉及的危险因素种类相对齐全.

1.2.2 排除标准: 有以下1条者则纳入排除范围: (1)个案报道; (2)动物实验; (3)肝癌或其他恶性肿瘤; 布-加综合征; 非肝病继发的门静脉血栓; 胆汁淤积性肝病; 胰腺炎; 肝移植; 脾脏切除; TIPS术; 内镜下治疗; 使用抗凝或抗血小板药物; (4)对未给出均数及标准差的文献, 予以排除; (5)对文献质量太差、重复报告或无法利用数据的文献予以排除.

1.2.3 文献筛选及资料提取: 根据纳入排除标准, 对文献进行纳入排除, 对原始数据的收集也进行多次核对. 最终纳入9篇相关文献[7-15].

1.2.4 文献质量评价: 按照NOS(Newcastle-Ottawa Scale)量表对每篇纳入文献进行质量评价. 评价内容主要包括研究对象的选择、组间可比性及暴露因素测量等3大项目, 评价采用星级系统量化原则, 满分为9颗星, 即9分[16]. 文献质量评价结果如表1所示.

统计学处理 遵循Meta分析步骤, 在完成文献检索、数据提取后, 利用Review Manager 5.0软件对数据进行统计学分析, 逐一对每个可疑危险因素相关的纳入文献进行异质性检验: 不同文献之间的异质性通过检查结果的P、I^2来确定, 如果异质性检验结果为P>0.10, 且I^2<50%, 认为多个研究同质, 采用固定效应模型计算合并统计量; 若P≤0.10, 且I^2>50%认为多个研究异质, 进一步寻找异质性的原因, 采取剔除导致异质性的文献等方法去除文献异质性, 若仍然无法消除异质性, 则采用随机效应模型计算合并统计量. 合并效应量选用合并比值比(odds ratio, OR)或WMD及其95%CI. 合并效应量的检验根据Z检验得到统计量P, 若P≤0.05, 多个研究的合并效应量有统计学意义; 若P>0.05, 多个研究的合并效应量没有统计学意义.

2 结果

2.1 入选文献的描述 通过检索策略, 根据制定的纳入和排除标准, 最终有9篇相关文献纳入, 其中中文6篇, 英文3篇, 均为病例对照研究的全文. 纳入研究的基线资料如表1, 这9项研究共包括1105例患者, 其中血栓组269例(男197例, 女72例), 对照组836例(男620例, 女216例). 血栓组与非血栓组患者性别比例差异无统计学意义(OR = 0.94, 95%CI: 0.68-1.28). 研究报道了两组患者年龄的均值及标准差, 各研究之间不存在统计学异质性(P = 0.93, I^2 = 0%), 故采用固定效应模型. 分析显示, 血栓组与非血栓组患者年龄差异无统计学意义(WMD = -0.65, 95%CI: -2.12-0.8287). 纳入研究发表时间为2008-2015年. 采用NOS量表对纳入文献进行质量评价显示所有研究的最终得分均在6分及以上, 文献质量整体较好.

2.2 Meta分析结果 D-二聚体、门静脉直径、门静脉血流速度、脾脏厚度为肝硬化患者PVT的危险因素, 其中D-二聚体(WMD = 0.34, 95%CI: 0.21-0.46, Z = 5.18, P<0.00001)、门静脉直径(WMD = 1.67, 95%CI: 1.36-1.97, Z = 10.78, P<0.00001)、脾脏厚度(WMD = 8.57, 95%CI: 4.14-12.99, Z = 3.79, P = 0.0001)菱形位于垂直线的右侧, 表明血栓组D-二聚体、门静脉直径、脾脏厚度均高于非血栓组; 门静脉血流速度[WMD = -2.32, 95%CI: -3.63-(-1.01), Z = 3.47, P = 0.0005]菱形位于垂直线的左侧, 表明血栓组门静脉血流速度低于非血栓组. PLT、PT、APTT、FIB菱形与垂直线相交, 表明与肝硬化患者PVT关系不显著. Meta分析结果如图1.

2.3 中南大学湘雅二医院14例肝硬化合并PVT患者情况 中南大学湘雅二医院肝硬化合并PVT患者不少, 但多继发于内镜下手术、脾栓塞、脾切除及肝移植术, 从2012-01/2015-09符合纳入及排除标准的患者仅14例(表2). 从表中可以看出, 14例患者D-二聚体、门静脉内径、脾脏厚度的中位数均高于正常值; PLT、AT3的中位数低于正常值; 而PT、INR、APTT、TT、FIB、FDP的中位数均为正常.

3 讨论

肝硬化PVT形成是肝硬化的一种严重并发症. 1868年Balfour和Stewart报道了首例肝硬化

相关报道
张莉等在研究中指出肝硬化并发PVT与患者的D-二聚体、门静脉宽度、门静脉血流速度密切相关, 临床上应常规检查这些指标, 以提高肝硬化PVT患者早期诊断率, 并进行早期治疗, 从而延长肝硬化PVT患者的生存期.

创新盘点

本文应用Meta分析的方法，对有关肝硬化患者PVT危险因素的文献进行了综合分析，为临床的早诊早治提供科学依据. 同时，文献报道，各种内镜下治疗、介入及外科手术都是PVT的高危因素，本文排除了此类患者，真正反应了肝硬化患者自然病程中并发PVT的危险因素.

表 1　纳入文献中病例的基本特征(基线资料)及NOS量表质量评价得分

研究作者	年龄		性别(男/女, *n*)		病例数	NOS得分	PLT($\times 10^9$/L)		PT(s)		APTT(s)		FIB(g/L)		D-二聚体(mg/L)		门静脉直径(mm)		门静脉血流速(cm/s)		脾脏厚度(mm)	
	血栓组	对照组	血栓组	对照组			血栓组	对照组	血栓组	对照组	血栓组	对照组	血栓组	对照组	血栓组	对照组	血栓组	对照组	血栓组	对照组	血栓组	对照组
李雅萍[7]	56.7±	55.8±	17/4	18/5	44	7	NA	NA	12.67±	12.46±	31.93±	31.63±	2.17±	2.23±	2.29±	0.69±	14.99±	12.93±	13.29±	15.23±	58.97±	53.76±
2015	11.2	10.7							1.02	0.97	3.46	3.38	0.30	0.33	1.17[a]	0.53	1.27[a]	1.33	1.39[a]	1.46	5.37[a]	5.19
Abdel-	59.5±	60.4±	12/5	55/23	95	9	61.1±	99.4±	12.3±	13.4±	36.4±	34.8±	2.80±	2.95±	6.00±	5.00±	13.5±	11.4±	11.6±	17.9±	63.2±	42.8±
Razik等[8]	10.7	11.2					15.3[a]	23.5	2.2	2.9	6.3	8.5	0.29	0.31	2.00	3.00	2.2[a]	1.9	4.3[a]	4.5	10.1[a]	5.5
2015																						
张莉等[9]	52.3±	54.4±	39/16	178/61	294	7	82.55±	99.66±	12.57±	12.78±	33.76±	33.36±	2.88±	2.82±	1.00±	0.77±	15.11±	13.40±	13.51±	15.16±	59.35±	54.64±
2014	10.8	12.0					23.04[a]	20.23	1.09	1.04	3.00	2.27	0.43	0.30	0.22[a]	0.15	1.32[a]	1.43	1.51[a]	1.60	5.45[a]	5.92
Chen等[10]	65.0±	64.4 ±	26/14	94/28	162	9	59.1±	94.2±	13.7±	14.4±	34.7±	37.8±	2.9±	3.1±	0.57±	0.51±	12.5±	11.7±	17.3±	17.8±	54.9±	46.9±
2014	13.3	14.2					21.4[a]	59.1	2.0	3.1	7.1	11.4	3.1	3.7	0.4	0.6	2.3[a]	1.9	6.2	4.8	11.2[a]	6.6
田颖等[11]	57.7±	55.9±	28/9	78/22	137	6	71.62±	72.25±	16.01±	15.60±	36.00±	34.00±	16.91±	18.26±	1.15±	0.63±	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2012	11.0	11.9					41.14	42.66	3.21	3.29	11.90	7.69	8.82	9.07	0.61[a]	0.46						
Zhang	58.09±	58.76±	25/6	60/25	116	8	85.39±	80.21±	16.10±	16.51±	35.81±	35.88±	1.70±	1.80±	0.99±	0.62±	NA	NA	NA	NA	NA	NA
等[12]2010	10.46	11.02					48.67	51.78	2.90	9.60	12.16	17.47	0.87	0.92	0.36[a]	0.34						
杨宁等[13]	59.12±	59.25±	18/8	39/22	87	6	71.46±	72.93±	15.97±	15.65±	34.83±	34.37±	1.59±	1.78±	0.97±	0.61±	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2009	11.39	11.76					36.77	43.78	2.33	2.81	6.29	7.41	0.65	0.80	0.53[a]	0.40						
郑盛等[14]	56.2±	58.1±	12/7	45/16	80	7	84.2±	31.4±	16.5±	15.8±	36.5±	37.4±	2.5±	2.1±	1.1±	0.7±	18.2±	16.2±	NA	NA	52.6±	46.5±
2009	5.6	9.6					50.7[a]	16.3	2.2	2.1	6.4	8.2	1.4[a]	1.2	0.4[a]	0.3	3.4[a]	3.2			9.8[a]	8.5
张冬磊	56.7±	57.2±	20/3	53/14	90	7	84.04±	74.79±	16.54±	15.87±	35.61±	34.99±	1.44±	1.81±	0.97±	0.66±	NA	NA	NA	NA	NA	NA
等[15]2008	10.0	11.3					49.56	46.78	2.24	3.13	6.36	8.22	0.55	0.87	0.39[a]	0.36						

[a]$P<0.05$ *vs* 对照组. NA: 未描述. PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原.

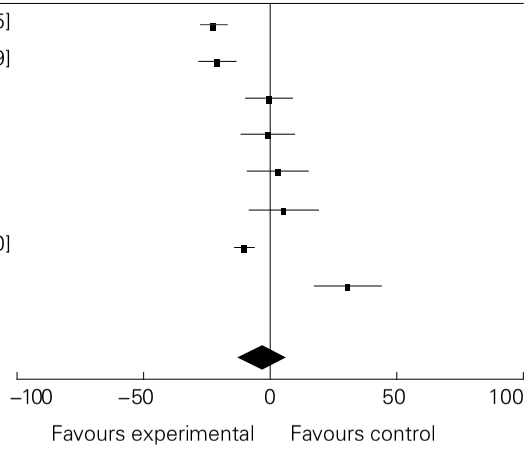
PVT形成, 患者表现为脾大、腹水和食道静脉曲张等严重并发症. PVT形成后将严重影响肝脏血流, 进一步提高门静脉压力, 并增加上消化道出血及肠梗死的风险, 对患者的预后及生存质量有明显的影响[17-20]. 肝硬化急性PVT常有腹痛症状, 尤其是合并肠系膜上静脉受累时. 严重者导致肠缺血, 甚至危及生命的肠梗死. 但肝硬化患者很少发生急性PVT, 其PVT的发生和进展多是一个渐进和缓慢的过程, 从而有侧枝循环建立, 并形成海绵状血管瘤. 因此常常没有腹痛等临床症状, 容易漏诊, 大部分患者都是影像学偶然发现. 当肝硬化患者出现不能解释的肝功能恶化、胃肠道出血以及顽固性腹水等失代偿期表现时, 应考虑是否合并PVT形成, 并进行进一步检查. 近年来随着临床医师对肝硬化PVT的认识逐渐加深, 以及影像学技术的发展, PVT的检出率也在升高. 然而, 对本病的病因及治疗没有大规模的前瞻性研究或共识意见. 因此

A

Study or Subgroup	PVT(Experimental) Mean	SD	Total	no–PVT(Control) Mean	SD	Total	Weight(%)	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Abdel–Razika等[8]2015	61.1	15.3	17	99.4	23.5	78	13.8	−38.30[−47.25, −29.35]
Chen等[10]2014	59.1	21.4	40	94.2	59.1	122	13.3	−35.10[−47.51, −22.69]
田颖等[11]2012	71.62	41.14	37	72.25	42.66	100	12.7	−0.63[−16.30, 15.04]
杨宁等[13]2009	71.46	36.77	26	72.93	43.78	61	12.2	−1.47[−19.37, 16.43]
Zhang等[12]2010	85.39	48.67	31	80.21	51.78	85	11.7	5.18[−15.18, 25.54]
张冬磊等[15]2008	84.04	49.56	23	74.79	46.78	67	11.1	9.25[−13.90, 32.40]
张莉等[9]2014	82.55	23.04	55	99.66	20.23	239	14.1	−17.11[−23.72, −10.50]
郑盛等[14]2009	84.2	50.7	19	31.4	16.3	61	11.1	52.80[29.64, 75.96]
Total(95%CI)			248			813	100.0	−5.12[−21.21, 10.96]

Heterogeneity: χ^2 = 466.93; χ^2 = 81.30, df = 7(P<0.00001); I^2 = 91%

Test for overall effect: Z = 0.62(P = 0.53)

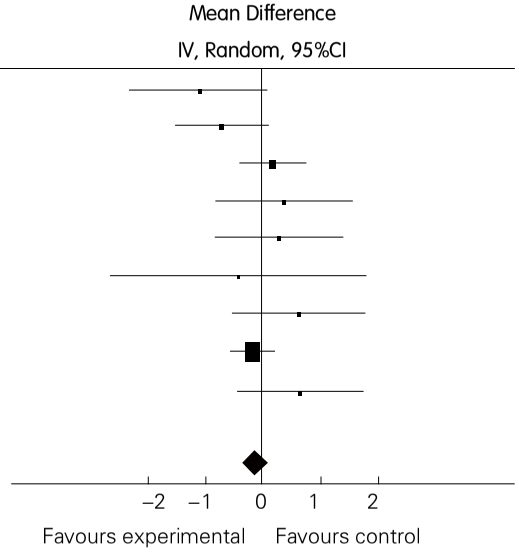


B

Study or Subgroup	PVT(Experimental) Mean	SD	Total	no–PVT(Control) Mean	SD	Total	Weight(%)	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Abdel–Razika等[8]2015	12.3	2.2	17	13.4	2.9	78	3.7	−1.10[−2.33, 0.13]
Chen等[10]2014	13.7	2	40	14.4	3.1	122	8.0	−0.70[−1.53, 0.13]
李雅萍[7]2015	12.67	1.02	21	12.46	0.97	23	15.9	0.21[−0.38, 0.80]
田颖等[11]2012	16.01	3.21	37	15.6	3.29	100	3.7	0.41[−0.81, 1.63]
杨宁等[13]2009	15.97	2.33	26	15.65	2.81	61	4.3	0.32[−0.82, 1.46]
Zhang等[12]2010	16.1	2.9	31	16.51	9.6	85	1.1	−0.41[−2.69, 1.87]
张冬磊等[15]2008	16.54	2.24	23	15.87	3.13	67	3.9	0.67[−0.51, 1.85]
张莉等[9]2014	12.57	1.09	55	12.78	1.04	239	55.0	−0.21[−0.53, 0.11]
郑盛等[14]2009	16.5	2.2	19	15.8	2.1	61	4.4	0.70[−0.42, 1.82]
Total(95%CI)			269			836	100.0	−0.10[−0.33, 0.14]

Heterogeneity: χ^2 = 10.94, df = 8(P = 0.21); I^2 = 27%

Test for overall effect: Z = 0.81(P = 0.42)



应用要点 本研究结果表明, D-二聚体、门静脉宽度、门静脉血流速度、脾脏厚度是肝硬化PVT形成的危险因素. 临床中对肝硬化患者应注重以上指标, 定期随访, 早期发现PTV形成, 并进行早期治疗, 改善患者的预后.

名词解释

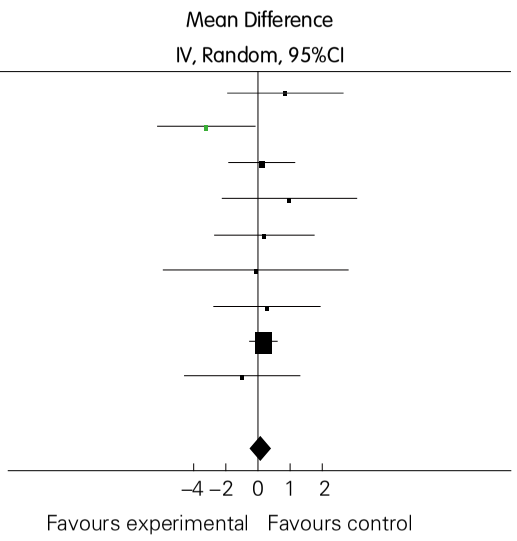
门静脉血栓(PVT): 导致门静脉血栓的病因很多, 本文重点讨论肝硬化患者自然病程中并发的门静脉血栓, 主要是指在门静脉主干及其肝内门静脉分支形成血栓.

C

Study or Subgroup	PVT(Experimental) Mean	SD	Total	no–PVT(Control) Mean	SD	Total	Weight(%)	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Abdel–Razika等[8]2015	36.4	6.3	17	34.8	8.5	78	3.6	1.60[−1.94, 5.14]
Chen等[10]2014	34.7	7.1	40	37.8	11.4	122	5.1	−3.10[−6.09, −0.11]
李雅萍[7]2015	31.93	3.46	21	31.63	3.38	23	11.0	0.30[−1.72, 2.32]
田颖等[11]2012	36	11.9	37	34	7.69	100	2.7	2.00[−2.12, 6.12]
杨宁等[13]2009	34.83	6.29	26	34.37	7.41	61	4.9	0.46[−2.59, 3.51]
Zhang等[12]2010	35.81	12.16	31	35.88	17.47	85	1.4	−0.07[−5.74, 5.60]
张冬磊等[15]2008	35.61	6.36	23	34.99	8.22	67	4.3	0.62[−2.64, 3.88]
张莉等[9]2014	33.76	3	55	33.36	2.27	239	63.5	0.40[−0.44, 1.24]
郑盛等[14]2009	36.5	6.4	19	37.4	8.2	61	3.6	−0.90[−4.44, 2.64]
Total(95%CI)			269			836	100.0	0.26[−0.42, 0.93]

Heterogeneity: χ^2 = 6.69, df = 8(P = 0.57); I^2 = 0%

Test for overall effect: Z = 0.75(P = 0.45)

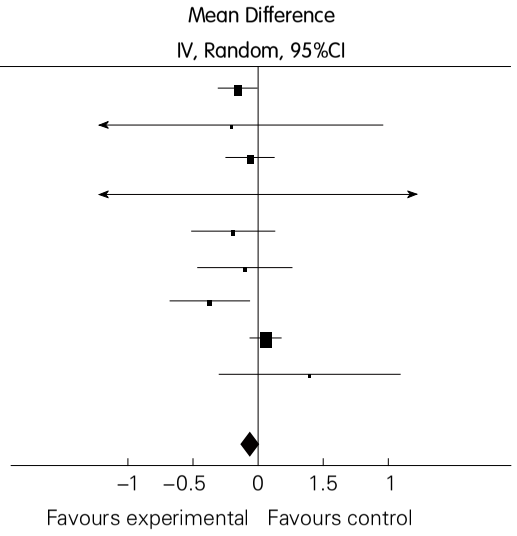


D

Study or Subgroup	PVT(Experimental) Mean	SD	Total	no–PVT(Control) Mean	SD	Total	Weight(%)	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Abdel–Razika等[8]2015	2.8	0.29	17	2.95	0.31	78	24.6	−0.15[−0.30, 0.00]
Chen等[10]2014	2.9	3.1	40	3.1	3.7	122	0.4	−0.20[−1.36, 0.96]
李雅萍[7]2015	2.17	0.3	21	2.23	0.33	23	16.8	−0.06[−0.25, 0.13]
田颖等[11]2012	16.91	8.82	37	18.26	9.07	100	0.1	−1.35[−4.70, 2.00]
杨宁等[13]2009	1.59	0.65	26	1.78	0.8	61	5.7	−0.19[−0.51, 0.13]
Zhang等[12]2010	1.7	0.87	31	1.8	0.92	85	4.4	−0.10[−0.46, 0.26]
张冬磊等[15]2008	1.44	0.55	23	1.81	0.87	67	6.2	−0.37[−0.68, −0.06]
张莉等[9]2014	2.88	0.43	55	2.82	0.3	239	40.6	0.06[−0.06, 0.18]
郑盛等[14]2009	2.5	1.4	19	2.1	1.2	61	1.2	0.40[−0.30, 1.10]
Total(95%CI)			269			836	100.0	−0.06[−0.13, 0.02]

Heterogeneity: χ^2 = 12.06, df = 8(P = 0.15); I^2 = 34%

Test for overall effect: Z = 1.48(P = 0.14)



E

Study or Subgroup	PVT(Experimental) Mean	SD	Total	no-PVT(Control) Mean	SD	Total	Weight(%)	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Abdel-Razika等[8]2015	0.6	0.2	17	0.5	0.3	78	13.4	0.10[-0.02, 0.22]
Chen等[10]2014	0.57	0.4	40	0.51	0.6	122	12.1	0.06[-0.10, 0.22]
李雅萍[7]2015	2.29	1.17	21	0.69	0.53	23	4.0	1.60[1.05, 2.15]
田颖等[11]2012	1.15	0.61	37	0.63	0.46	100	10.5	0.52[0.30, 0.74]
杨宁等[13]2009	0.97	0.53	26	0.61	0.4	61	10.2	0.36[0.13, 0.59]
Zhang等[12]2010	0.99	0.36	31	0.62	0.34	85	12.6	0.37[0.22, 0.52]
张冬磊等[15]2008	0.97	0.39	23	0.66	0.36	67	11.5	0.23[0.17, 0.29]
张莉等[9]2014	1	0.22	55	0.77	0.15	239	14.6	0.23[0.17, 0.29]
郑盛等[14]2009	1.1	0.4	19	0.7	0.3	61	11.1	0.40[0.21, 0.59]
Total(95%CI)			269			836	100.0	0.34[0.21, 0.46]

Heterogeneity: $\chi^2 = 0.03$; $\chi^2 = 47.75$, df = 8($P<0.00001$); $I^2 = 83\%$

Test for overall effect: $Z = 5.18$($P<0.00001$)

Mean Difference IV, Random, 95%CI

−2 −1 0 1 2

Favours experimental Favours control

F

Study or Subgroup	PVT(Experimental) Mean	SD	Total	no-PVT(Control) Mean	SD	Total	Weight(%)	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Abdel-Razika等[8]2015	13.5	2.2	17	11.4	1.9	78	7.2	2.10[0.97, 3.23]
Chen等[10]2014	12.5	2.3	40	11.7	1.9	122	14.8	0.80[0.01, 1.59]
李雅萍[7]2015	14.99	1.27	21	12.93	1.33	23	15.5	2.06[1.29, 2.83]
张莉等[9]2014	15.11	1.32	55	13.4	1.43	239	59.4	1.71[1.32, 2.10]
郑盛等[14]2009	18.2	3.4	19	16.2	3.2	61	3.1	2.00[0.27, 3.73]
Total(95%CI)			152			523	100.0	1.67[1.36, 1.97]

Heterogeneity: $\chi^2 = 6.40$, df = 4($P = 0.17$); $I^2 = 38\%$

Test for overall effect: $Z = 10.78$($P<0.00001$)

Mean Difference IV, Random, 95%CI

−2 −1 0 1 2

Favours experimental Favours control

G

Study or Subgroup	PVT(Experimental) Mean	SD	Total	no-PVT(Control) Mean	SD	Total	Weight(%)	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Abdel-Razika等[8]2015	11.6	4.3	17	17.9	4.5	78	17.1	−6.30[−8.57, −4.03]
Chen等[10]2014	17.3	6.2	40	17.8	4.8	122	18.5	−0.50[−2.60, 1.60]
李雅萍[7]2015	13.29	1.39	21	15.23	1.46	23	30.7	−1.94[−2.78, −1.10]
张莉等[9]2014	13.51	1.51	55	15.16	1.6	239	33.7	−1.65[−2.10, −1.20]
Total(95%CI)			133			462	100.0	−2.32[−3.63, −1.01]

Heterogeneity: $\chi^2 = 1.28$; $\chi^2 = 17.04$, df = 3($P = 0.0007$); $I^2 = 82\%$

Test for overall effect: $Z = 3.47$($P = 0.0005$)

Mean Difference IV, Random, 95%CI

−10 −5 0 5 10

Favours experimental Favours control

同行评价

本文通过对9篇高质量的肝硬化PVT危险因素的文章进行检索及数据提取, 对肝硬化患者PVT形成的危险因素进行Meta分析, 方法严谨, 结论可靠, 有一定的临床价值.

H

Study or Subgroup	PVT(Experimental) Mean	SD	Total	no–PVT(Control) Mean	SD	Total	Weight(%)	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Abdel–Razika等[8]2015	63.2	10.1	17	42.8	5.5	78	18.1	20.40[15.45, 25.35]
Chen等[10]2014	54.9	11.2	40	46.9	6.6	122	20.1	8.00[4.34, 11.66]
李雅萍[7]2015	58.97	5.37	21	53.76	5.19	23	20.9	5.21[2.08, 8.34]
张莉等[9]2014	59.35	5.45	55	54.64	5.92	239	22.7	4.71[3.09, 6.33]
郑盛等[14]2009	52.6	9.8	19	46.5	8.5	61	18.2	6.10[1.20, 11.00]
Total(95%CI)			152				100.0	8.57[4.14, 12.99]

Heterogeneity: χ^2 = 21.83; χ^2 = 36.10, df = 4(P<0.00001); I^2 = 89%
Test for overall effect: Z = 3.79(P = 0.0001)

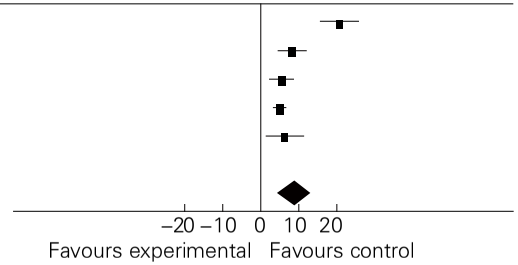


图 1 肝硬化门静脉血栓组与非血栓组不同指标比较的森林图. A: PLT比较的森林图; B: PT比较的森林图; C: APTT比较的森林图; D: FIB比较的森林图; E: D–二聚体比较的森林图; F: 门静脉直径比较的森林图; G: 门静脉血流速度比较的森林图; H: 脾脏厚度比较的森林图. PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原.

寻找肝硬化PVT形成的危险因素, 有助于早期发现, 早期干预, 从而提高患者的生活质量, 延长患者的生存期.

目前的研究认为, 肝硬化患者具有多种PVT形成的危险因素, 包括血流动力学改变, 血液的高凝状态, 内毒素血症等. 此外, 较多文献报道, 肝硬化PVT既往史中的风险因素包括门静脉高压症的并发症及其为并发症所进行的手术(如既往静脉曲张出血, 内镜下治疗, 各种分流和断流手术). 肝细胞癌的存在(无大血管浸润)似乎是非肿瘤性PVT的一个危险因素. 为避免上述情况的影响, 本Meta分析确定排除标准时包括了上述情况, 因此符合纳入排除标准的文献数相对较少. 本Meta分析结果显示, 血栓组与非血栓组相比, D-二聚体、门静脉直径、门静脉血流速度、脾脏厚度等方面的差异具有统计学意义, 而不同组患者的性别、年龄、PLT、PT、APTT、FIB等方面无明显差异.

3.1 PLT 很多学者认为[21]术后PVT与PLT增加相关. 不可否认的是, 脾切除术后患者的PLT较术前出现明显的升高, 大约在术后2 wk左右达到高峰, 随后又逐渐恢复正常[22]. 然而, 本文研究的是非手术患者, 其PLT多低于正常. 合并效应量显示2组PLT差异无统计学意义.

3.2 PT、APTT、FIB PT、APTT、FIB的变化与肝功能不全有关, 目前没有研究报告其与肝硬化患者PVT的形成存在明确相关性[23,24].

3.3 D-二聚体 D-二聚体是纤维蛋白溶解过程中产生的, 是纤维蛋白单体经活化因子X交联后, 经纤溶酶水解后所产生的一种特异性降解产物. 其水平升高表明体内纤维蛋白血栓形成和继发纤溶发生. D-二聚体对深静脉血栓形成和肺栓塞具有较高的阴性预测值和灵敏度[25]. 目前, 在临床实践中, 他已被广泛地用于疑似静脉血栓栓塞的诊断. 有证据表明, D-二聚体阴性可以有效地排除深静脉血栓和肺栓塞[26,27].

肝硬化患者在未进行手术时, D-二聚体浓度的增加与PVT的高风险相关联, 这可能表明, D-二聚体应该是肝硬化诊断标志物. 近年来很多学者[28,29]发现肝硬化PVT患者血浆D-二聚体水平升高, D-二聚体是PVT形成的危险因素. 因其有较高的阴性预测值, 故推断D-二聚体水平较低的肝硬化患者PVT形成的可能性较小, 可用于中重度肝硬化患者排除PVT[30]. 但是考虑到肝硬化时肝脏清除D-二聚体的功能下降, DIC或者感染或者出血也能导致D-二聚体水平升高等因素, D-二聚体在

表 2　中南大学湘雅二医院14例肝硬化合并PVT患者资料

	PLT ($\times 10^9$/L)	PT (s)	INR	APTT (s)	AT3 (%)	TT (s)	FIB (g/L)	FDP (μg/mL)	D-二聚体 (μg/mL)	门静脉直径 (mm)	脾脏厚度 (mm)
1	167	16.2	1.42	30.2	63.3	16.4	2.42	15.7	4.85	15	52
2	195	14.6	1.14	46.9	96	15.6	4.6	43.25	11.55	NA	NA
3	31	14.5	1.27	33.7	89	18.3	1.68	6.5	1.88	15	70
4	57	18.1	1.51	33.3	NA	NA	1.51	NA	24.76	10	72
5	77	15.3	1.21	39.6	NA	NA	NA	NA	NA	12.9	42
6	159	14.9	1.17	42.7	90	15.4	3.15	3.3	1.31	14	32
7	74	16.1	1.29	52.2	43	18.1	2.44	16.8	5.88	10	45
8	86	17.7	1.46	52.6	NA	16.8	NA	NA	1.73	15.3	65
9	81	15.4	1.22	52.8	50	17	1.84	2.7	1.18	14	65
10	42	47.2	5.22	125.7	NA	22.1	0.77	NA	3.63	11	60
11	89	18.3	1.54	57.4	58	17.4	3.18	25.2	5.78	13	46
12	33	15.2	1.25	53.7	59.7	17.3	1.08	NA	1.35	NA	NA
12	70	15.2	1.2	40.7	87	16	2.64	9.3	3.39	15	43
14	22	19.4	1.65	44.9	58	16.8	1.47	5.1	1.79	13	64
中位数	75.5	15.8	1.28	45.9	61.5	16.9	2.13	9.3	3.39	13.5	56

NA: 未测. PVT: 门静脉血栓; PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; APTT: 活化部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原; FDP: 纤维蛋白(原)降解产物.

肝硬化患者中的特异性低于普通人群[31].

3.4 门静脉直径与门静脉血流速度　肝硬化患者失代偿期存在门脉高压, 门静脉系统向肝血流受阻, 血管直径变宽, 变化的先后次序为门静脉、脾静脉和肠系膜上静脉. 刘元水等[32]的研究表明, 肝硬化导致的门静脉高压与门静脉直径正相关. 朱为群等[33]的研究也表明门静脉直径与门静脉压有良好正相关, 门静脉直径是评价门脉高压的敏感指标. 门静脉直径增宽后, 门静脉血流迟缓、瘀滞、涡流形成, 血流缓慢后易形成血栓. 随着病情的进展, 门静脉阻力和侧支循环的增加, 门静脉血流速度较前降低, 有可能出现逆向血流. 门静脉高压导致门静脉血流动力学变化, 血流量有一个增多、瘀滞、减少到逆向的变化过程[34]. 血流动力学的变化使门静脉内膜受损, 胶原暴露, 启动凝血机制, 促进血栓形成. PVT形成后, 特别是血栓位于门静脉主干, 门静脉相对狭窄, 血流瘀滞导致门静脉压力进一步升高, 门静脉主干直径相应增宽, PVT易形成, 而PVT形成后又加重门静脉压力, 并形成恶性循环.

Zocco等[23]进行的一项前瞻性观察性研究中, 门静脉血流速度<15 cm/s的肝硬化患者PVT发生率比对照组高(OR = 44.9, 95%CI: 5.3-382.7, P<0.001), 因此认为门静脉血流速度降低是与PVT形成风险相关的唯一独立变量. Maruyama等[35]的研究也指出, 对于病毒性肝硬化, 侧支血管的发展减少了门静脉主干的血流速度, 是PVT发生的重要预测因素. 门静脉血流速度<15 cm/s被认为是PVT的独立危险因素. 然而, Chen等[10]的研究发现, 肝硬化无PVT和有PVT的两组患者中, 其门静脉血流速度均>15 cm/s, 两组的门静脉血流速度无明显统计学差异. 因此认为, 假如发生的唯一改变是门静脉血流速度, PVT可能不会发生.

3.5 脾脏厚度　脾脏肿大与门静脉高压症有关, 脾脏肿大越明显, 就越加剧门静脉高压症. 此外, 由于门静脉高压症加剧导致PVT进展过程中, 所得风险增加. 因此, 脾脏增厚可能有助于PVT的形成. 脾脏厚度反映门静脉高压状态, 有证据支持其与肝硬化患者PVT发生独立相关[36], 与本文研究结果一致.

本Meta分析共纳入符合标准的队列或病例对照研究9项. 所有纳入研究的NOS评分均≥6分, 文献质量较好. 中南大学湘雅二医院肝硬化合并PVT符合纳入及排除标准的患者仅14例, 14例患者D-二聚体、门静脉内径、脾脏厚度的中位数均高于正常值, 与Meta分析结果一致.

总之, D-二聚体、门静脉宽度、门静脉血

流速度、脾脏厚度是肝硬化PVT形成的危险因素, D-二聚体越高、门静脉直径越大, 门静脉血流速度越慢、脾脏厚度越厚, PVT形成的风险越高. 临床工作中, 当发现肝硬化患者D-二聚体增高、门静脉直径增大, 门静脉血流速度减慢、脾脏厚度增加时, 应告知患者定期随访的必要性, 可行腹部门脉血管彩超、腹部CT门脉血管成像或血管造影, 早期发现PTV形成, 并进行早期治疗, 改善患者的预后.

4 参考文献

1 Congly SE, Lee SS. Portal vein thrombosis: should anticoagulation be used? *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 306 [PMID: 23314804 DOI: 10.1007/s11894-012-0306-0]

2 Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5014-5020 [PMID: 23049208 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5014]

3 Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 1465-1476 [PMID: 22734713 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02839.x]

4 Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Menchise A, Martino R, Manguso F, Lanza AG, Lampasi F. Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1381-1385 [PMID: 23114742 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328357d5d4]

5 Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012; 94: 1145-1153 [PMID: 23128996 DOI: 10.1097/TP.0b013e31826e8e53]

6 Senzolo M. Liver: PVT in cirrhosis, not always an innocent bystander. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 11-13 [PMID: 25511529 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.218]

7 李雅萍. 血浆D-二聚体和蛋白S检测在肝硬化疾病门静脉血栓形成中的应用. 浙江临床医学 2015; 17: 1334-1335

8 Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 585-592 [PMID: 25769098 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000325]

9 张莉, 王龙, 杨根妹. 肝硬化门静脉血栓形成的相关危险因素分析. 中华消化杂志 2014; 34: 100-104

10 Chen H, Trilok G, Wang F, Qi X, Xiao J, Yang C. A single hospital study on portal vein thrombosis in cirrhotic patients - clinical characteristics & amp; risk factors. *Indian J Med Res* 2014; 139: 260-266 [PMID: 24718401]

11 田颖, 陈文明, 张冬磊, 杨宁. 肝硬化患者门静脉血栓形成的多因素分析. 中国医师进修杂志 2012; 35: 21-24

12 Zhang D, Hao J, Yang N. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 116-121 [PMID: 19686413 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05921.x]

13 杨宁, 张冬磊. 肝硬化门静脉血栓形成患者凝血和纤溶系统变化的临床研究. 中国医师进修杂志 2009; 32: 11-13

14 郑盛, 严晓会, 刘海, 王玉波. 肝硬化患者门静脉血栓形成危险因素的Logistic回归分析. 肝脏 2009; 14: 446-448

15 张冬磊, 杨宁. 肝硬化患者门静脉血栓形成的相关危险因素. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3106-3109

16 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 603-605 [PMID: 20652370 DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z]

17 D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612 [PMID: 12939586 DOI: 10.1053/jhep.2003.50385]

18 Girleanu I, Stanciu C, Cojocariu C, Boiculese L, Singeap AM, Trifan A. Natural course of nonmalignant partial portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 288-292 [PMID: 25253363 DOI: 10.4103/1319-3767.141687]

19 Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-374 [PMID: 19863496 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04182.x]

20 Qi X, Dai J, Yang M, Ren W, Jia J, Guo X. Association between Portal Vein Thrombosis and Survival in Non-Liver-Transplant Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 480842 [PMID: 25810714 DOI: 10.1155/2015/480842]

21 Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, Yamaguchi S, Uehara H, Hashimoto N, Tsutsumi N, Tomikawa M, Maehara Y. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *Ann Surg* 2010; 251: 76-83 [PMID: 19864937 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bdf8ad]

22 邹俊, 李学明, 陈海鸣. 门静脉高压症脾切除贲门周围血管离断术后门静脉血栓形成的相关因素分析. 实用医学杂志 2013; 29: 581-583

23 Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, Riccardi L, Lancellotti S, Santoliquido A, Flore R, Pompili M, Rapaccini GL, Tondi P, Gasbarrini GB, Landolfi R, Gasbarrini A. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009; 51: 682-689 [PMID: 19464747 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.013]

24 Rossetto V, Spiezia L, Senzolo M, Rodriguez K, Gavasso S, Woodhams B, Simioni P. Factor VIIa-antithrombin complexes in patients with non-neoplastic portal vein thrombosis with and without cirrhosis. *Int J Lab Hematol* 2013; 35:

101-105 [PMID: 22958499 DOI: 10.1111/ijlh.12003]
25 Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296-304 [PMID: 17155963 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x]
26 Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 821 [PMID: 15383452 DOI: 10.1136/bmj.38226.719803.EB]
27 van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-179 [PMID: 16403929 DOI: 10.1001/jama.295.2.172]
28 郭银燕. D-二聚体在诊断肝硬化门静脉血栓形成中的应用价值. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 304-305
29 Zhang DL, Hao JY, Yang N. Value of D-dimer and protein S for diagnosis of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Int Med Res* 2013; 41: 664-672 [PMID: 23637275 DOI: 10.1177/0300060513483413]
30 Fimognari FL, De Santis A, Piccheri C, Moscatelli R, Gigliotti F, Vestri A, Attili A, Violi F. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 238-243 [PMID: 16194685 DOI: 10.1016/j.lab.2005.06.003]
31 Li MX, Zhang XF, Liu ZW, Lv Y. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 512-519 [PMID: 24103282 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60081-8]
32 刘元水, 李荔, 于振海, 刘倩, 李志强, 王义国, 张钦. 门静脉高压患者门静脉压力与血流动力学的相关性研究. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 135-138
33 朱为群, 张辉, 尹炽标, 冼建中, 李玉娥, 邝伟明, 张舒眉. 肝硬化门静脉高压症患者门静脉最大血流速度、平均血流速度和门静脉直径与自由门静脉压力相关性的研究. 中华普通外科杂志 2003; 18: 54-55
34 Kawasaki T, Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Tamada T, Kimura T, Yamashita Y, Ono S, Uchino H. Analysis of hepatofugal flow in portal venous system using ultrasonic Doppler duplex system. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 937-941 [PMID: 2667338]
35 Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 568-574 [PMID: 23381015 DOI: 10.1038/ajg.2012.452]
36 Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2115-2119 [PMID: 16610067 DOI: 10.3748/wjg.v12.i13.2115]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.252

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 252-260
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

基于CNKI及可视化方法探讨痰湿体质与肥胖关系的研究热点及发展趋势

肖颖馥, 赵 玲, 张锦明, 曾慧妍

背景资料
近年来, 肥胖发病率逐年增高, 研究显示痰湿体质是肥胖亚型存在的内在因素, 痰湿体质与肥胖关系研究逐渐成为人们关注的热点. 但关于该领域的发展历史、研究热点及发展趋势的研究尚未见报道.

肖颖馥, 广州中医药大学 广东省广州市 510000

赵玲, 张锦明, 曾慧妍, 广东省中医院内分泌科 广东省广州市 510000

肖颖馥, 在读硕士, 主要从事内分泌及代谢性疾病的防治研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81503530.

作者贡献分布: 此课题由曾慧妍设计; 研究过程由肖颖馥、张锦明及曾慧妍操作完成; 研究使用分析工具由赵玲与曾慧妍提供; 数据分析由肖颖馥与曾慧妍完成; 本论文写作由肖颖馥与曾慧妍完成.

通讯作者: 曾慧妍, 副主任医师, 510000, 广东省广州市越秀区二沙岛大通路261号, 广东省中医院内分泌科.
13924011881@126.com
电话: 020-87351238-63522

收稿日期: 2016-11-07
修回日期: 2016-11-21
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-01-28

同行评议者
范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科; 汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科; 王道荣, 主任医师, 江苏省苏北人民医院胃肠外科; 王勇, 教授, 中国医科大学附属第四医院; 吴巧凤, 副研究员, 成都中医药大学针灸推拿学院

Visualization analysis of research hotspots and trends on relationship between obesity and phlegm-damp constitution

Ying-Fu Xiao, Ling Zhao, Jin-Ming Zhang, Hui-Yan Zeng

Ying-Fu Xiao, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province,China

Ling Zhao, Jin-Ming Zhang, Hui-Yan Zeng, Department of Endocrinology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 81503530.

Correspondence to: Hui-Yan Zeng, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 261 Datong Road, Ersha Island,Yuexiu District, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China. 13924011881@126.com

Received: 2016-11-07
Revised: 2016-11-21
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To analyze the current situation, trends, hotspots, and evolution on the research of the relationship between obesity and phlegm-damp constitution by using visualized methods on related papers.

METHODS

Based on the original data of CNKI articles, this study analyzed the papers related to obesity and phlegm-damp constitution. The Cite Space V was used to depict and compare authors, research institutions and keywords. Visualized methods in CNKI website were adopted to analyze citations. All results were described with visualized graphs.

RESULTS

A total of 40 researchers were identified to conduct obesity and phlegm-damp constitution research. There were three key research teams, in which Qi Wang, Ling-Ru Li, Ji Wang, Lu-Yu Zheng, and Ling-Ling Yang were key authors. The four main research institutions were Beijing University of Chinese Medicine, Guangzhou University of

Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, and Shandong University of Chinese Medicine. The four institutions account for 46.97% (62/132) of the total. The main research trends involved correlation study, constitution classification, clinical trials, and epigenetics. Constitution classification and gene expression were the main research hotspots in recent years.

CONCLUSION

By using visualized methods, this study analysed the current achievements, future trends, hotspots, and future research direction on the relationships between obesity and phlegm-damp constitution.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Obesity; Phlegm-damp constitution; CNKI; CiteSpace; Visualization

Xiao YF, Zhao L, Zhang JM, Zeng HY. Visualization analysis of research hotspots and trends on relationship between obesity and phlegm-damp constitution. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 252-260 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/252.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.252

摘要

目的

本文旨在对相关文献及研究进行可视化分析, 研究痰湿体质与肥胖关系的研究热点、进展及演化脉络.

方法

本研究以CNKI为来源数据库, 检索同时与痰湿体质及肥胖相关的文献, 运用Cite Space V进行作者、机构和关键词的共现分析和可视化表达. 同时应用新版KNS6.6计量可视化分析功能, 定量地分析文献特征.

结果

通过可视化分析, 研究发现痰湿体质与肥胖关系研究的主要研究人员40人和3个稳定的研究团队, 该研究领域的重要学者有王琦、李玲孺、王济、郑璐玉、杨玲玲等; 北京中医药大学为主要研究机构, 其次为广州中医药大学、中国中医科学院、山东中医药大学, 以上4家单位的总出现频次62次, 占总数(132次)的46.97%, 是痰湿体质与肥胖关系研究的主要阵地; 主要研究方向有肥胖痰湿体质相关性研究、体质分类、临床试验研究、表观遗传等. 近年来受到关注较多的研究热点是体质分类及基因表达.

结论

通过可视化分析痰湿体质与肥胖关系研究的相关文献, 可快速、直观的了解该领域的发展历史、主要研究方向、学科前沿热点演进过程, 并对该领域的发展趋势做出预测.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: **肥胖**; **痰湿体质**; CNKI; CiteSpace; **可视化**

核心提要: 本文借助CNKI平台检索相关的文献, 应用新版KNS6.6计量可视化分析功能, 定量地分析文献特征; 同时运用Cite Space V进行可视化表达. 通过分析, 发现痰湿体质与肥胖关系研究的主要研究人员、研究团队、研究方向及近年来的关注热点.

肖颖馥, 赵玲, 张锦明, 曾慧妍. 基于CNKI及可视化方法探讨痰湿体质与肥胖关系的研究热点及发展趋势. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 252-260 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/252.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.252

研发前沿

本研究旨在探析痰湿体质与肥胖关系研究领域的知识基础来源和研究热点, 为今后深入开展相关问题研究奠定基础.

0 引言

随着经济的发展, 人们生活水平的提高及生活方式的改变, 肥胖发病率逐年增高, 研究[1-3]显示肥胖是高血压病、糖尿病、冠心病、痛风等的危险因素, 痰湿体质是肥胖亚型存在的内在因素, 影响胰岛素抵抗程度的独立因素[4]. 痰湿体质与肥胖关系研究逐渐成为人们关注的热点. 痰湿体质是肥胖人群中的主要体质. 现代学者[5]通过大样本的临床流行病学调查发现肥胖与痰湿体质密切相关; 近代的临床研究[6,7]也表明, 肥胖人常见的各种病理表现特征和表现类型, 大多以痰湿型体质为病理基础. 与其他体质相比, 其更具炎症紊乱及过敏的倾向[8,9]. 肥胖与痰湿体质之间关系研究日益增多, 但关于该领域的发展历史、研究热点及发展趋势的研究尚未见报道. 本研究拟通过可视化分析软件Cite Space V及CNKI网站中新版KNS6.6计量可视化分析功能对1985-01-01/2016-10-01之间肥胖和痰湿体质关系的文献进行系统的可视化分析, 探析痰湿体质与肥胖研究领域的知识基础来源和研究热

相关报道
研究显示, 痰湿体质是肥胖人群中的主要体质. 现代学者通过大样本的临床流行病学调查发现肥胖与痰湿体质密切相关; 近代的临床研究也表明, 肥胖人常见的各种病理表现特征和表现类型, 大多以痰湿型体质为病理基础.

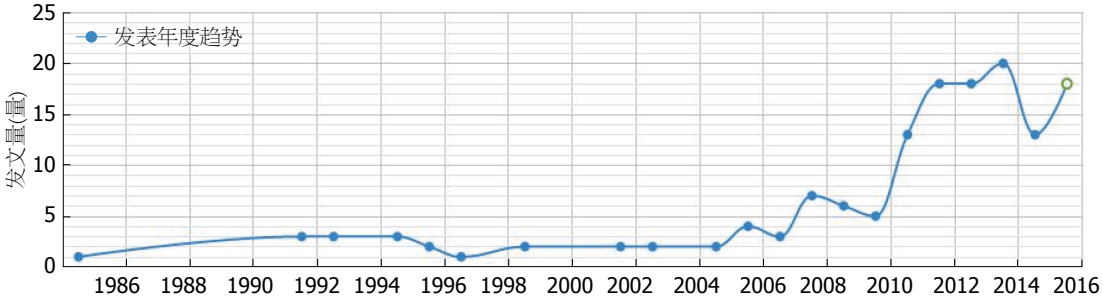


图 1　痰湿体质与肥胖关系研究领域的相关文献发表时间分布图.

点, 为今后深入开展相关问题研究奠定基础.

1 材料和方法

1.1 材料 本文以CNKI为数据源进行检索, 检索策略: 主题词为“肥胖”并且“痰湿体质”, 搜索从1985-01-01/2016-10-01之间的相关文献, 再经人工分析文献内容, 剔除重复文献、会议通知、科普宣传、人物专访等1篇, 共检索到文献 144篇. 本文的分析对象为这144篇文献的数据信息, 包括题名、时间、作者、关键词、基金、机构、及参考文献等信息.

1.2 方法 本文先应用Cite SpaceV软件进行肥胖与痰湿体质的研究力量、热点、基础及前沿分析. 将最终纳入的144篇文献以Refworks的格式导出, 包含题名、作者、关键词、研究机构、发表年份、期刊等, 运用Cite Space V对文献数据进行读入和分析, 选用系统top N方法, 分三次设置节点类型对已有数据进行可视化, 节点类型分别选择关键词(Key word)、作者(Author) 、机构(Institution) .

由于CNKI导出的文献数据不包含引文信息, 因此, 本文进一步应用CNKI网站中的新版KNS6.6计量可视化分析功能对检索所得文献进行引文、发展趋势等分析.

2 结果

2.1 各年份文献发表数量 与时间相关的文献总数量反映该学科的发展水平. 从1985-01-01/2016-10-01之间的发文量逐年增长, 表明关于肥胖和痰湿体质及其关系的研究的热度和受重视程度不断上升, 2010-2012年间发文量明显增加, 为一转折点, 其后研究热点一直持续至今, 发文量保持较高水平(图1).

1985-2007年22年期间, 年发文量均未超过5篇, 年均发文量1.4篇, 1985年发文量为1篇, 1986-1990无文献发表, 说明该事件段关注该研究学者尚不多; 2008-2010年3年间发文量18篇, 年平均发文量6篇, 说明该时间段关注学者逐渐增多; 2011-2012年2年期间, 发文量36篇, 年发文量进入了一个快速增长时期, 年均发文量18篇. 从1985年的年发文量的1篇, 增长到2012年的年发文量18篇, 年平均发文1.4篇增长到12篇, 说明该时期肥胖与痰湿关系的研究受到了更多的关注; 2013-2016年3年间保持较高的发文量, 共69篇, 年平均发文23篇, 其中 2014年发文量最高, 共20篇文献.

2.2 肥胖与痰湿体质关系的研究主体分析

2.2.1 发文作者分析: 痰湿体质与肥胖关系研究的不断发展, 与该学科学者们的努力和推动密切相关. Cite Space V软件绘制的主流学术群体知识图谱, 能直观地展示肥胖与痰湿体质研究代表人物; 对研究作者进行共现分析, 可形成大小不同的多个自然聚类, 展示主流学术群体. 如表1所示, 国内作者如王琦、王济、李玲孺、郑璐玉、杨玲玲是高频发文作者, 对肥胖与痰湿体质关系进行了一系列深入研究. 如图2-4所示, 通过聚类分析, 形成3个大小不同的多个自然聚类, 表示该领域有多个研究团队, 学术团体1, 以王琦为代表, 研究方向为痰湿体质肥胖人群与代谢综合征、糖尿病、冠心病、肿瘤的相关性及基因表达的研究; 学术团体2, 以魏德源为代表, 研究方向为痰湿体质肥胖患者的干预治疗; 学术团体3, 以娄彦梅为代表, 研究方向为痰湿体质肥胖人群与高血压的关系; 核心作者主要集中在3个自然聚类中; 同时聚类知识图谱显示各团队内合作比较多, 但不同团队间合作较少.

2.2.2 研究机构分析: 对纳入研究的研究单位进行整理, 发文机构是某大学二级院所及附属医院的, 统一归类为某大学; 医院内也不再划分详细科室, 同一机构不同名称(曾用名称)统一为现用名称, 表2列举发文量≥3的研究机构.

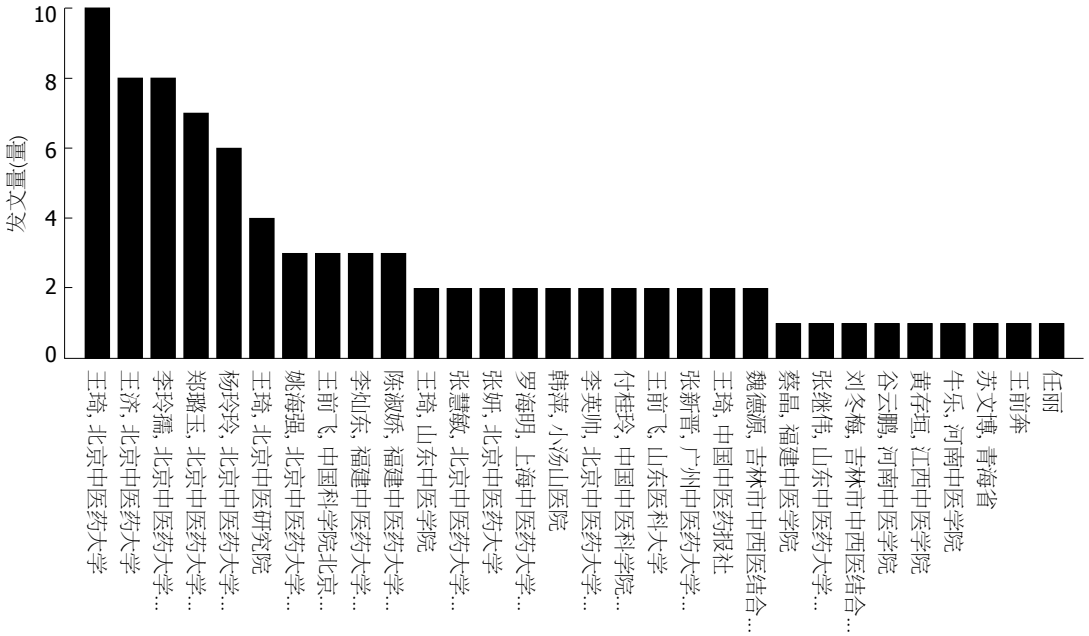


图 2　痰湿体质与肥胖关系研究领域的发文量排名前30的作者分布图.

创新盘点

本文首次将Cite Space V软件及KNS6.6计量可视化分析功能应用于肥胖与痰湿体质关系研究领域, 对CNKI数据库中近32年相关文献信息进行了可视化分析.

表 1　痰湿体质与肥胖关系研究领域的作者发文量统计表 (频数≥3)

序号	作者	频数
1	王琦	19
2	李玲孺	8
3	王济	7
4	郑璐玉	7
5	杨玲玲	6
6	刘艳骄	6
7	王前飞	5
8	李英帅	3
9	姚海强	3
10	李灿东	3
11	陈淑娇	3
12	魏德源	3



图 3　痰湿体质与肥胖关系研究领域的作者聚类视图.

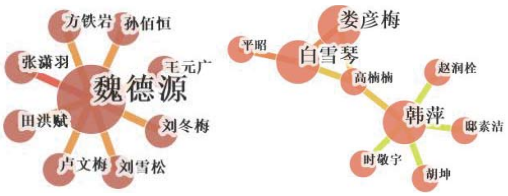


图 4　痰湿体质与肥胖关系研究领域的作者聚类视图.

利用Cite Space V软件绘制研究机构共现图谱(图5), 圆形节点代表研究机构, 节点大小与该机构发文量相关, 成正比关系, 各节点间的连线表示合作发表论文情况. 图谱显示, 北京中医药大学为主要研究机构, 其次为广州中医药大学、中国中医科学院、山东中医药大学. 图谱连线情况显示各研究机构相对独立, 各机构间合作较少. 图6显示, 北京中医药大学为最早研究该领域的机构, 目前仍为主要的研究团体, 山东中医药大学于2002年开始关注该领域, 发文量逐年增加, 广州中医药大学于2005年开始关注该领域的研究, 2013年至今研究发文量为第一. 图7的时区图谱显示, 80-90年代, 相关研究机构数量不多, 进入20世纪研究机构逐渐增多, 尤其是2009年后新增一大批新的研究机构, 如广州中医药大学、上海中医药大学、河南中医学院、黑龙江中医药大学等.

2.3 文献来源分布　对收录肥胖与痰湿体质关系研究的文献来源进行分析显示, 硕博士论文共计48篇, 期刊来源71篇, 核心期刊16篇. 表3-5显示硕博士论文中广州中医药大学及北京中

应用要点

针对痰湿体质与肥胖关系研究领域的现状，本研究建议不同的研究团队和机构间需要加强合作，整合不同机构间的资源，可进一步向分子生物学层面深入研究，以期全面了解痰湿体质肥胖人群的病理生理特点，为中医药防治肥胖症提供新的思路与方法.

表 2　痰湿体质与肥胖关系的研究机构发文量统计表(频数≥3)

序号	研究机构	发文量(篇)
1	北京中医药大学	30
2	广州中医药大学	19
3	中国中医科学院	7
4	山东中医药大学	6
5	河南中医学院	5
6	福建中医药大学	5
7	黑龙江中医药大学	4
8	吉林市中西医结合医院	3
9	中国科学院	3

表 3　痰湿体质与肥胖关系研究领域的期刊发文量统计表(频数≥2)

序号	期刊名	频数
1	中华中医药杂志	5
2	中国医药导报	4
3	山东中医药大学学报	3
4	中国中医基础医学杂志	3
5	环球中医药	3
6	上海中医杂志	2
7	中医杂志	2
8	中国医药导报	2
9	江苏中医药	2
10	中华中医药学刊	2

表 4　痰湿体质与肥胖关系研究领域的中文核心期刊发文统计表

序号	期刊名	频数
1	中华中医药杂志	5
2	江苏中医	2
3	中医杂志	2
4	辽宁中医杂志	1
5	新中医	1
6	上海中医药杂志	1
7	中华中医药学刊	1
8	云南中医中药杂志	1
9	中国中医基础医学杂志	1
10	中国中西医结合杂志	1

医药大学为主要授予单位. 期刊来源中，中华中医药杂志在肥胖与痰湿体质关系研究领域的发文量最多，其次是中国医药导报、山东中医药大学学报、中国中医基础医学杂志、环球中医药等. 从期刊的影响因子看，发文量前10位的期刊中华中医药杂志影响因子最高.

表 5　痰湿体质与肥胖关系研究领域的学位论文单位统计表

序号	学位单位	频数
1	广州中医药大学	17
2	北京中医药大学	16
3	山东中医药大学	3
4	河南中医学院	3
5	中国中医科学院	2
6	福建中医药大学	2
7	南京中医药大学	1
8	湖北中医药大学	1
9	长春中医药大学	1
10	黑龙江中医药大学	1
11	云南中医学院	1

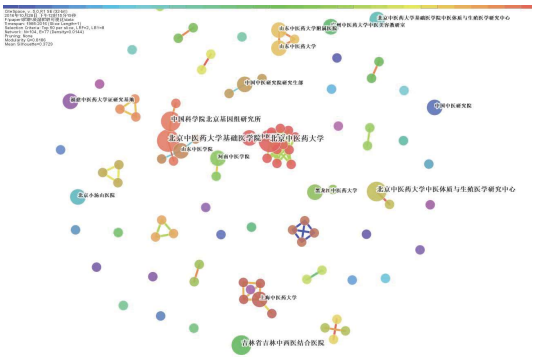


图 5　痰湿体质与肥胖关系的研究机构聚类图.

2.4 研究受资助情况 对肥胖与痰湿体质关系研究主要基金资助情况分析，发现国家自然科学基金资助项目最多，其他还包括国家重点基础研究发展计划(973计划)、河南省教委自然科学基金、山东省科委基金、上海市重点学科建设基金、山东省自然科学基金、山东省中医药管理局基金、广东省中医院管理局基金，如表6所示. 从图8中可以看出，国家自然科学基金在肥胖与痰湿体质关系研究有较大的比例，说明我国对肥胖与痰湿体质关系研究一直保持持续性的关注.

2.5 关键词及研究热点分析 关键词对文献内容高度概括，反映文章主要内容及核心主题，频次高的关键词常被用来反映研究领域的热点问题. 将CNKI提取的关键词，用Cites Space V构建关键词共现网络图谱，进行可视化分析，可反映痰湿体质与肥胖关系的各时期主要研究方向、发展趋势、研究热点及前沿. 为使统计更具代表性，我们对纳入研究文献中含义相同的关键词进行了规范，如将“痰湿体质”与

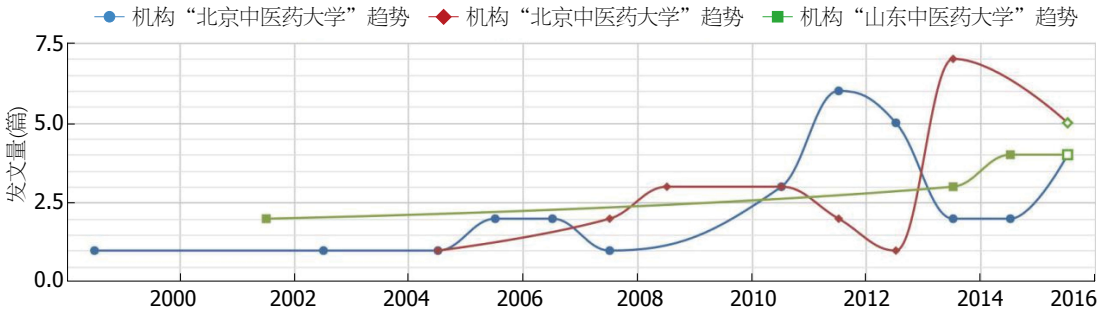


图 6　痰湿体质与肥胖关系排名前3的研究机构在该领域的发文趋势.



图 7　痰湿体质与肥胖关系的研究机构时区共现图.

表 6　痰湿体质与肥胖关系研究领域的基金来源统计表

序号	基金名称	资助频数
1	国家自然科学基金	13
2	国家重点基础研究发展计划(973计划)	6
3	河南省教委自然科学基金	2
4	山东省科委基金	1
5	上海市重点学科建设基金	1
6	山东省自然科学基金	1
7	山东省中医药管理局基金	1
8	广东省中医院管理局基金	1
9	河南省科技攻关计划基金	1

“痰湿质”合并为“痰湿体质”, 将“中医体质”与“中医体质类型”统一合并为 “中医体质”等.

对肥胖与痰湿体质关系研究的相关文献中的主要关键词可视化, 出现频次≥3次的关键词有19个. 中心性较强的关键词有痰湿体质、中医体质、代谢综合征、胰岛素抵抗、多囊卵巢综合征、高尿酸血症、基因表达(表7, 图9). 进一步将关键词聚类, 不同聚类用不同颜色及形状体现, 发现国内中医药治疗痰湿体质与肥胖关系文献关键词共现网络共形成 12个聚类, 分别是: 肌肉松弛、血瘀证、临床基础、舌红少苔、脾虚痰湿、脂代谢、营养素摄入、中医体质类型、代谢综合征、从脾论治、喜食肥甘、耳穴治疗(图10).

关键词时区图显示, 从1985-2016年的各项研究着力于痰湿体质、中医体质与胰岛素抵抗、基因表达、代谢综合征、多囊卵巢综合征、高尿素血症的关系分析, 并且引入了中医体质量表的概念, 覆盖范围尚设计到症状学及相应治疗. 以时区划分, 80、90年代进行的是痰湿体质、中医体质及其相关性的研究, 进入20世纪开始了关于胰岛素抵抗、代谢综合征、多囊卵巢综合征、基因表达的研究, 近几年新兴的是关于体质分类、营养学、表观遗传特点的研究(图11).

2.6 共被引文献分析　高频引文文献反映肥胖与痰湿体质关系研究领域的知识基础, 通过文献共被引网络图谱, 对文献被引频次进行排序, 了解该学科经典文献, 探索该研究领域演进过程中的重要变化. 本文将被引频数大于100的文献进行统计, 共得15篇, 如表8所示. 高频被引文献中最初始于1993年采用横断面调查研究[10-12], 经统计学处理, 提出肥胖痰湿体质与糖尿病、冠心病、脑中风相关的观点. 2002-2007年, 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会、中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组、中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组分别于中国成人血脂异常防治指南, 我国成人体质量指数和腰围对我国成人体质量指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体质量指数和腰围切点研究, 中华医学会糖尿病学会关于代谢综合征的建议[13-15], 阐述肥胖是高脂血症的危险因素, 引起机体的代谢紊乱及改善肥胖的重要性. 2005年王琦率先提出中医体质类型概念[16], 阐

同行评价
本文从中医角度解释肥胖的发生及发展机制, 对于中医治疗肥胖症作了很好的回顾和总结.

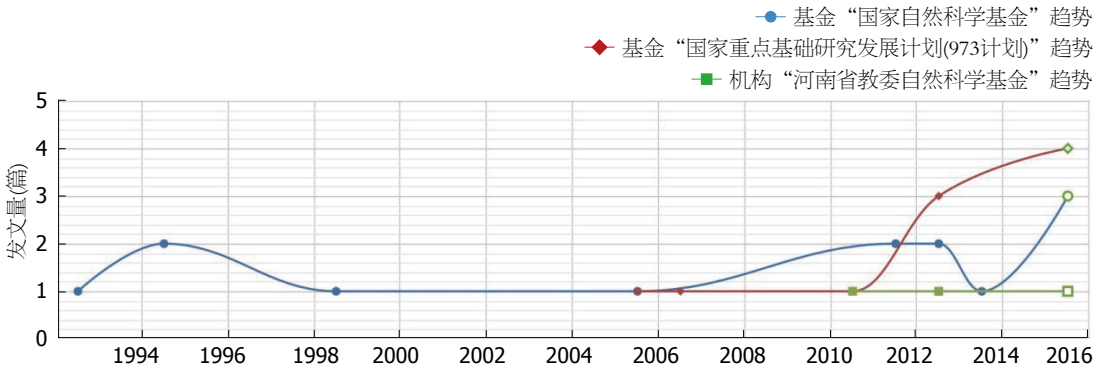


图 8　痰湿体质与肥胖关系研究领域排名前3的基金资助趋势图.



图 9　肥胖与痰湿体质关系研究领域的核心关键词.



图 10　肥胖与痰湿体质关系研究的核心关键词聚类图.

表 7　肥胖与痰湿体质关系研究领域的相关文献关键词(频数≥3)

序号	关键词	频数
1	痰湿体质	66
2	中医体质	37
3	肥胖	16
4	多囊卵巢综合征	15
5	代谢综合征	13
6	相关性	11
7	健脾利湿	9
8	胰岛素抵抗	7
9	危险因素	7
10	高尿酸血症	6
11	临床观察	5
12	基因表达	5
13	中医体质量表	4
14	气虚证	4
15	喜食肥甘	4
16	理论研究	3
17	流行病学调查	3
18	糖尿病	3
19	气血津液	3

述痰湿体质患者体型多肥胖的观点. 2006年王琦等[17]提出中医体质量表概念, 总结痰湿质患者多黏滞重浊的体质状态, 主要症状有胸闷、身重、口黏等, 为痰湿体质的研究提供了量化工具. 2010年在我国9省市18805例大样本量中, 采用Logistics回归分析方法, 总结体质特点, 其中超重和肥胖者痰湿质分别高达为10.11%和18.72%, 远远高于体质量正常者的5.01%, 不具性别差异, 为调整痰湿体质、防治肥胖进一步提供依据(表8, 图12).

3　讨论

通过可视化分析, 发现肥胖与痰湿体质关系一直是中医药防治肥胖研究的重点和热点, 通过对近32年来的痰湿体质与肥胖关系的文献的分析, 了解到该领域的核心学术团体、经典文献、研究热点和研究前沿的动态演进过程, 探索该领域的发展形势. 本研究发现在1985-2016年这32年间, 我国围绕痰湿体质与肥胖关系研究领域的研究和探索取得了重要进展, 从横断面人群疾病调查到个体体质相关性的提出, 再到目前基因水平的探索, 完成了里程碑式发展. 痰湿体质与肥胖关系研究领域经过多年的发展, 研究热点不断迁移, 学科领域也不断扩展. 痰湿体质与肥胖关系研究热点

表 8　肥胖与痰湿体质关系研究领域被引频次>100文献统计表

序号	题名	作者	被引次数	发表年份
1	中国成人血脂异常防治指南	中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会	4820	2007
2	我国成人体质量指数和腰围对我国成人体质量指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体质量指数和腰围切点研究	中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组	3129	2002
3	中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议	中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组	2130	2004
4	9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据	王琦	1449	2005
5	中医体质量表的初步编制	王琦	423	2006
6	中医体质学说研究现状与展望	王琦	404	2002
7	中医痰湿体质的判定标准研究	王琦	160	2006
8	中医体质类型与高血压的相关性研究	朱燕波	196	2010
9	我国成人适宜体质量指数切点的前瞻性研究	中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组	153	2002
10	高血压病的中西医结合临床诊治的思路与方法	邓旭光	152	2000
11	肥胖人痰湿体质与糖尿病相关性研究	刘艳骄	129	1993
12	肥胖人痰湿体质与脑中风的相关性研究	刘艳骄	127	1996
13	肥胖人痰湿型体质与冠心病相关性研究	王琦	121	1995
14	轻健胶囊改善单纯性肥胖痰湿体质疗效观察	钱彦方	115	1993
15	18805例中国成年人中医体质类型与超重和肥胖关系的logistics回归分析	朱燕波	112	2010

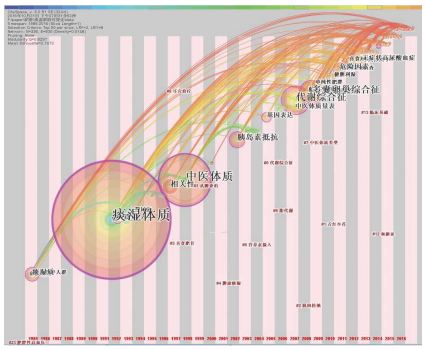


图 11　肥胖与痰湿体质关系研究的关键词时区图谱.

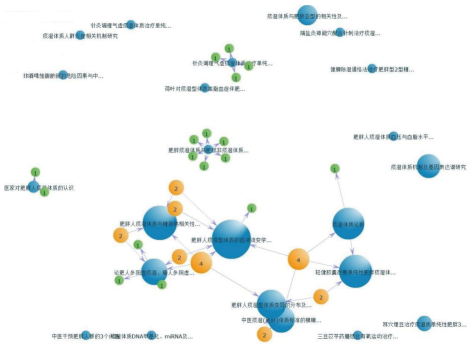


图 12　肥胖与痰湿体质关系研究领域引文共现图.

主要有: 痰湿体质、中医体质及其相关性、胰岛素抵抗、代谢综合征、多囊卵巢综合征、基因表达、危险因素、流行病学调查、高尿酸血症等. 通过对热点关键词出现的时区分析, 找到了该领域的学者近年来的一些研究方向, 如体质分类、营养学、表观遗传特点等. 据此, 可以预测痰湿体质肥胖的分子基因学研究、中医体质干预可能成为该领域未来的发展趋势及研究热点.

痰湿体质与肥胖关系研究中不同分支领域的衍生和发展, 与本学科的优秀科学家们的推动密不可分. 对纳入共现图谱40位学者研究发现, 出现频次≥3的作者占据了全部作者的30%, 形成了稳定的高产作者群, 其中出现频次最高者为王琦, 19次. 在研究力量分布方面, 纳入此次分析的研究机构主要为各中医药大学及其附属研究机构和附属医院. 其中出现频次≥6的共有4家, 分别为北京中医药大学、广州中医药大学、中国中医科学院和山东中医药大学. 北京中医药大学、广州中医药大学为最主要的研究力量, 出现频次分别为30和19, 分别占总数的20.83%和13.19%. 在研究团队方面, 主要有王琦、魏德源、娄彦梅3大团队, 其他均为散在个体学者, 尚未形成团队. 以王琦教授为代表的团队对推动痰湿与肥胖关系的研究作出了深入研究, 涉及的主要研究方向包

括: 肥胖痰湿体质与肿瘤、冠心病、代谢综合征、糖尿病及脑卒中的关系研究, 肥胖痰湿体质患者的血液流变学研究及基因表达研究等. 其次为魏德源团队, 研究方向为痰湿体质肥胖患者的干预治疗; 排名第三的娄彦梅团队, 研究方向主要集中在痰湿体质肥胖人群与高血压的关系; 核心作者主要集中在这3大研究团队中, 团队内合作比较多, 但不同团队间合作较少. 科研基金资助方面, 以国家自然科学基金为主, 同时各省自然科学基金及中医药管理局项目均有资助, 并呈逐年上升趋势.

本文首次将Cite Spacee V软件及KNS6.6计量可视化分析功能应用于肥胖与痰湿体质关系研究领域, 对CNKI数据库中近32年相关文献信息进行了可视化分析. 通过分析了解到该领域的知识基础来源、研究热点及发展趋势, 使科研学者能快速把握肥胖与痰湿体质关系研究的发展脉络. 针对痰湿体质与肥胖关系研究领域的现状, 我们建议不同的研究团队和机构间需要加强合作, 整合不同机构间的资源. 目前该领域研究多集中在临床观察及临床基础方面, 可进一步向分子生物学层面深入研究, 以期全面了解痰湿体质肥胖人群的病理生理特点, 为中医药防治肥胖症提供新的思路与方法.

4 参考文献

1 潘怡, 江国虹, 常改, 李静. 超重及肥胖的现况调查. 现代预防医学 2010; 37: 1690-1691
2 蔡海荣, 赵帅, 黄永莲, 黄炬明, 陈伯钧. 岭南地区中老年人群痰湿质、气虚质、平和质与心血管病危险因素关系分析. 中国中医基础医学杂志 2016; 22: 1360-1362
3 陈淑娇, 李灿东. 男性无症状高尿酸血症和痛风病患者中医体质类型分布及与肥胖关系比较研究. 中华中医药杂志 2013; 28: 3174-3177
4 李玲孺. 痰湿体质与肥胖亚型的相关性及其易发代谢综合征的氧化应激机制研究. 北京: 北京中医药大学, 2012
5 朱燕波, 王琦, 吴承玉, 庞国明, 赵健雄, 沈世林, 夏仲元, 闫雪. 18805例中国成年人中医体质类型与超重和肥胖关系的logistic回归分析. 中西医结合学报 2010; 8: 1023-1027
6 林培挺. 针灸调理气虚痰湿体质治疗单纯性肥胖的临床研究. 广州: 广州中医药大学, 2014
7 俞若熙, 李英帅, 王琦. 中医干预肥胖人群的3个问题. 中华中医药杂志 2016; 31: 3901-3903
8 郑璐玉, 杨玲玲, 李玲孺, 井慧如, 王济, 王前飞, 王琦. 液相芯片技术检测痰湿体质人群TNF-α、IL-6、CRP及MCP-1的表达研究. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 920-923
9 孙淑娴, 王济, 闵佳钰, 杨菲, 包蕾. 痰湿体质与过敏体质的关联性探讨. 中华中医药学刊 2016; 34: 813-815
10 刘艳骄, 王琦. 肥胖人痰湿体质与糖尿病相关性研究. 山东中医学院学报 1993; 17: 34-39
11 刘艳骄. 肥胖人痰湿体质与脑中风的相关性研究. 河北中医学院学报 1996; 11: 13-17
12 王琦, 骆斌. 肥胖人痰湿型体质与冠心病相关性研究. 江苏中医 1994; 16: 42-44
13 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管杂志 2007; 35: 390-406
14 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点研究. 中华流行病学杂志 2002; 23: 5-10
15 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议. 中国糖尿病杂志 2004; 12: 156-161
16 王琦. 9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据. 北京中医药大学学报 2005; 28: 1-7
17 王琦, 朱燕波, 薛禾生, 李稍. 中医体质量表的初步编制. 中国临床康复 2006; 10: 12-14

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.261

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 261-266
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

大肠癌淋巴结微转移检测的研究进展

段金雨, 刘春雷, 贾宝洋, 关晓辉

段金雨, 刘春雷, 贾宝洋, 关晓辉, 北华大学附属医院消化科 吉林省吉林市 132000

段金雨, 医师, 主要从事胃肠道肿瘤的早期诊治.

作者贡献分布: 论文写作由段金雨完成; 文献检索、资料筛选及整理由段金雨、刘春雷及贾宝洋完成; 关晓辉负责指导与审校.

通讯作者: 关晓辉, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 132000, 吉林省吉林市解放中路12号, 北华大学附属医院消化内科. 739613928@qq.com

收稿日期: 2016-10-19
修回日期: 2016-11-03
接受日期: 2016-11-21
在线出版日期: 2017-01-28

Progress in detection of lymph node metastasis in colorectal cancer

Jin-Yu Duan, Chun-Lei Liu, Bao-Yang Jia, Xiao-Hui Guan

Jin-Yu Duan, Chun-Lei Liu, Bao-Yang Jia, Xiao-Hui Guan, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132000, Jilin Province, China

Correspondence to: Xiao-Hui Guan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, 12 Jiefang Middle Road, Jilin 132000, Jilin Province, China. 739613928@qq.com

Received: 2016-10-19
Revised: 2016-11-03
Accepted: 2016-11-21
Published online: 2017-01-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors, and its morbidity and mortality have a rising trend in China. The continuous improvement of surgery and adjuvant therapy for colorectal cancer has improved the overall prognosis, but 40%-50% of patients undergoing radical resection still die of tumor recurrence and metastasis, especially lymph node metastasis. Lymph node metastasis results from lymph node micrometastasis. Therefore, the prediction and diagnosis of lymph node micrometastasis have very important significance in the prognosis evaluation and treatment of colorectal cancer patients. With the development of molecular biological technology, especially the reverse transcriptase polymerase chain reaction technology, the detection of lymph node micrometastasis has become a hot research topic.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Lymph node micrometastasis; Research progress; RT-PCR

Duan JY, Liu CL, Jia BY, Guan XH. Progress in detection of lymph node metastasis in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 261-266 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/261.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.261

摘要

大肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其在我国的发病率和死亡率有逐年上升的趋势. 随着大肠癌根治术及辅助治疗手段的不断改进, 总体预后有一定改善, 但接受根治术的患者5年内仍有20%-40%死于肿瘤的复发及转移, 尤其是淋巴结转移. 淋巴结转移是以淋巴结微转移为基础的. 因此, 预测和诊断淋巴结微转移对患者的预后和治疗具有十分重要的意义. 随着分子生物技术的发展, 尤其是

背景资料
大肠癌是严重危害全世界人类健康的恶性肿瘤之一, 在我国发病率及死亡率呈逐年上升趋势, 尽管外科手术方式不断改进, 仍有20%-40%的大肠癌患者5年内死于复发及转移, 淋巴结微转移发挥重要作用. 淋巴结微转移的检测已成为研究热点.

同行评议者
许洪卫, 主任医师, 大连大学附属新华医院胃肠微创外科中心, 大连大学消化病研究所; 臧潞, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

研发前沿
近年来, 大肠癌淋巴结微转移的研究越来越热, 随着分子生物学技术尤其是逆转录多聚酶链反应的成熟及完善, 使得淋巴结微转移的检测成为可能.

逆转录多聚酶链反应技术的成熟, 使淋巴结微转移的检测已成为目前研究的热点.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大肠癌; 淋巴结微转移; 研究进展; 逆转录多聚酶链反应

核心提要: 淋巴结微转移是影响大肠癌患者术后复发和转移的重要因素, 本文从淋巴结微转移的肿瘤标志物、检测途径和检测方法等方面进行阐述, 为大肠癌患者设计更为切实可行的治疗方案提供理论依据.

段金雨, 刘春雷, 贾宝洋, 关晓辉. 大肠癌淋巴结微转移检测的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 261-266 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/261.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.261

0 引言

大肠癌是消化系统疾病中发病率第3、死亡率第5的恶性肿瘤[1,2], 尽管目前大部分患者可在早期发现并行手术治疗, 据不完全统计, 行根治术后的大肠癌患者5年内仍有约20%-40%出现复发及转移, 淋巴结转移在其中发挥重要作用, 而这些患者在术前及术后的检查中均未发现显性转移, 这就说明可能已经存在淋巴结微转移[3], 且有发展成显性转移的倾向. 因此, 早期发现淋巴结微转移, 不但可以帮助临床医生决定肿瘤分期、选择治疗方案, 还直接影响患者的预后[4,5].

1 微转移的概念

自肿瘤细胞被Asworth在1868年从周围静脉血中发现以来, "肿瘤微转移"这个观点就得到越来越多的关注. 随着对肿瘤的逐渐了解, 将其概念标准化为"非血液系统的恶性肿瘤在发生发展过程中转移并存活于血液、淋巴系统、骨髓、肝、肺等组织中的直径<2 mm的微小细胞灶, 他既可以是单个细胞, 还可以是独立的细胞灶, 其特点是无特殊血供, 无临床表现, 具有逃脱免疫监视、侵犯血管, 能发展成为显性病灶, 常规检查方法如普通病理检查、CT、MRI、单抗放射显影技术等均很难发现"[6-8].

相关报道
于游等对淋巴结微转移在结直肠癌中发挥的重要作用做了总结性、翔实的报道.

2 淋巴结微转移的肿瘤标志物

肿瘤标志物, 是指可以在肿瘤患者体液、组织及分泌物中发现并可检测到的一类物质, 他可由肿瘤细胞产生或肿瘤对宿主刺激产生, 其在诊断肿瘤存在、复发和转移中发挥重大的作用.

2.1 癌胚抗原 癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)是一种由胎儿内胚层衍生而来的糖蛋白, 主要存在于消化系统中, 在成人肿瘤组织及体液中可检测到其存在, 诊断大肠癌的灵敏度及特异度分别为67.2%、80.4%, 故其在大肠癌的诊断、转移、复发及预后中的应用, 已得到国内外学者的认同[9,10].

大量研究发现, CEA与大肠癌的淋巴结微转移关系密切, 并且在淋巴结微转移组的表达与无转移组相比明显增高. 欧阳亮等[11]通过研究证实肿瘤细胞的转移能力随着CEA表达的增强而增强. 秦海春等[12]通过对231枚大肠癌淋巴结分别行常规病理及CEA免疫组织化学检查, 前者有68枚阳性, 而后者有137枚阳性, 在前者诊断阴性的163枚中有69枚组织中阳性. 于游等[13]通过免疫组织化学法检测了509枚经常规病理呈现阴性的淋巴结, 有47枚组织有CEA阳性表达, 出现的微转移. 因而CEA对大肠癌微转移的检查逐渐受到重视.

2.2 细胞角蛋白20 细胞角蛋白20(cytokeratin20, CK20)是细胞角蛋白家族中的一员[14,15], 1990年被Moll发现并研究, 在维持上皮细胞的完整性及连续性方面发挥重要作用, 有很高的保守性及组织特异性, 明显表达于几乎全部的大肠癌中, 而在血管、神经及淋巴结中几乎不表达, 而且在其转移扩散到别处时一直保持稳定, 这从理论上证实了CK20可以应用于肿瘤淋巴结微转移的检测[16-18].

骆成玉等[19]用逆转录多聚酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)方法研究发现有56.26%的大肠癌患者外周血中可发现CK20表达. 孟兆清[20]用同样方法研究, 得到结果与之相似. 这表明可以通过检测CK20来检出大肠癌的微转移, 这从临床上证实了CK20可以应用于肿瘤淋巴结微转移的检测.

2.3 黏附分子蛋白 黏附分子蛋白44(adhesion molecule protein 44, CD44)是黏附分子蛋白家族中的一员, 其主要作用于细胞与细胞之间的黏连、细胞与基质之间黏连, 高度表达于上皮细胞和肿瘤细胞. CD44分标准构型CD44s和异

构型CD44v, 我们一般所说的CD44是指CD44v, 其作用是使癌细胞和淋巴细胞被激活、增强侵袭能力、增加稳定性, 为转移的癌细胞的生长及转移灶的形成提供生存条件.

Chun等[21]用RT-PCR技术检测大肠癌患者外周血中的CD44v, 其阳性率为16.67%, 而正常患者外周血中的表达为0%. 由此可见, CD44v表达于肿瘤患者的组织或体液中, 可通过检测大肠癌患者外周血及淋巴结中CD44v的表达来反映微转移的情况.

2.4 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPS)是一种锌离子依赖的蛋白水解酶, 具有多种生物学功能, 能够降解多种基底膜和细胞外基质成分, 甚至高度保守的蛋白水解酶. 其有21种以上蛋白酶, 大量研究表明, MMPS-9与大肠癌的发生、发展、浸润及转移过程中起重要作用, 近年来, 其在促进大肠癌侵袭转移方面的研究越来越深入. 主要通过以下几种机制发生转移: (1)降解细胞外基质来促进大肠癌的转移; (2)促进肿瘤新生血管的形成; (3)调节肿瘤细胞生长.

国内外研究[22,23]显示, 在大肠癌Ⅲ、Ⅳ期大肠癌肿瘤组织中, MMPS-9表达的阳性率显著高于Ⅰ、Ⅱ期, 且随着分化程度的增加、淋巴结的转移, 其表达的阳性率越高. 由此可见, MMP-9可作为检测大肠癌淋巴结微转移的指标.

2.5 糖类抗原 糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)是临床上常用的肿瘤标志物, 是指由肿瘤表面的抗原物质或肿瘤细胞分泌的物质, 这类物质又是单克隆抗体, 包括CA242、CA19-9、CA50、CA195、CA72-4、CA125[24,25]. 近几年普遍认为, CA242和CA19-9[26]对大肠癌的诊断及复发转移具有较高的敏感性和特异性, 且具有互补作用. 武红梅等[27]联合检测CEA、CA125、CA19-9在大肠癌患者中的表达, 结果显示阳性率与肿瘤分期呈正相关. 另外, CA195、CA72-4、CA125等对大肠癌早期转移的检出率较少.

2.6 突变基因 研究表明肿瘤的发生是由于癌基因、生长因子及其受体基因的活化及其抑癌基因的丢失或失活, 因而认为肿瘤的发生是一种基因异化所引起的. 包括*p53*、*DCC*、*APC*、*Ras*、*Bcl-2*、*Myc*、*Jun*、*Fos*、*Fas*等, 其中*Ras*、*Bcl-2*、*Myc*、*Jun*、*Fos*、*Fas*与细胞(包括肿瘤细胞)的凋亡有关, 突变后细胞周期延长; *p53*、*DCC*、*APC*在正常体内起抑癌作用, 突变后变为癌基因[28]. 可通过检测大肠癌患者的突变基因来发现肿瘤的微转移[29,30].

3 淋巴结微转移的检测途径及临床应用

大肠癌的微转移可通过周围静脉血、淋巴结、骨髓、腹腔及门静脉血来进行检测.

3.1 周围静脉血 大肠癌的微转移可通过血液途径, 在侵袭过程中, 一部分可从原发灶脱落入血液而贴在血管壁建立一个安全的微环境, 而成为第2个肿瘤灶[31,32]. 因此, 肿瘤细胞早期的微转移可通过查找周围静脉血来诊断, 这种重要手段可以帮助临床医生对大肠癌患者选择正确辅助治疗方案及评估复发转移. Funaki等[33]对大肠癌患者的外周血进行分析, 得出循环中CK20的存在可作为观察Ⅱ期大肠癌患者术后复发的有用指标的结论.

3.2 骨髓 肿瘤的转移和复发是影响大肠癌预后的重要因素, 而血流丰富的骨髓更易发生转移, 早期大肠癌就可通过血路转移至骨髓. 李世拥等[34]应用PCR结合单链DNA构型多态性分析(polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism, PCR-SSCP)方法检测*p53*、*K-ras*基因在51例大肠癌患者术前、术后的骨髓中的表达, 19例基因突变为阳性, 阳性率为37.25%, 且与肿瘤分期、淋巴结转移呈正相关. 因此尽早明确大肠癌患者骨髓微转移, 提示存在血液微转移, 指导进一步治疗, 对大肠癌患者的预后具有重要临床意义.

3.3 淋巴结 淋巴结微转移指恶性肿瘤在早期的浸润中, 虽然向周围的淋巴结发生了浸润转移, 但转移的肿瘤细胞非常少, 尚不能形成肿瘤结节. 有学者对大肠癌术后5年生存率进行了统计, 无淋巴结微转移者高达70%, 淋巴结微转移者不足30%, 这说明淋巴结微转移对大肠癌患者的生存率有重要影响. 化疗作为有淋巴结转移的辅助性治疗, 可以明显提高生存率, 但通常对无淋巴结转移者不做化疗, 其5年复发转移率达20%-40%[35,36].

目前临床上常用的检查方法均很难发现早期的转移, 而淋巴结微转移的检测可以实现对其的早期诊断, 从而为患者制定更精确的治疗方案, 提高患者生存率. Dorudi等[37]检测38例早期大肠癌患者162枚区域淋巴结, 发现22%的Dukes B期患者实属Dukes C期, 已有淋巴结

创新盘点

本文从淋巴结微转移的肿瘤标志物, 检测途径和检测方法等方面, 结合国内外最新研究动态进行综述, 使读者更为全面、系统的了解大肠癌患者淋巴结微转移的检测及意义, 同时阐述了目前尚需解决的问题.

应用要点
通过对大肠癌患者淋巴结微转移的早期检测, 可以帮助临床医生决定肿瘤分期、选择治疗方案, 还直接影响患者的预后.

转移. 于游等[38]在131枚常规组织学检查阴性的淋巴结中检测出26枚有微转移, 并在随访中发现淋巴结微转移者预后差. 说明淋巴结微转移早已出现, 并对大肠癌患者的预后和生存质量有着很大程度的影响.

3.4 门静脉 大肠癌细胞在发生发展过程中, 从原发灶脱落, 进入肠系膜血管, 再经门静脉进入肝脏形成转移, 故可以在术中对肠系膜静脉或胃网膜右静脉穿刺置管取门静脉血[39]. 通过研究[40]发现, 门静脉血中CEA阳性表达的大肠癌患者, 肝转移的发生率明显增高.

3.5 腹腔检测 有研究发现, 大肠癌细胞可通过淋巴进入腹腔而形成微转移. Vogel等[41]研究发现, 对大肠癌患者剖腹后立即用100 mL温盐水局部冲洗后对腹腔冲洗液进行免疫组织化学检测, 检测微转移的敏感性高, 特异性强.

4 淋巴结微转移的检测方法

4.1 连续切片 连续切片是最早用于淋巴结微转移的一种检测方法, 对常规检测阴性的淋巴结进行连续切片, 可使淋巴结转移的检出率提高14%-24%. 但是此方法的缺点是工作量大、粗糙且检出率相对较低.

4.2 免疫组织化学和细胞化学技术 每种肿瘤细胞都有自己特异性肿瘤相关抗原, 可常量或过量表达或丢失, 免疫组织化学技术是从细胞学角度探讨肿瘤的微转移, 通过在组织、血液及体液中应用相关抗原进行标记来寻找肿瘤细胞, 从而达到证实肿瘤细胞存在的目的. 具有技术单一、操作简单、特异性强、阳性率高及可定量分析的优点, 目前在临床及科研已被广泛应用, 但应注意抗体的选择[42,43]. 丁彦青等[44]用抗CK20和CEA单克隆抗体, 通过ABC法检测584枚大肠癌术后病理检查阴性的淋巴结, 发现29枚有为转移细胞, 该方法简单实用, 目前普遍应用于临床.

4.3 核酸杂交法Southern、Northem印迹法 核酸杂交法Southern、Northem印迹法是一种分子生物学的标准技术, 用于检测DNA或RNA分子的特定序列. DNA或RNA先转移并固定到硝酸纤维素或尼龙膜上, 与其互补的单链DNA或RNA探针用放射性或非放射性标记, 其敏感性为1-5 ng/mL[45].

4.4 流式细胞技术 流式细胞技术是利用流式细胞仪进行的一种单细胞定量分析和分选的技术, 其测定细胞内DNA的变异系数最少, 一般为1%-2%. 孙青等[46]应用流式细胞技术对168个常规切片诊断阴性的大肠癌患者淋巴结进行检查, 发现38个有癌细胞, 并证实其与肿瘤原发灶大小及浸润深度呈正相关.

4.5 RT-PCR法 自从Smith等在1991年第1次从外周血中通过RT-PCR查出肿瘤细胞以来, RT-PCR技术对肿瘤的微转移的检出逐渐被接受, 其原理是提取细胞或组织中总RNA, 反转录成cDNA, 再用cDNA为模板进行PCR扩增, 而获得目的基因或检测基因的表达, 目前也开始应用于大肠癌的相关癌基因及突变基因的检测, 并进一步判断大肠癌的微转移. 其有很高的敏感性及特异性, 方式单一固定, 实验时间短, 可同时检测多个标本, 反应标本的整体情况, 结果判断准确等优点. 林国乐等[47]通过RT-PCR技术证实了CK20对大肠癌淋巴结微转移的应用价值; 黄灵芝[48]通过RT-PCR技术联合大肠癌患者外周血中的CK20 mRNA、CK19 mRNA、CEA mRNA, 对比单一阳性率最高为41.9%, 联合检测的总阳性率为59.5%, 从而证实了其在大肠癌微转移中的应用价值, 与国内外大多学者研究结果相同. 但其缺点是mRNA在细胞外很不稳定, 容易受到污染, 出现假阳性, 因此对实验人员技术及实验室条件要求极高, 检测结果阳性只表示微转移存在, 要达到检测的定量化标准尚存在一定的难度, 检测费用昂贵等, 从而限制了其在临床上的应用[49,50].

另外还有PCR-SSCP、异源双链分析法、DNA直接测序技术.

5 结论

复发和转移是大肠癌的生物学特性之一, 早期预测大肠癌的转移对肿瘤患者手术方式的选择和术后个体化治疗方案的选择具有重要临床意义, 因此大肠癌淋巴结微转移的检测受到越来越多的重视. 但是淋巴结微转移的检出率并不高, 还有很多问题等待我们去解决, 例如: 特异性高的微转移标志物的寻找; 微转移检测技术的探索; 合理的检测途径的选择; 假阳性率的控制; 大宗样本和长期随访的研究等. 临床工作者及科研人员应加强对肿瘤微转移的研究, 不断发展更具临床意义的诊断新方法、治疗新技术, 使更多的恶性肿瘤患者受益.

6 参考文献

1 韦皓棠. 结直肠癌淋巴结微转移的研究进展. 微创医学 2013; 8: 741-743
2 万德森. 我国结直肠癌的流行趋势及对策. 中华肿瘤杂志 2011; 33: 481-483
3 谭杨波. 结直肠癌淋巴结微转移检测的研究新进展. 广西医学 2016; 38: 540-542
4 张四海, 刘琴, 刘忠. 大肠癌微转移的研究进展. 中华全科医学 2011; 9: 449-450
5 周淑敏. 淋巴结微转移检测对结直肠癌病理分期的影响. 中国药物经济学 2014; 12: 123-124
6 黄凌敏, 谭洪育, 雍铁山, 严太平, 张和林. 淋巴结转移度与直肠癌生存率关系的研究. 江西医药 2011; 46: 892-894
7 王长虹. 恶性肿瘤淋巴结微转移研究进展. 中国现代医药杂志 2010; 12: 112-114
8 龚丽明. 大肠癌微转移检测的现状及展望. 大肠肛门病外科杂 2003; 9: 137-142
9 徐元兵, 林源. 癌胚抗原的测定在结直肠癌及其转移诊疗中的进展. 中国癌症防治杂志 2013; 5: 73-75
10 秦海春, 刘俊, 杜廷义, 范红. 大肠癌手术前后外周血CEA蛋白、CEA mRNA的变化及临床意义. 中国老年学杂志 2012; 32: 199-500
11 欧阳亮, 李洪君, 唐小龙, 张强, 孟庆辉. CEA mRNA在大肠癌患者微转移早期预测中的意义. 现代生物医学进展 2014; 14: 739-743
12 秦海春, 刘俊, 杜廷义, 范红. CEA蛋白、CEA mRNA在大肠癌诊断中的应用价值. 现代预防医学 2012; 39: 2255-2256
13 于游, 王灿, 彭力, 吴强, 韩继明, 李雅嘉. 结直肠癌淋巴结微转移检测的临床意义. 重庆医学 2010; 39: 547-550
14 曾晶, 陈东妮, 徐进. 角蛋白与肿瘤. 中国细胞生物学学报 2012; 34: 485-492
15 Tunca B, Tezcan G, Cecener G, Egeli U, Zorluoglu A, Yilmazlar T, Ak S, Yerci O, Ozturk E, Umut G, Evrensel T. Overexpression of CK20, MAP3K8 and EIF5A correlates with poor prognosis in early-onset colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 691-702 [PMID: 23322277 DOI: 10.1007/s00432-013-1372-x]
16 于河山. CK20在大肠癌微转移中的研究进展. 实用临床医学 2010; 11: 134-135
17 冯保恒, 祁炳珠. 血清CK20对结直肠癌手术预后的价值分析. 中国现代普通外科进展 2015; 18: 655-656
18 闫晓东, 郭洪亮. 角蛋白与结直肠癌相关性研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2015; 22: 1580-1584
19 骆成玉, 李世拥. 大肠癌患者外周血中癌细胞检测的临床意义. 中华实验外科杂志 1999; 16: 199-200 [DOI: 10.3760/j.issn:1001-9030.1999.03.005]
20 孟兆清. CK20检测直肠癌系膜根部淋巴结微转移情况及其临床意义. 中国社区医师 2014; 30: 101-102
21 Chun SY, Bae OS, Kim JB. The significance of CD44 variants expression in colorectal cancer and its regional lymph nodes. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 696-700 [PMID: 11194197 DOI: 10.3346/jkms.2000.15.6.696]
22 Yonemura Y, Fujimura T, Ninomiya I, Kim BS, Bandou E, Sawa T, Kinoshita K, Endo Y, Sugiyama K, Sasaki T. Prediction of peritoneal micrometastasis by peritoneal lavaged cytology and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for matrix metalloproteinase-7 mRNA. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1647-1653 [PMID: 11410502]
23 李中信, 贾漪涛, 马顺茂. 结直肠癌组织NK-kB和MMP-9表达与腹腔微转移关系的初步探讨. 中华肿瘤防治杂志 2008; 15: 1014-1017
24 曾德妙. 大肠癌转移相关肿瘤标志物的研究进展. 医学综述 2011; 17: 88-90
25 郑树. 结直肠癌早期诊断生物标志物的应用研究. 中国肿瘤临床 2012; 39: 1333-1336
26 魏敏, 鲁怀伟, 程义壮. 肿瘤标志物CEA、CA19-9和CA242联合检测在诊断老年胃癌患者中的临床意义. 中外医学研究 2012; 10: 82-83
27 武红梅, 陈创. CEA、CA199、CA125的检测在结直肠癌患者中的诊断价值. 海南医学院学报 2014; 20: 643-645
28 Kudryavtseva AV, Lipatova AV, Zaretsky AR, Moskalev AA, Fedorova MS, Rasskazova AS, Shibukhova GA, Snezhkina AV, Kaprin AD, Alekseev BY, Dmitriev AA, Krasnov GS. Important molecular genetic markers of colorectal cancer. *Oncotarget* 2016 Jun 2. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27276710 DOI: 10.18632/oncotarget.9796]
29 陈成, 叶孟, 段世伟, 廖奇. 大肠癌的表观遗传学研究进展. 中国细胞生物学学报 2013; 35: 1049-1057
30 Yoshida K, Sugino T, Goodison S, Warren BF, Nolan D, Wadsworth S, Mortensen NJ, Toge T, Tahara E, Tarin D. Detection of telomerase activity in exfoliated cancer cells in colonic luminal washings and its related clinical implications. *Br J Cancer* 1997; 75: 548-553 [PMID: 9052409]
31 刘平, 魏子白. 结直肠癌循环肿瘤细胞临床应用进展. 现代肿瘤医学 2013; 21: 1393-1395
32 Iinuma H, Watanabe T, Mimori K, Adachi M, Hayashi N, Tamura J, Matsuda K, Fukushima R, Okinaga K, Sasako M, Mori M. Clinical significance of circulating tumor cells, including cancer stem-like cells, in peripheral blood for recurrence and prognosis in patients with Dukes' stage B and C colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1547-1555 [PMID: 21422427 DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5151]
33 Funaki NO, Tanaka J, Ohshio G, Onodera H, Maetani S, Imamura M. Cytokeratin 20 mRNA in peripheral venous blood of colorectal carcinoma patients. *Br J Cancer* 1998; 77: 1327-1332 [PMID: 9579841]
34 李世拥, 骆成玉, 于波, 范树俊, 梁振家. 大肠癌患者骨髓微转移的基因研究. 中华外科杂志 2000; 38: 196-197
35 蒋松松, 戈伟, 张凯, 郑黎明, 陈刚. 中低位直肠癌切缘微转移的进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2410-2414
36 黄毅捷, 王天翔, 袁建明, 彭林, 胡世雄, 赵刚, 黄炽明. 直肠及左半结肠癌中枢方向高站别淋巴结微转移的研究. 广州医科大学学报 2015; 43: 23-28
37 Dorudi S, Kinrade E, Marshall NC, Feakins R, Williams NS, Bustin SA. Genetic detection of lymph node micrometastases in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 98-100 [PMID: 9462394 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.02872.x]
38 于游, 张才全. 淋巴结微转移检测对大肠癌病理分期的影响. 中国老年学杂志 2011; 11: 4095-4097
39 彭忠, 高青. 结直肠癌肝转移分子机制的研究进展. 重庆医学 2015; 10: 4289-4292
40 王云峰, 尹路. 结直肠癌肝转移的早期诊断及外科微创治疗策略. 外科研究与新技术 2015; 4: 1-3
41 Vogel P, Rüschoff J, Kümmel S, Zirngibl H, Hofstädter F, Hohenberger W, Jauch KW. Prognostic value of microscopic peritoneal dissemination: comparison between colon and

名词解释

肿瘤微转移: 是指非血液系统的恶性肿瘤在发生发展过程中转移并存活于血液、淋巴系统、骨髓、肝、肺等组织中的直径<2 mm的微小细胞灶, 他既可以是单个细胞, 还可以是独立的细胞灶. 其特点是无特殊血供, 无临床表现, 具有逃脱免疫监视、侵犯血管, 能够发展成为显性病灶, 常规检查方法如普通病理检查、CT、MRI、单抗放射显影技术等均很难发现.

同行评价

本文综述了大肠癌淋巴结微转移预测和诊断的方法和意义, 从淋巴结微转移的肿瘤标志物, 检测途径和临床应用和淋巴结微转移的检测方法等方面进行阐述. 具有一定的创新性及临床意义.

gastric cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 92-100 [PMID: 10813130]

42 虞华明. 大肠癌免疫组织化学表达与临床病理的关系. 实用医技杂志 2016; 23: 889-890

43 赵宋礼, 陈健智, 杨清水, 王万川. CK20 免疫组化检测Ⅱ期直肠癌淋巴结微转移对结局的影响. 江西医学 2015; 50: 649-651

44 丁彦青, 张福明, 李亦民, 郭君其, 孙青, 蔡俊杰. 结肠癌淋巴结微转移免疫组化检测及其预后关系. 中国癌症杂志 1999; 9: 276-307

45 张延龄. 微转移的生物学行为和临床意义. 国外医学外科学分册 2001; 28: 267-268

46 孙青, 丁彦青. 应用流式细胞术检测大肠癌淋巴结微转移的研究. 中华医学杂志 2001; 81: 102-104

47 林国乐, 邱辉忠. 应用逆转录聚合酶链反应技术检测大肠癌微转移及其临床意义. 中国实用外科杂志 2000; 20: 634-636

48 黄灵芝. 定量RT-PCR检测结肠癌外周血微转移的临床意义. 中国当代医药 2010; 17: 81-82

49 薛开先. PCR技术与实体瘤微转移的研究. 国外医学遗传学分册 1997; 20: 229-230

50 Sirop S, Kanaan M, Korant A, Wiese D, Eilender D, Nagpal S, Arora M, Singh T, Saha S. Detection and prognostic impact of micrometastasis in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103: 534-537 [PMID: 21480246 DOI: 10.1002/jso.21793]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.267

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 267-270
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

综合护理联合常规护理在胃癌患者运送途中突发事件中的预防

郝倩倩

郝倩倩, 天津医科大学第二医院门诊 天津市 300211

郝倩倩, 护师, 主要从事护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由郝倩倩独立完成.

通讯作者: 郝倩倩, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院门诊. haoqianqiande@yeah.net
电话: 022-28331788

收稿日期: 2016-10-31
修回日期: 2016-11-25
接受日期: 2016-11-29
在线出版日期: 2017-01-28

Comprehensive nursing care combined with conventional nursing care for prevention of emergency events during transportation of patients with gastric carcinoma

Qian-Qian Hao

Qian-Qian Hao, Outpatient Clinic, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300211

Correspondence to: Qian-Qian Hao, Nurse, Outpatient Clinic, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. haoqianqiande@yeah.net

Received: 2016-10-31
Revised: 2016-11-25
Accepted: 2016-11-29
Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To observe the effect of comprehensive care combined with routine nursing care in preventing emergency events during the transportation of patients with gastric cancer.

METHODS

From December 2015 to August 2016, 80 patients with gastric cancer were randomly divided into a control group (n = 40) and an observation group (n = 40). In the control group, routine nursing was given during the transportation, and comprehensive nursing care was given in the observation group. The nursing effects of the two groups were compared.

RESULTS

The incidence of emergency events in the observation group was significantly lower than that in the control group (7.50% *vs* 20.00%, χ^2 = 6.014, P < 0.05). There was no significant difference in anxiety or depression scores between the two groups either before (t = 1.294, 0.593, P > 0.05) or after nursing (34.12 ± 2.03 *vs* 43.24 ± 2.31, 36.01 ± 1.99 *vs* 40.93 ± 2.03, t = 22.192, 19.293, P < 0.05). The nursing satisfaction rate of the observation group was higher than that of the control group (97.50% *vs* 87.50%, χ^2 = 5.396, P < 0.05).

CONCLUSION

Comprehensive nursing care combined with conventional nursing care can reduce the incidence of emergency events during transportation of patients with gastric carcinoma.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
胃癌是临床上发病率较高的恶性肿瘤, 具有发病率高、死亡率高, 且多发于50岁以上人群中, 严重影响患者健康, 且治疗后多数患者需要运送. 因此, 如何更好地选择适合的运送护理方法对提高治疗成功率具有重要的意义.

同行评议者
谷敏, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院护理部; 郭会敏, 主管护师, 首都医科大学附属北京佑安医院住院部人工肝病房; 江萍, 主任护师, 上海市浦东新区人民医院护理部

研发前沿
胃癌的治疗一直以来是临床中关注的重点，临床上治疗以手术为主，但是患者运送过程中存在的问题也相对较多，临床上选择合适的方法提高运送突发事件发生率是护理需要考虑的问题.

Key Words: Comprehensive nursing; Routine nursing; Gastric cancer; Transportation; Emergency; Prevention

Hao QQ. Comprehensive nursing care combined with conventional nursing care for prevention of emergency events during transportation of patients with gastric carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 267-270 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/267.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.267

摘要

目的

观察综合护理联合常规护理在胃癌患者运送途中突发事件的预防效果.

方法

取2015-12/2016-08医院收治胃癌患者80例，随机分为对照组(n = 40)和观察组(n = 40). 对照组运送途中给予常规护理，观察组运送途中联合综合护理，比较2组护理效果.

结果

观察组护理后运送途中突发事件发生率低于对照组(7.50% *vs* 20.00%, χ^2 = 6.014, P<0.05); 2组护理前焦虑、抑郁评分差异无统计学意义(t = 1.294, 0.593, P>0.05); 观察组护理后焦虑、抑郁评分低于对照组(34.12±2.03 *vs* 43.24±2.31, 36.01±1.99 *vs* 40.93±2.03, t = 22.192, 19.293, P<0.05); 观察组护理满意率高于对照组(97.50% *vs* 87.50%, χ^2 = 5.396, P<0.05).

结论

胃癌患者运送途中在常规护理基础上联合综合护理效果理想，能降低突发事件发生率，值得推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 综合护理; 常规护理; 胃癌; 运送途中; 突发事件; 预防效果

相关报道
胃癌患者的运送护理方法已经有相关的报道，多数研究均以常规护理为主，但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出，应用综合护理联合常规护理运送效果理想，能降低突发事件发生率.

核心提要: 临床中对于胃癌患者采用综合护理联合常规护理能降低运送突发事件发生率，能改善患者预后，临床应用价值高.

郝倩倩. 综合护理联合常规护理在胃癌患者运送途中突发事件中的预防. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 267-270 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/267.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.267

0 引言

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤，患者发病早期临床症状不显著，多以恶心、呕吐、厌食、消瘦等为主，影响患者健康，严重者将威胁其生命[1]. 目前，临床上对于早期胃癌多以手术切除治疗为主，该方法能切除病灶部位，改善患者生存质量，延长患者寿命. 但是，部分患者术后转运途中由于缺乏有效的护理，导致突发事件发生率较高，影响术后患者恢复和护理满意度[2]. 常规护理虽然能满足运送需要，但是护理缺乏针对性，导致运送途中风险较高，难以达到预期护理效果. 近年来，综合护理联合常规护理在部分胃癌患者运送途中突发事件预防中得到应用，且效果理想[3,4]. 为了探讨综合护理联合常规护理在胃癌患者运送途中突发事件的预防效果. 取2015-12/2016-08医院收治胃癌患者80例，报道如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 取2015-12/2016-08医院收治胃癌患者80例，随机分为对照组和观察组. 对照组40例，男26例，女14例，年龄为38-79岁，平均年龄为51.3岁±2.5岁. 患者中，23例胃大部分切除术，17例全胃切除术. 观察组40例，男25例，女15例，年龄为39-80岁，平均年龄为52.0岁±2.6岁. 患者中. 25例胃大部分切除术，15例全胃切除术. 纳入标准: (1)符合胃癌临床诊断标准[5]，且患者均经过病理检查最终确诊; (2)患者均符合手术切除适应证，且患者行手术治疗. 排除标准: (1)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (2)排除合并严重心、肝、肾功能异常者; (3)排除合并传染性疾病及意识不清或存在精神障碍者.

1.2 *方法* 对照组运送途中给予常规护理方法: 术后患者运送前护士通过电话告知住院部接收患者，将患者的病历、转运用品等带入住院部，转运前加强患者评估，密切监测患者生命体征，加强患者病情评估，对于符合转运条件者做好准运前的准备工作[6,7].

观察组运送途中联合综合护理方法: (1)运送前护理. 运送前医生和护士加强患者病情评估，了解患者神志、瞳孔、生命体征、血氧饱和度及呼吸情况，判断患者运送的可行性和必要性[8]. 护士告知患者家属转运过程中可能存在的风险，在患者家属签字后方可转运，并根

表 1　2组运送途中突发事件发生率比较 [n = 40, n(%)]

分组	输液管脱落	供氧中断	心脏骤停	血压异常	管道脱落	发生率
观察组	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	2(5.00)	0(0.00)	3(7.50)
对照组	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)	1(2.50)	8(20.00)
χ^2值						6.014
P值						<0.05

表 2　2组护理前、护理后焦虑、抑郁评分比较 [n = 40, mean ± SD, 分)

分组	汉密尔抑郁量表评分		焦虑评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	51.24 ± 3.25	34.12 ± 2.03	50.93 ± 3.19	36.01 ± 1.99
对照组	50.93 ± 3.12	43.24 ± 2.31	49.98 ± 3.16	40.93 ± 2.03
t值	1.294	22.192	0.593	19.293
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3　2组护理满意度比较 [n = 40, n(%)]

分组	满意	一般	不满意	满意率
组观察组	36(90.0)	3(7.50)	1(2.50)	39(97.50)
对照组	31(77.50)	4(10.00)	5(12.50)	35(87.50)
χ^2值				5.396
P值				<0.05

据患者病情情况给予综合护理. 同时, 运送前做好运送工具、抢救器械、监护器械及药品的准备, 降低运送突发事件发生率[9]. 同时, 转运过程中为患者提供绿色通道, 为患者转运提供便利; (2)运送途中护理. 运送途中密切观察患者生命体征, 注意患者意识、瞳孔变化情况, 并及时调整患者体位保证患者舒适. 同时, 护士应加强与患者沟通、交流, 了解患者存在的不适并及时处理[10]. 对于意识障碍者, 让患者保持平卧位姿势, 头偏向一侧, 保持呼吸道通畅, 避免呕吐物流入气道引起窒息. 此外, 运送途中护士应加强各种管道的检查、固定方法等, 密切观察各种仪器的运作情况. 运送途中做好患者安全防护, 对于内心焦虑、烦躁患者可以给予约束带, 降低突发事件发生率[11]; (3)运送后护理. 运送达到接收科室后应该协助科室人员安置患者, 做好科室之间的交接工作, 如: 患者的病例、存在的问题、药物使用及管道使用情况, 待双方确认无误后签字, 完成本次运送.

1.3 观察指标 (1)突发事件发生率. 观察2组运送途中突发事件发生率, 包括: 输液管脱落、供氧中断、心脏骤停、血压异常、管道脱落等; (2)心理波动. 2组患者护理前、护理后7 d采用汉密尔顿抑郁量表和焦虑量表对患者护理前、后进行评定, 得分越高, 心理波动越大[12]; (3)护理满意度. 采用自拟问卷调查表对患者护理满意度进行评定, 总分≥90分为满意; 70-90分为一般; <70分为不满意[13].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组运送途中突发事件发生率比较 观察组护理后运送途中突发事件发生率低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理前、护理后焦虑、抑郁评分比较 2组护理前焦虑、抑郁评分差异无统计学意义(P<0.05); 观察组护理后焦虑、抑郁评分, 低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组护理满意度比较 观察组护理满意率高于对照组(P<0.05, 表3).

3 讨论

胃癌是临床上发病率较高的恶性肿瘤, 具有发病率高、死亡率高, 且多发于50岁以上人群中, 严重影响患者健康. 目前, 对于胃癌以手术治疗为主, 通过手术治疗能将病灶部位进行切除, 从而改善患者症状, 延长患者寿命. 但是, 部分

创新盘点
本研究对胃癌患者的运送护理方法进行分析, 并且认为综合护理联合常规护理在胃癌患者运送中能取得预期效果.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对胃癌患者选择合适运送护理方法具有显著的指导作用, 且临床中综合护理联合常规护理的实施能降低运送风险, 临床应用前景也比较广泛.

同行评价
本研究选题合理, 设计科学, 结果可靠, 有一定的参考价值.

患者术后运送过程中由于护理不当, 导致突发事件发生率较高, 严重者甚至威胁其生命, 不利于患者术后恢复[14]. 近年来, 综合护理联合常规护理在胃癌运送中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组护理后运送途中突发事件发生率, 低于对照组(P<0.05). 综合护理是一种新型的护理模式, 将其运用于胃癌患者运送中能从运送前、运送中及运送后等多角度完成对患者的护理, 能动态了解患者病情变化情况, 根据可能出现的突发事件做好相应的预防措施. 通过加强与患者的沟通交流, 能了解患者的真实感受和不适, 能及时发现运动中存在的问题, 从而消除患者内心的负性情绪, 充分发挥患者主观能动性, 降低运送风险. 本研究中, 2组护理前焦虑、抑郁评分差异无统计学意义(P<0.05); 观察组护理后焦虑、抑郁评分, 低于对照组(P<0.05). 此外, 综合护理的实施能给予患者更多关心、照顾, 能发挥患者家属的积极性, 让家属参与其中, 让患者感受更多的爱, 帮助患者分散注意力, 为后期恢复奠定基础, 提高护理满意度[15]. 本研究中, 观察组护理满意率, 高于对照组(P<0.05).

总之, 胃癌患者运送途中在常规护理基础上联合综合护理效果理想, 能降低突发事件发生率, 值得推广应用.

4 参考文献

1 房欣. 急诊室实施病房化管理提升优质护理服务内涵. 护理实践与研究 2013; 10: 101-102
2 Laher G, Balmer P, Gray SJ, Dawson M, Kaczmarski EB, Borrow R. Development and evaluation of a rapid multianalyte particle-based flow cytometric assay for the quantification of meningococcal serogroup B-specific IgM antibodies in sera for nonculture case confirmation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 48: 34-43 [PMID: 16965350 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2006.00121.x]
3 郭慧艳. 分析急诊抢救室留观老年危重患者的护理风险因素及对策. 医学美学美容(中旬刊) 2014; 26: 230-230
4 王宁. 医疗失效模式与效应分析在急诊危重患者院内转运中的应用. 护理管理杂志 2013; 13: 119-120
5 Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, Kasahara S, Yasuda M, Fukao A, Matsuura K, Goto C, Murakami N, Itoh Y. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy. *Clin Ther* 2009; 31: 2126-2133 [PMID: 19922883 DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.10.017]
6 张巧利, 李兴革, 吕小青, 吴惠平, 蔡月英. 医疗失效模式与影响分析在急诊科风险管理中的应用. 南方护理学报 2012; 19: 28-31
7 刘迪. 标准模式化护理在急诊患者转运过程中的应用. 齐鲁护理杂志 2013; 31: 91-92
8 Kalantzi KI, Dimitriou AA, Goudevenos JA, Tselepis AD. The platelet hyporesponsiveness to clopidogrel in acute coronary syndrome patients treated with 75 mg/day clopidogrel may be overcome within 1 month of treatment. *Platelets* 2012; 23: 121-131 [PMID: 21806493 DOI: 10.3109/09537104.2011.597527]
9 蒋慧娟, 刘艳侠, 贺敬. 预见性护理在急诊危重患者院内转运中的应用. 国际护理学杂志 2014; 33: 2869-2871
10 李崇娜. 预见性护理在急诊科危重患者院内转运中的应用及效果评价. 内科 2014; 9: 327-328
11 阳文彬, 邓丽娟. 预见性护理在院前急救急危重症患者转运中的应用. 全科护理 2013; 11: 2171-2172
12 汪红英, 张春华, 余晖. 预见性护理对乳腺癌病人化疗后应用重组人粒细胞集落刺激因子所致骨痛的影响. 中华现代护理杂志 2013; 9: 3481-3484
13 叶琳琳, 金晓琼, 郑声浩. 预见性护理在急诊科脑卒中患者的应用及疗效观察. 护士进修杂志 2013; 28: 853-855
14 Samra Z, Rosenberg S, Madar-Shapiro L. Direct simultaneous detection of 6 sexually transmitted pathogens from clinical specimens by multiplex polymerase chain reaction and auto-capillary electrophoresis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 17-21 [PMID: 21392925 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.001]
15 Shirafuji A, Shinagawa A, Kurokawa T, Yoshida Y. Locally-advanced unresected uterine leiomyosarcoma with triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia: A case report. *Oncol Lett* 2014; 8: 637-641 [PMID: 25009648 DOI: 10.3892/ol.2014.2193]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.271

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 271-275
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

254例布鲁菌病患者肝功损伤的回顾性总结

张立波, 林晓威, 张淑敏, 李玉香

张立波, 林晓威, 张淑敏, 李玉香, 吉林大学白求恩第一医院感染科 吉林省长春市 130021

张立波, 在读硕士, 主要从事传染性疾病的研究.

基金项目: 吉林省重点科技攻关基金资助项目, No. 3D515R343428.

作者贡献分布: 此课题由张立波、林晓威、张淑敏及李玉香设计; 研究数据及分析工具由李玉香提供; 数据分析由张立波、林晓威及张淑敏完成; 本论文写作由张立波完成.

通讯作者: 李玉香, 副教授, 130021, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学白求恩第一临床学院感染症科.
yuxiangli612@126.com
电话: 0431- 88785617

收稿日期: 2016-10-30
修回日期: 2016-11-24
接受日期: 2016-11-29
在线出版日期: 2017-01-28

Characteristics of liver function in brucellosis patients with liver injury: A retrospective evaluation of 254 cases

Li-Bo Zhang, Xiao-Wei Lin, Shu-Min Zhang, Yu-Xiang Li

Li-Bo Zhang, Xiao-Wei Lin, Shu-Min Zhang, Yu-Xiang Li, Department of Infectious Diseases, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Supported by: Jilin Provincial Key Scientific Research Project, No. 3D515R343428.

Correspondence to: Yu-Xiang Li, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Avenue, Changchun 130021, Jilin Province, China. yuxiangli612@126.com

Received: 2016-10-30
Revised: 2016-11-24
Accepted: 2016-11-29

Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To summarize the characteristics of liver function in brucellosis patients with liver injury.

METHODS

The clinical and laboratory data of 254 brucellosis patients with liver injury treated at the First Hospital of Jilin University were retrospectively evaluated.

RESULTS

The age of the 254 patients ranged from 2 to 80 years. All of the patients were diagnosed according to the 2012 brucellosis guidelines. Among the 254 patients, the majority had an increase in alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels < 3 times, an increase in γ-glutamyl transferase > 3 times, slightly elevated alkaline phosphatase, and normal total bilirubin. The disease duration was shorter in the abnormal liver function group than in the normal liver function group, but the highest temperature was higher in the abnormal liver function group. All patients were treated according to the World Health Organization recommendations. The time to fever relief in the two groups had no significant difference, but white blood cells, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate were higher in patients with normal liver function than in those without. Of 31 patients with abnormal liver function who were followed, no treatment failure occurred, but five had relapse. In the 44 patients with normal liver function who were randomly followed,

背景资料
早在1949年Popper等已证实了布鲁菌感染可引起肝细胞损伤, 随之证实布鲁菌病可以引起肝脏功能损伤, 如未进行治疗可导致肝硬化、肝脏组织死亡、肉芽肿性肝炎、胆囊炎, 本文主要对肝功损伤作一回顾性分析.

同行评议者
李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院; 伦永志, 副教授, 大连大学医学院; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学

研发前沿
在近年的布鲁菌病研究分析中, 证实超过70%的布鲁菌病患者存在消化系统并发症, 但很少对患者肝功能改变进行评估, 急性肝炎更少见, 本文以此为入点进行分析.

three had treatment failure and six had recurrence. There was no significant difference between the two groups in the recurrence rate (P = 0.764). Total bilirubin was higher in patients with viral hepatitis than in those without.

CONCLUSION
Brucella infection can cause varying degrees of liver dysfunction, and ALT or AST increase is usually not more than 3 times. Occasionally, patients may develop severe liver injury, but systemic inflammatory is slight. After a short period of treatment, liver function returns to normal in most cases. Liver injury is more severe in those also having viral hepatitis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Brucellosis; Liver function; Inflammatory response; Injury; Treatment

Zhang LB, Lin XW, Zhang SM, Li YX. Characteristics of liver function in brucellosis patients with liver injury: A retrospective evaluation of 254 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 271-275 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/271.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.271

摘要
目的
分析吉林大学白求恩第一临床学院感染科布鲁菌病合并肝功损伤的特点.

方法
对吉林大学白求恩第一临床学院感染科2000-01/2016-05的住院的254例布鲁菌病合并肝脏损伤患者的症状、体征、实验室检查进行回顾性分析.

结果
肝功损伤患者的年龄在2-77岁之间, 并根据2012年布鲁菌病诊疗指南明确诊断为布鲁菌病, 其中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高程度多不超过3倍, γ-谷氨酰转肽酶多明显升高超过3倍以上, 碱性磷酸酶多数仅轻度升高, 总胆红素多处于正常范围内. 肝功能异常组与肝功能正常组比较中, 肝功能异常组患者病程时间少于肝功能正常组, 但最高体温高于肝功能正常组, 所有的患者均根据世界卫生组织的推荐方案进行治疗, 两组患者的热退时间无明显差异, 同时比较两组的生化指标可见肝功能正常组患者的白细胞、C反应蛋白、血沉高于肝功能异常组患者. 肝功能异常组随机回访患者31例, 其中无患者出现治疗失败, 5例患者复发. 肝功能正常组随机回访患者44例, 3例患者治疗失败, 6例患者复发, 两组患者复发率无明显差异(P = 0.764). 非病毒性肝炎组与合并病毒性肝炎组的比较中, 合并病毒性肝炎患者的总胆红素高于非病毒性肝炎组.

结论
布鲁菌感染可引起不同程度的肝功损伤, 生化指标上ALT、AST多不超过3倍, 偶有重度肝损伤患者, 但肝损伤患者全身炎症反应较轻, 经过短期抗布病治疗后肝功损伤多数可恢复正常, 但合并病毒性肝炎时往往肝损伤更重.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 布鲁氏菌病; 肝功能; 炎症反应; 损伤; 治疗

核心提要: 布鲁菌合并肝功损伤时, 生化指标谷丙转氨酶、谷草转氨酶多不超过3倍, 偶有重度肝损伤患者, 且肝损伤患者全身炎症反应较轻, 经过短期抗布病治疗后肝功肝脏损伤多数可恢复正常, 但合并病毒性肝炎时往往肝损伤更重.

张立波, 林晓威, 张淑敏, 李玉香. 254例布鲁菌病患者肝功损伤的回顾性总结. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 271-275 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/271.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.271

0 引言
布鲁菌病是因布鲁杆菌感染而引起的一种人畜共患病, 主要是通过与患畜或患畜的排泄物接触, 或是食用污染的肉、鲜奶或乳制品而感染. 布鲁菌病引起的肝脏损伤可以多种形式表现出来, 可引起肝脏功能损伤, 如未进行治疗可导致肝硬化、肝脏组织死亡、肉芽肿性肝炎、胆囊炎[1-5], 生化指标上多表现为转氨酶升高. 本文记录了254例布鲁菌病患者并对这些患者肝功损伤作一回顾性分析.

相关报道
布鲁菌感染可以引起轻度的转氨酶升高, 或是引起肝脏重大, 有的可引起肝脏慢性化脓性改变, 少数可引起急性肝炎等, 肝功损伤生化指标上多表现为转氨酶升高, 一些文章中认为一般情况下转氨酶升高不到正常值上限的3倍.

1 材料和方法
1.1 材料
1.1.1 研究对象: 254例患者(男性220例, 女性34例)为2000-01/2016-05吉林大学白求恩第一临

表 1 布鲁菌病患者的症状特点

主诉	*n*
发热	237
乏力	67
多汗	70
肌肉关节痛	128
腰背痛	40
头痛	78
其他[1]	56

[1]包括腹胀、腹痛、皮疹、双下肢无力.

表 2 肝损伤患者的肝功改变特点

肝功	中位数(range)
年龄(岁)	44(1–77)
ALT(IU/L)	79(19.4–3317.7)
AST(IU/L)	86(14.1–2034)
GGT(IU/L)	113.7(6.9–1216.4)
ALP(IU/L)	126(9.3–1057)
总胆红素(μmol/L)	11.8(2.5–333.5)

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶.

床学院感染科的住院患者.

1.1.2 诊断标准: 根据2012年布鲁菌病诊疗指南[1]明确诊断为布鲁菌病, 诊断标准: (1)流行病学史: 发病前与家畜或畜产品、布鲁菌培养物等有密切接触史, 或生活在布病流行区的; (2)表现出发热, 乏力, 多汗, 肌肉和关节疼痛, 或伴有肝、脾、淋巴结和睾丸肿大等表现; (3)试管凝集试验(SAT): 滴度为 1∶l00++及以上或病程一年以上滴度 1∶50++及以上或半年内有布鲁菌疫苗接种史, 滴度达1∶100++及以上者; (4)补体结合试验(CFT): 滴度1∶10++及以上; (5)布病抗-人免疫球蛋白试验(Coomb's): 滴度1∶400++及以上. 具备(1)、(2)两点并同时符合(3)、(4)、(5)中任1条可明确诊断. 体液或是组织培养阳性为金标准. 肝损伤标准: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)超过40 IU/L或是谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)超过50 IU/L, γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)超过32.4 IU/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)超过105.6 IU/L, 总胆红素超过17.7 μmol/L.

1.2 方法 统计合并肝功损伤的布鲁菌病患者的症状、体征及实验室检查指标, 同时随机选取2000-01/2016-05吉林大学白求恩第一临床学院感染科的住院布鲁菌病患者(不合并肝功损伤)200例, 将两组患者进行比较. 同时在肝功损伤的患者中挑选出合并病毒性肝炎的患者17例, 标记为病毒性肝炎组, 不合并病毒性肝炎的患者归为非病毒性肝炎组, 将两组患者ALT、AST、GGT、ALP、总胆红素进行比较.

统计学处理 将统计的数据通过SPSS软件20.0进行数据分析, 急性期患者与慢性期患者和局灶病变组患者与非局灶病变组患者的生化指标的比较采用二样本Mann-Whitney *U*检验, $P<0.05$认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 布鲁菌病患者的症状特点 254例布鲁菌病患者的症状特点统计如表1, 其中发热是最常见的症状, 占总患者的93.3%.

2.2 肝损伤患者的肝功改变特点 存在肝功损伤患者的年龄在2-77岁之间, ALT、AST、GGT、ALP、总胆红素改变情况如表2, ALT、AST升高程度多不超过3倍, GGT多明显升高超过3倍以上, ALP多数仅轻度升高, 总胆红素多处于正常范围内, 254例患者中48例患者出现总胆红素升高.

2.3 肝功异常组与肝功正常组患者比较 如表3所示, 肝功能异常组患者病程时间少于肝功能正常组, 但最高体温高于肝功能正常组, 所有的患者均根据世界卫生组织的推荐方案进行治疗, 但因患者年龄不同, 对药物的反应情况不同, 同时因药物的不良反应问题, 多西环素、利福平、链霉素、氧氟沙星等以不同的组合应用于治疗中. 两组患者的热退时间无明显差异, 同时比较两组的生化指标可见肝功能正常组患者的白细胞、C反应蛋白、血沉高于肝功能异常组患者. 在肝功能异常组随机回访患者31例, 其中无患者出现治疗失败, 5例患者复发. 在肝功能正常组随机回访患者44例, 3例患者治疗失败, 6例患者复发, $P = 0.764$, 两组患者复发率无明显差异.

2.4 非病毒性肝炎组与合并病毒性肝炎组的比较 两组患者的ALT、AST、GGT、ALP无明显异常, 合并病毒性肝炎患者的总胆红素高于非病毒性肝炎组(表4).

创新盘点

本文分析了布鲁菌患者肝功损伤的特点, 同时比较了存在肝功损伤的患者与不合并肝功损伤的患者的症状、生化指标方面的区别, 同时比较和合并病毒性肝炎与不合并病毒性肝炎患者的肝功损伤区别, 这是其他文章中未提到的.

应用要点
随着对布鲁菌感染后合并肝损伤的认识, 通过对布病合并肝损伤的分析可能对临床治疗具有指导意义.

表 3 肝功异常组与肝功正常组患者比较

临床特点	肝功能异常组均值(range)	肝功能正常组均值(range)	*P*值
病程(d)	34.6(3–365)	86.9(4–3650)	0.000
最高温度(℃)	39.3(37.5–42.1)	39.1(37.4–42.0)	0.017
热退时间(d)	4.5(1–60)	4.1(1–19)	0.354
白细胞(10^3/mm^3)	5.5(1.0–26.2)	6.9(1.7–23.7)	0.000
C反应蛋白(mg/dL)	44.9(0.42–232)	54.3(2.11–207)	0.008
血沉(mm/h)	27.9(2–120)	36.5(2–120)	0.020

表 4 非病毒性肝炎组与合并病毒性肝炎组的比较

肝功	非病毒性肝炎组中位数(range)	合并病毒性肝炎组中位数(range)	*P*值
ALT(IU/L)	76.4(19.4–3317.7)	108.8(43.7–617.5)	0.163
AST(IU/L)	85.5(14.1–2034)	96(37–540.1)	0.548
GGT(IU/L)	112.7(6.9–1216.4)	134.4(30–311.7)	0.617
碱性磷酸酶(IU/L)	126(9.3–1057)	138(63.3–274)	0.501
总胆红素(μmol/L)	11.7(2.5–333.5)	17.1(7.5–69.9)	0.015

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ–谷氨酰转肽酶.

3 讨论

布鲁菌病的症状无特异性, 一般可引起发热、乏力、多汗、关节肌肉痛、腰背痛、头痛等症状, 本篇文章中所有肝功能损伤患者最常见的症状是发热, 254例患者中237例(93.3%)患者以发热为主诉, 与不合并肝功损伤患者无明显差异($P<0.05$).

有文章[6]证实超过70%的布鲁菌病患者存在消化系统并发症, 但很少对患者肝功能改变进行评估, 急性肝炎更少见. 布鲁菌感染对肝脏的损伤可表现为多种形式, 可以引起轻度的转氨酶升高, 或是引起肝脏重大, 有的可引起肝脏慢性化脓性改变, 少数可引起急性肝炎等[6-12], 肝功损伤生化指标上多表现为转氨酶升高, 一些文章[13-17]中认为一般情况下转氨酶升高不到正常值上限的3倍. 本篇文章中ALT、AST升高程度与上述文章基本相同, ALT、AST明显升高, 超过3倍的患者61例(占24%), 总胆红素多处于正常范围内, 254例患者中48例(18.9%)患者出现总胆红素升高. 可见布鲁菌感染多是引起轻度的肝功损伤, 但也存在转氨酶、胆红素明显升高的重症患者.

本文出现肝功损伤的布鲁菌病患者的病程时间、最高体温, 白细胞数、C反应蛋白、血沉均低于肝功能正常组患者, 可见肝损伤患者全身炎症反应更轻, 但经过抗布病治疗后, 症状改善时间基本相同. 同时有些文章中认为合并肝损伤的患者症状更重, 复发概率更高[7]. 本篇文章中通过对患者的回访分析, 肝功能异常组患者的复发率16.1%, 肝功能正常组患者的复发率13.6%, 两者之间基本相同, 与上述文章的结果有所不同.

在布鲁菌病和病毒性肝炎同时存在的情况下, 转氨酶、GGT、ALP的升高情况与非病毒性肝炎组未见明显异常, 但总胆红素明显高于非病毒性肝炎组, 肝损伤更重.

总之, 布鲁菌感染可引起不同程度的肝功损伤, 生化指标上ALT、AST多不超过3倍, 偶有重度肝损伤患者, 且肝损伤患者全身炎症反应较轻, 经过短期抗布病治疗后肝功肝脏损伤多数可恢复正常, 但合并病毒性肝炎时往往肝损伤更重.

4 参考文献

1 Caballeria E, Masso RM, Arago JV, Sanchis A. Ascites as the first manifestation of Brucella granulomatous hepatitis. *J Hepatol* 1992; 15: 415-416 [PMID: 1447508 DOI: 10.1016/0168-8278(92)90080-9]
2 McCullough NB, Eisele CW. Brucella hepatitis leading to cirrhosis of the liver. *AMA Arch Intern Med* 1951; 88: 793-802 [PMID: 14867983 DOI: 10.1001/archinte.1951.03810120094009]
3 Débat-Zoguéreh D, Badiaga S, Uzan E, Le Treut YP, Lebreuil G, Bourgeade A. [Necrotizing hepatic granuloma of brucellosis origin. Apropos

of a case]. *Rev Med Interne* 1995; 16: 63-66 [PMID: 7871272 DOI: 10.1016/0248-8663(96)80666-7]
4 Cervantes F, Bruguera M, Carbonell J, Force L, Webb S. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Postgrad Med J* 1982; 58: 346-350 [PMID: 7122367 DOI: 10.1136/pgmj.58.680.346]
5 Calik S,Gokengin D. Human brucellosis in Turkey: A review of the literature between 1990 and 2009. *Turk J Med Sci* 2009; 41: 549-555
6 Erdem I, Cicekler N, Mert D, Yücesoy-Dede B, Ozyurek S, Goktas P. A case report of acute hepatitis due to brucellosis. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 349-350 [PMID: 16046270 DOI: 10.1016/j.ijid.2004.12.002]
7 Ozaras R, Celik AD, Demirel A. Acute hepatitis due to brucellosis in a laboratory technician. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 264 [PMID: 15288685 DOI: 10.1016/j.ejim.2004.04.010]
8 Ariza J, Pigrau C, Cañas C, Marrón A, Martínez F, Almirante B, Corredoira JM, Casanova A, Fabregat J, Pahissa A. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1024-1033 [PMID: 11264030 DOI: 10.1086/319608]
9 Kilicaslan B, Cengiz N, Pourbagher MA, Cemil T. Hepatic abscess: a rare manifestation of brucellosis in children. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 699-700 [PMID: 17618456 DOI: 10.1007/s00431-007-0554-4]
10 Aygen B, Sümerkan B, Doğanay M, Sehmen E. Prostatitis and hepatitis due to Brucella melitensis: a case report. *J Infect* 1998; 36: 111-112 [PMID: 9515679 DOI: 10.1016/S0163-4453(98)93486-7]
11 Young E. Brucella species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2000: 2386–2393
12 Zadeh MA, Allami A, Alavian SM. Acute Brucella Hepatitis in an Urban Patient. *Hepat Mon* 2009; 9: 310-313
13 Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, Akdeniz H. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e469-e478 [PMID: 19910232 DOI: 10.1016/j.ijid.2009.06.031]
14 Bzeizi KI, Benmousa A, Sanai FM. Coincidence of acute brucella hepatitis and dengue fever or serologic cross-reactivity? *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 299-301 [PMID: 20871199 DOI: 10.4103/1319-3767.70621]
15 Hizel K, Guzel O, Dizbay M, Karakus R, Senol E, Arman D, Aktas F, Ulutan F. Age and duration of disease as factors affecting clinical findings and sacroiliitis in brucellosis. *Infection* 2007; 35: 434-437 [PMID: 17906836 DOI: 10.1007/s15010-007-6361-z]
16 Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Kondova I. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 342-347 [PMID: 17241808 DOI: 10.1016/j.ijid.2006.10.002]
17 Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovska K. Human brucellosis in Macedonia - 10 years of clinical experience in endemic region. *Croat Med J* 2010; 51: 327-336 [PMID: 20718086 DOI: 10.3325/cmj.2010.51.327]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

同行评价

作者通过分析得出布鲁菌感染可引起不同程度的肝功能损伤, 谷丙转氨酶、AST等生化指标一般不超过3倍, 重度肝损伤者全身炎症反应较轻, 多数经过短期抗布鲁菌病治疗后肝脏损伤可恢复正常, 合并病毒性肝炎时肝损伤更重. 具有一定的临床诊断和治疗指导意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.276

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 276-280
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

低分子肝素对胃癌患者治疗效果及肾功能影响

楼 建, 周月芬, 吴敏华, 黄剑辉

背景资料
胃癌是一种临床较为常见的恶性肿瘤, 与患者生活环境、遗传、饮食习惯及幽门螺杆菌感染等多种因素有关, 具有高死亡率的特点. 临床研究显示, 在亚洲地区该病发病率已成为仅次于肺癌的二号恶性肿瘤, 且呈现年轻化趋势, 严重威胁患者的生命安全.

楼建, 周月芬, 吴敏华, 黄剑辉, 丽水市中心医院肿瘤内科 浙江省丽水市 323000

楼建, 主治医师, 主要从事各种消化系肿瘤的化疗及分子靶向治疗的研究.

作者贡献分布: 课题由周月芬设计; 研究过程由楼建、周月芬、吴敏华及黄剑辉共同完成; 数据分析由楼建、吴敏华及黄剑辉共同完成; 本论文写作由楼建与吴敏华完成.

通讯作者: 周月芬, 主任医师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 丽水市中心医院肿瘤内科. lszhouyf2012@qq.com
电话: 0578-2285325

收稿日期: 2016-10-18
修回日期: 2016-11-12
接受日期: 2016-11-21
在线出版日期: 2017-01-28

Effect of low-molecular heparin on therapeutic effect and renal function in patients with gastric cancer

Jian Lou, Yue-Fen Zhou, Min-Hua Wu, Jian-Hui Huang

Jian Lou, Yue-Fen Zhou, Min-Hua Wu, Jian-Hui Huang, Department of Medical Oncology, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yue-Fen Zhou, Chief Physician, Department of Medical Oncology, Lishui Central Hospital, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. lszhouyf2012@qq.com

Received: 2016-10-18
Revised: 2016-11-12
Accepted: 2016-11-21
Published online: 2017-01-28

同行评议者
刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

Abstract

AIM
To evaluate the effect of low-molecular heparin on therapeutic effect and renal function in patients with gastric cancer.

METHODS
Ninety-six patients with gastric carcinoma treated at our hospital from May 2013 to December 2015 were randomly divided into either a control group or an observation group, with 48 cases in each group. The control group was treated with standard chemotherapy, and the observation group was additionally given subcutaneous injections of low molecular heparin on the basis of standard chemotherapy. Therapeutic effect, rate of complications, and renal damage index were compared between the two groups.

RESULTS
After two courses of treatment, the total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (85.42% *vs* 64.58%, $\chi^2 = 5.556$, $P = 0.018$); blood urea nitrogen, serum creatinine, albumin/serum creatinine ratio, and urine N-acetyl-β-D-glucosamidase/serum creatinine ratio were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.01$); and the rates of gastrointestinal reaction, deep venous thrombosis, pulmonary embolism and liver and kidney dysfunction were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). However, the incidence of bleeding in the two groups showed no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION
Treatment with low-molecular heparin can obviously improve the therapeutic effect in

gastric cancer patients, shorten the treatment course, and reduce the economic burden of the family, and is associated with fewer complications in gastric cancer patients. Low-molecular heparin has obvious anticoagulant effect and can improve renal function in patients with gastric cancer.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Low-molecular heparin; Blood urea nitrogen; Serum creatinine; Deep vein thrombosis

Lou J, Zhou YF, Wu MH, Huang JH. Effect of low-molecular heparin on therapeutic effect and renal function in patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 276-280 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/276.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.276

摘要

目的

研究低分子肝素对胃癌患者的治疗效果及其安全性, 并分析其对患者肾功能的影响.

方法

研究对象选取丽水市中心医院2013-05/2015-1收治的胃癌患者96例, 运用数字随机法将其分为对照组和观察组, 每组各48例, 对照组患者行常规化疗方法, 观察组在常规化疗的基础上, 增加低分子肝素皮下注射治疗, 比较两组患者治疗效果及并发症发生情况, 并比较两组患者治疗后肾功能损伤指标水平.

结果

治疗两个疗程后, 观察组患者总有效率明显高于对照组(85.42% *vs* 64.58%)(χ^2 = 5.556, *P* = 0.018); 且治疗后观察组患者血尿素氮、血清肌酐(serum creatinine, Cr)、白蛋白/Cr及尿N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶/Cr水平均明显低于对照组(*P*<0.01); 同时治疗后观察组患者胃肠道反应、深静脉血栓、肺栓塞及肝肾损伤等并发症发生率均明显少于对照组(*P*<0.05), 且两组患者出血情况发生率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05).

结论

低分子肝素可以明显增加胃癌患者的治疗效果, 缩短患者疗程, 进而减轻患者家庭的经济负担, 且治疗后并发症少, 安全性高, 同时低分子肝素在治疗肾脏疾病方面, 具有明显的抗凝效果, 使患者肾功能得到改善, 为胃癌患者的临床治疗提供依据.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 低分子肝素; 血尿素氮; 血肌酐; 深静脉血栓

核心提要: 低分子肝素用药方便, 可以抑制胃癌患者肿瘤中新生血管的形成, 并减少其血液供应, 达到延缓肿瘤转移及增殖的目的. 低分子肝素联合替吉奥与紫杉醇治疗, 可以改善胃癌患者血液高凝状态, 减少治疗后并发症的发生率.

楼建, 周月芬, 吴敏华, 黄剑辉. 低分子肝素对胃癌患者治疗效果及肾功能影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 276-280 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/276.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.276

0 引言

胃癌是临床上一种常见的恶性肿瘤, 随着现在生活饮食习惯的调整, 该病的发病率呈现年轻化趋势[1], 流行病学研究[2]显示, 该病具有明显的地域区分, 在我国沿海地区及西北地区发病率明显高于其他地区, 其中中老年女性是该病的高发人群, 约占到总发病率的60%. 且该病在发病初期临床症状不明显, 大多数患者仅伴有呕吐、恶心等普通症状, 易误诊为溃疡性疾病, 使患者错过最佳的治疗时期, 病情进一步恶化为中后期胃癌, 降低了手术切除的成功率. 该病的发病原因较为复杂, 主要是由于患者生活环境、遗传、饮食习惯及幽门螺杆菌感染等多种因素有关, 具有高死亡率的特点[3]. 目前临床上常采用常规化疗的方法对胃癌患者进行救治, 但化疗会增加深静脉血栓的发生率, 加上化疗患者的机体免疫能力严重下降, 使患者生命安全受到严重威胁[4]. 临床研究显示, 低分子肝素对于胃癌患者治疗具有独特优势, 对于缓解患者病情, 延长患者生命具有重要价值, 为研究低分子肝素对胃癌患者治疗效果, 并分析其对患者肾功能的影响, 丽水市中心医院选取2013-05/2015-12收治的96例胃癌患者作为研究对象, 采用低分子肝素联合常规化疗与常规化疗, 观察两组治疗效果、并发症及肾功能损伤情况, 现将具体报告如下.

研发前沿

低分子肝素可以抑制肿瘤中新生血管形成, 减少肿瘤细胞的血液供应, 同时, 低分子肝素对基质金属蛋白酶及乙酰肝素酶的活性具有抑制作用, 阻止细胞基底膜及外基质发生降解, 改善胃癌患者血液高凝状态, 减少肺栓塞和深静脉血栓的发生率.

相关报道

朱民高等研究显示, 低分子肝素可以减少基质血管内皮损伤, 减少胃癌患者肿瘤细胞从血管中迁出及迁入, 减少基质金属蛋白酶的表达, 达到抑制肿瘤血管生成, 减少治疗后并发症的目的, 与本次结果中, 观察组治疗后并发症发生率明显少于对照组的结论相一致.

创新盘点

本次研究中发现低分子肝素可以抑制基质金属蛋白酶及乙酰肝素酶的活性, 阻止细胞基质底膜及外基质发生降解, 抑制肿瘤细胞黏附及转移, 减少肺血栓及深静脉血栓等并发症, 使血尿素氮、血清肌酐、白蛋白/血清肌酐、尿N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶/血清肌酐水平均显著降低.

应用要点

本研究对胃癌患者的治疗进行了系统分析, 在常规化疗的基础上增加低分子肝素治疗, 可以抑制肿瘤中新生血管形成尿N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶/血清肌酐, 减少肿瘤细胞的血液供应, 同时低分子肝素可以抑制基质金属蛋白酶及乙酰肝素酶的活性, 减少治疗后肺血栓及深静脉血栓等并发症.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象选取丽水中心医院2013-05/2015-12收治的胃癌患者96例, 纳入标准: (1)经临床症状、胃镜下活检及细胞学检查确诊为胃癌患者; (2)卡氏评分>60分; (3)治疗前无放化疗史, 且能承受化疗患者; (4)均自愿参加并签署知情同意书. 排除标准: (1)合并其他肿瘤及肿瘤出血患者; (2)合并语言及书写能力障碍患者; (3)合并心、肝、肾、肺等重要器官组织疾病; (4)合并精神类疾病, 意识障碍无法配合治疗患者. 运用数字随机法将其分为对照组和观察组, 每组各48例, 对照组患者男性16例, 女性32例, 平均年龄为61.64岁±7.28岁, 平均病程7.53年±2.46年, 其中胃绒毛细胞癌患者9例, 低分化腺癌患者15例, 中分化腺癌患者13例, 黏液细胞癌患者11例; 观察组患者男性17例, 女性31例, 平均年龄为62.04岁±6.96岁, 平均病程为7.68年±2.37年, 其中胃绒毛细胞癌患者10例, 低分化腺癌患者14例, 中分化腺癌患者12例, 黏液细胞癌患者12例. 两组患者在性别、年龄、病程及疾病类型等一般资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 故具有可比性, 同时本次研究经院内伦理委员会批准同意. 药物: 替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司生产); 低分子肝素(海南通用同盟药业有限公司生产).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者采用替吉奥联合紫杉醇治疗方案, 从第1-14天, 给予胃癌患者口服替吉奥胶囊, 根据患者体表面积决定每次服用剂量, 当体表面积<1.25 m^2时服用剂量为40 mg/次, 当1.25 m^2<体表面积<1.50 m^2时, 服用剂量为50 mg/次, 当体表面积>1.5 m^2时服用剂量为60 mg/次, 2次/d, 同时联合紫杉醇静脉给药, 在第1、8、15天将紫杉醇注射液加于5%葡萄糖液500 mL对患者进行滴注, 滴注3 h, 4 wk为1个治疗周期, 连续治疗2个周期; 观察组在此基础上增加低分子肝素皮下注射, 将低分子肝素5000 IU对患者进行皮下注射, 1次/d, 4 wk为1个治疗周期, 连续治疗2个周期.

1.2.2 观察指标: (1)治疗2个周期后, 比较两组患者的治疗效果差异; (2)比较2组患者治疗后肾功能损伤指标水平差异; (3)比较2组患者治疗后胃肠道反应、深静脉血栓、血小板下降及肝肾损伤等并发症发生情况差异.

1.2.3 疗效评定: 根据世界卫生组织肿瘤病灶分类及疗效评价标准分为(1)完全缓解(complete response, CR): 所有病灶完全消失, 肿瘤标志物恢复正常; (2)部分缓解(partial response, PR): 基线病灶长径总和减少>30%; (3)疾病稳定(stable disease, SD): 基线病灶长径总和有所减少<30%, 或者基线病灶长径总和增加<20%; (3)疾病进展(progressive disease, PD): 有新病灶出现或者基线病灶长径总和增加>20%. 总有效率 = (CR+PR+SD)/总例数×100%. 治疗后抽取患者静脉血对血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和血肌酐(serum creatinine, Cr)进行测定, 同时采集患者尿标本测定患者微量白蛋白(albumin/serum creatinine, Alb)和N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶[尿N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(urine N-acetyl-beta-D-glucosamidase/serum creatinine, NAG)]/Cr水平. 为了减少因为尿液稀释对检测结果造成影响, 我们选择Alb、NAG与Cr浓度比作为检测肾功能损伤指标.

统计学处理 所有统计学资料都采用SPSS21.0专业统计学软件进行数据分析, BUN、Cr、Alb和NAG水平采用mean±SD表示, 组间比较用t检验; 治疗效果及并发症发生率采用n(%)表示, 组间比较用χ^2检验; 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者治疗效果比较 治疗2个疗程后, 观察组患者总有效率明显高于对照组患者总有效率(85.42% *vs* 64.58%)(χ^2 = 5.556, P = 0.018)(表1).

2.2 2组患者治疗后肾功能损伤指标水平比较 治疗后观察组患者BUN、Cr、Alb/Cr及NAG/Cr水平均明显低于对照组(P<0.01)(表2).

2.3 2组患者治疗后并发症发生情况比较 观察组患者治疗后胃肠道反应、深静脉血栓、肺栓塞及肝肾损伤等并发症发生率均明显少于对照组(P<0.05); 两组患者出血情况发生率比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表3).

3 讨论

3.1 胃癌患者的治疗现状 随着现代人们生活压力及工作压力的不断加剧, 加上饮食习惯不规律, 使胃癌患者成为临床上较为常见的一种

表 1　2组患者治疗效果比较 [n = 48, n(%)]

分组	CR	PR	SD	PD	总有效率
对照组	4(8.33)	12(25.00)	15(31.25)	17(35.42)	31(64.58)
观察组	10(20.83)	17(35.42)	14(29.17)	7(14.58)	41(85.42)
χ^2值		5.556			
P值		0.018			

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展.

表 2　2组患者治疗后肾功能损伤指标水平比较 (n = 48, mean ± SD)

分组	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	Alb/Cr(mg/mmoL)	NAG/Cr(U/mmoL)
对照组	7.98 ± 3.19	85.71 ± 6.50	14.77 ± 2.34	3.80 ± 0.86
观察组	4.09 ± 1.08	65.11 ± 5.20	9.22 ± 1.97	2.53 ± 0.86
t值	3.652	7.823	5.743	3.309
P值	0.002	0.000	0.000	0.004

BUN: 血尿素氮; Cr: 血清肌酐; Alb/Cr: 白蛋白/血清肌酐; NAG/Cr: 尿N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶/血清肌酐.

表 3　2组患者治疗后并发症发生情况比较 [n = 48, n(%)]

分组	胃肠道反应	深静脉血栓	肺栓塞	肝肾损伤	出血
对照组	8(16.67)	9(18.75)	8(16.67)	7(14.58)	3(6.25)
观察组	1(2.08)	2(4.17)	2(4.17)	1(2.08)	6(12.50)
χ^2值	6.008	5.031	4.019	4.909	1.103
P值	0.014	0.025	0.045	0.027	0.294

名词解释

血尿素氮(BUN): 尿素氮为人体蛋白质分解代谢的产物, 90%以上通过肾脏排泄, 其余的则由肠道和皮肤排出. 当肾脏发生各种病变, 正常的排泄功能遭到破坏时, 即引起血液尿素氮浓度升高. 血液中尿素氮的含量是肾功能变化的一项重要指标; 血清肌酐(Cr): 一般认为是内生血肌酐, 内生肌酐是人体肌肉代谢的产物. 在肌肉中, 肌酸主要通过不可逆的非酶脱水反应缓缓地形成肌酐, 再释放到血液中, 随尿排泄.

疾病[5], 流行病学研究[6]显示, 在亚洲区域该病的发病率仅次于肺癌患者, 且呈现年轻化趋势, 同时该病具有高致死率特点, 严重威胁患者的生命健康. 胃癌的发病原因尚未得到系统阐明, 可能是由于环境、遗传、饮食习惯及免疫等多种因素共同作用, 使人体内原有的癌症基因表达为胃上皮细胞的突变, 引起胃癌的发生[7]. 该病发病初期临床症状不明显, 加上患者对胃癌这一疾病了解不足, 导致人们对该病不够重视, 往往造成治疗最佳时间延误, 研究[8]显示, 70%的胃癌患者会发展为中晚期胃癌, 且晚期胃癌患者通常只有3 mo的生存期, 极大增加了治疗难度, 即使患者得到了及时救治, 该病仍具有较高的复发率. 如何选择一种合适的治疗方案, 改善胃癌患者的生活质量的同时, 延长其生存期, 一直是困扰肿瘤科医生的难题. 目前临床上常采用放化疗抗癌药物对胃癌患者进行救治, 替吉奥联合紫杉醇是临床上较为常见的一种治疗方案, 能明显增加胃癌患者的生存期, 且不良反应患者也能忍受, 逐渐受到医患的广泛认可, 但研究[9,10]显示, 肺栓塞和深静脉血栓是造成胃癌患者高致死率的重要原因, 而替吉奥联合紫杉醇治疗方案可以导致血液出现高凝现象, 进一步增加肺栓塞和深静脉血栓的发生率, 同时该治疗方案还会造成胃肠道反应、出血及肝肾损伤等并发症, 严重影响患者的治疗效果及治疗后生存质量.

3.2 低分子肝素在治疗胃癌方面的优势 临床研究显示, 低分子肝素对胃癌患者具有独特优势, 对于减少胃癌患者治疗后并发症发生率, 预防血栓形成具有重要意义. 低分子肝素用药方便, 可以明显抑制肿瘤中新生血管的形成, 减少肿瘤细胞的血液供应, 进而延缓肿瘤的转移及增殖[11], 同时大量研究[12,13]表明, 低分子肝素对基质金属蛋白酶及乙酰肝素酶的活性具有抑制作用, 并阻止细胞基底膜及外基质发生降

同行评价

本文通过探讨低分子肝素联合传统化疗方案对胃癌患者治疗效果、并发症及肾功能的影响. 为胃癌的临床治疗提供了一定实验依据, 具有一定的临床实用价值. 写作规范, 逻辑性强, 可读性好, 能够很好的被医生和患者理解.

解, 从而抑制肿瘤细胞黏附及转移. 采用低分子肝素联合替吉奥与紫杉醇治疗胃癌患者, 可以明显改善患者血液高凝状态, 减少肺栓塞和深静脉血栓等并发症的发生率, 达到提高治疗安全性, 延长患者总生存期的目的, 同时也减轻了患者家庭额外经济负担[14,15]. 本次研究显示, 观察组患者治疗总有效率明显少于对照组(P<0.05), 且治疗后观察组患者胃肠道反应、深静脉血栓、肺栓塞及肝肾损伤等并发症发生率均明显少于对照组(P<0.05), 而出血发生率两组患者比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 表明低分子肝素联合替吉奥与紫杉醇治疗可以明显改善患者治疗效果, 减少并发症发生率, 出血风险也得到很好控制. 同时研究还发现, 治疗后观察组患者BUN、Cr、Alb/Cr及NAG/Cr水平均明显低于对照组(P<0.01), 表明该治疗方案可以明显减轻胃癌患者肾功能损伤, 提高治疗安全性. 但本次研究由于研究例数较少, 对于低分子肝素与出血并发症发生率相关性方面没有得到有效的证实, 需要在以后的临床治疗中进行更加详细的研究.

总之, 低分子肝素可以明显增加胃癌患者的治疗效果, 缩短患者疗程, 从而减轻患者家庭的经济负担, 且治疗后并发症少, 安全性高, 同时低分子肝素在治疗肾脏疾病方面, 具有明显的抗凝效果, 使患者肾功能得到改善, 为胃癌患者的临床治疗提供依据.

4 参考文献

1 郭欣, 范士英, 赵宝华. 细胞因子基因多态性与胃癌的研究进展. 河北医科大学学报 2014; 35: 121-123
2 孙盼盼, 刘莉, 平智广, 戚敏杰, 陈燕子, 卢明, 付晓丽. 不同地区癌症发病分布特征及聚类分析. 中国癌症杂志 2016; 26: 499-507
3 Lim JH, Lee DH, Shin CM, Kim N, Park YS, Jung HC, Song IS. Clinicopathological features and surgical safety of gastric cancer in elderly patients. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1639-1645 [PMID: 25469063 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.12.1639]
4 Delluc A, Le Gal G, Scarvelis D, Carrier M. Outcome of central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 2015; 135: 298-302 [PMID: 25491940 DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.020]
5 刘娜, 王新. 胃癌围手术期化疗的现状与进展. 中华胃肠外科杂志 2015; 4: 1671-1674
6 Boku N, Muro K, Machida N, Hashigaki S, Kimura N, Suzuki M, Lechuga M, Miyata Y. Phase I study of sunitinib plus S-1 and cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Invest New Drugs* 2014; 32: 261-270 [PMID: 23665950 DOI: 10.1007/s10637-013-9948-5]
7 Miyake K, Ishimoto T, Sugihara H, Eto K, Izumi D, Kurashige J, Hiyoshi Y, Iwagami S, Baba Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Baba H. Abstract 198: Helicobacter pylori infection via miR-328 suppression and CD44 expression in gastric mucosa causes gastric cancer initiation and progression. *Cancer Research* 2015; 75: 198-198 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2015-198]
8 孙洪鑫, 邹文斌, 廖专, 李兆申. 中国早期胃癌临床病理特点. 中国实用内科杂志 2014; 34: 631-634
9 朱正纲. 紫杉醇与替吉奥联合防治胃癌腹膜转移的临床疗效. 中华胃肠外科杂志 2015; 3: 1671-1674
10 贾锋, 苗军程, 刘元建, 侯美英, 孙雷, 杜艳芳. 替吉奥联合紫杉醇治疗晚期胃癌40例疗效观察. 山东医药 2014; 34: 82-83
11 Choi SH, Shim JH, Park CH, Song KY. Low molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in patients undergoing gastric cancer surgery: an experience from one Korean institute. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 22-27 [PMID: 24761403 DOI: 10.4174/astr.2014.86.1.22]
12 Obi AT, Diaz JA, Ballard-Lipka NL, Roelofs KJ, Farris DM, Lawrence DA, Henke PK, Wakefield TW. Low-molecular-weight heparin modulates vein wall fibrotic response in a plasminogen activator inhibitor 1-dependent manner. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2014; 2: 441-450.e1 [PMID: 25419511 DOI: 10.1016/j.jvsv.2014.02.004]
13 Chen Y, Peng J, Han M, Omar M, Hu D, Ke X, Lu N. A low-molecular-weight heparin-coated doxorubicin-liposome for the prevention of melanoma metastasis. *J Drug Target* 2015; 23: 335-346 [PMID: 25541466 DOI: 10.3109/1061186X.2014.996760]
14 朱民高, 张红, 王吉, 封芳, 朱虹. 低分子肝素联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 378-380
15 Lopez AS, Guerrero RM, Hernández TE, Palomares LJ, Candelera RO. Long-term low molecular weight heparin treatment in cancer associated venous thromboembolism patients. *Eur Respir J* 2015; 46: 2476-2476 [DOI: 10.1183/13993003]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.281

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 281-286
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察

孙久庆, 周 俊, 郑儒君

孙久庆, 周俊, 郑儒君, 浙江省桐乡市第二人民医院重症监护室 浙江省桐乡市 314511

孙久庆, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗重症胰腺炎的研究.

作者贡献分布: 此课题由孙久庆、周俊及郑儒君设计; 临床资料由周俊与郑儒君收集整理; 数据分析与论文写作由孙久庆与周俊完成; 文章修改及审阅由孙久庆完成.

通讯作者: 孙久庆, 主治医师, 314511, 浙江省嘉兴市桐乡市崇福镇青阳路42号, 浙江省嘉兴市桐乡市第二人民医院重症监护室. 18267973375@163.com

收稿日期: 2016-10-15
修回日期: 2016-11-22
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-01-28

Clinical efficacy of Taohe Chengqi decoction plus ulinastatin for patients with severe acute pancreatitis

Jiu-Qing Sun, Jun Zhou, Ru-Jun Zheng

Jiu-Qing Sun, Jun Zhou, Ru-Jun Zheng, Intensive Care Unit, the Second People's Hospital of Tongxiang City, Tongxiang 314511, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jiu-Qing Sun, Attending Physician, Intensive Care Unit, Tongxiang Second People's Hospital, 42 Qingyang Road, Chongfu Town, Tongxiang 314511, Zhejiang Province, China. 18267973375@163.com

Received: 2016-10-15
Revised: 2016-11-22
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of Taohe Chengqi decoction plus ulinastatin for patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS

One hundred and twenty-four SAP patients treated at our hospital from June 2012 to June 2016 were randomly divided into either a control or an observation group (n = 62 each). The control group received ulinastatin injection alone, while the observation group was treated with Taohe Chengqi decoction plus ulinastatin injection. Serum levels of tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin (IL)-6, IL-10, and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were measured before treatment and on days 3, 7, and 14 after treatment in both groups. After treatment, clinical efficacy, symptom improvement, and complications were compared for the two groups.

RESULTS

Times to the relief of abdominal pain, abdominal distention, recovery of normal bowel sounds, first flatus, and first anal defecation, and hospitalization days were significantly shorter in the observation group than in the control group (P < 0.05). Serum levels of IL-6 and TNF-α, and APACHE II scores on days 3, 7 and 14 were significantly lower, and those of IL-10 were significantly higher in the observation group than in the control group. The incidence of complications such as shock, acute respiratory distress syndrome, and acute renal failure was significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05). The overall effective rate of the observation group was

背景资料

现代医学认为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是由于多种原因导致胰腺内的酶异常激活, 继而破坏正常的胰腺腺泡细胞, 并释放大量肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-6等炎症因子, 不仅加重胰腺组织损伤, 同时导致发生全身炎症反应综合征. 乌司他丁为蛋白酶抑制剂, 具有抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性的作用, 从而有效缓解SAP的病程进展. 大黄单药、承气汤及清胰汤等复方制剂联合西医治疗显示了较好的疗效. 因此本研究采用了桃核承气汤联合乌司他丁的中西医结合的治疗方法.

同行评议者

孙昀, 副主任医师, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科; 张淑坤, 副研究员, 南开医院急腹症研究所, 细胞及分子生物学实验室

研发前沿
桃核承气汤中的大黄能够强烈提高胃肠道的兴奋性而促进肠道运动和保护肠道黏膜, 减少细菌移位的发生率, 加速内毒素随肠道内容物排泄, 减少炎症因子的产生和吸收入血, 降低了炎症反应的程度, 进而减少并发症的发生, 同时研究显示桃核承气汤中的大黄及桃仁均有改善胰腺微循环的作用, 从而有效的保护胰腺组织, 减少胰腺组织的坏死, 继而减轻炎症反应.

significantly higher than that of the control group (93.6% *vs* 80.6%, $P < 0.05$).

CONCLUSION
Taohe Chengqi decoction plus ulinastatin can significantly improve serum and clinical parameters and reduce the incidence of complications in SAP patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Taohe Chengqi decoction; Ulinastatin

Sun JQ, Zhou J, Zheng RJ. Clinical efficacy of Taohe Chengqi decoction plus ulinastatin for patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 281-286 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/281.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.281

摘要

目的
探讨桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的疗效.

方法
2012-06/2016-06在桐乡市第二人民医院就诊的124例SAP患者按随机数字表分为观察组和对照组, 每组各62例. 对照组患者接受常规治疗基础上加用乌司他丁, 观察组患者在对照组治疗的基础上接受桃仁承气汤经鼻空肠注入(2次/d), 2组的疗程均为2 wk. 比较治疗前及治疗第3、7、14天2组患者血清中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-10水平及急性生理与慢性健康评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluationⅡ, APACHEⅡ)的变化, 治疗结束后, 评估2组患者治疗临床症状改善情况, 并发症发生情况及有效率.

结果
观察组患者的腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排便时间及住院时间均较对照组缩短(均$P<0.05$). 观察组患者在第3、7、14天血清中TNF-α、IL-6及APACHEⅡ评分均低于对照组, 而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组(均$P<0.05$). 观察组患者在休克、急性呼吸窘迫综合征、急性肾功能衰竭及病死率方面均低于对照组(均$P<0.05$). 观察组患者的总有效率可达93.6%明显高于对照组的80.6%(均$P<0.05$).

结论
桃核承气汤联合乌司他丁治疗SAP有较好的疗效, 能够改善患者血清及临床指标, 减少相关并发症.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 重症急性胰腺炎; 桃核承气汤; 乌司他丁

核心提要: 桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症胰腺炎可以取到较好的效果, 改善患者的临床症状和相关并发症, 同时可降低血清促炎因子肿瘤坏死因子-α、白介素(interleukin, IL)-6的水平, 升高抑炎因子IL-10的水平.

孙久庆, 周俊, 郑儒君. 桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 281-286 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/281.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.281

0 引言
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上较为常见的危重症之一, 其以发病急、病情危重、并发症多、预后差以及病死率高等为主要特点, 患者的死亡率可高达30%[1,2]. 近年来中西医结合治疗急性胰腺炎疗效确切, 可有效降低病死率. 本研究旨在探讨桃核承气汤联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎临床疗效.

1 材料和方法
1.1 材料 2012-06/2016-06期间桐乡市第二人民医院消化科、重症医学科收治的124例SAP患者, 入选标准: (1)患者年龄≥18周岁; (2)所有患者经诊断符合急性重症胰腺炎诊断标准[3], 即急性胰腺炎入院24 h内伴有脏器功能障碍, 或出现坏死、脓肿或假性囊肿等局部并发症者, 或两者兼有. SAP的Ranson标准符合3项或3项以上, 急性生理与慢性健康评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluationⅡ, APACHEⅡ)在8分或8分以上, BalthazarCT分级在Ⅱ级或Ⅱ级以上. 排除标准: (1)伴发其他疾病, 如肿瘤等其他慢性病终末期; (2)免疫

表 1　2组患者一般资料的比较 (n = 62)

分组	性别		年龄	发病原因				Ranson评分	CT分级评分	APACHE Ⅱ评分
	男	女	(mean ± SD, 岁)	酒精性	胆源性	饱餐性	其他	(mean ± SD)	(mean ± SD)	(mean ± SD)
观察组	33	29	45.4 ± 5.6	25	20	7	10	4.65 ± 1.18	3.65 ± 0.38	17.94 ± 5.87
对照组	37	25	44.3 ± 4.9	27	21	6	8	4.52 ± 1.23	3.76 ± 0.42	17.56 ± 5.62

APACHE Ⅱ: 急性生理与慢性健康评分Ⅱ.

功能低下或者免疫功能缺陷者; (3)胃肠切除术后, 或者发病前有胃肠道疾病. 数字表法随机将124例患者分成对照组和桃核承气汤组治疗组, 每组各62例, 其中对照组男37例, 女25例, 年龄为26-76岁, 平均年龄为44.3岁±5.3岁, 病因: 酒精性27例, 胆源性21例, 饱餐性6例, 其他8例; 桃核承气汤治疗组(观察组)患者男33例, 女29例, 年龄29-74岁, 平均年龄为45.4岁±5.6岁, 病因: 酒精性25例, 胆源性20例, 饱餐性7例, 其他10例. 2组患者在性别、年龄、发病原因、Ranson评分、BalthazarCT分级、APACHE Ⅱ评分等一般资料方面差异无统计学意义(P>0.05, 表1).

1.2 方法　2组患者在入院后均给予禁食、胃肠减压、纠正水、电解质紊乱、抑制胃酸、抗感染、奥曲肽、乌司他丁抑制胰酶分泌等常规治疗, 桃仁承气汤治疗组(观察组)患者在上述治疗的基础上予以桃核承气汤经鼻空肠管注入, 桃核承气汤: 桃仁15 g, 大黄(后下)15 g, 桂枝8 g, 芒硝8 g, 甘草8 g. 水煎服, 1剂/d, 浓煎300 mL汁液, 分2次经鼻空肠注入, 疗程为14 d. 待患者肠功能恢复后, 同时予以经鼻空肠管肠内营养.

1.3 观察指标和临床疗效　痊愈: 7 d内症状及体征消失, 且实验室指标(血清淀粉酶、CT评分标准或B超检查)恢复正常; 显效: 7 d内症状及体征消失, 实验室指标明显改善. 合并症未完全消失, 或APACHE分数降低50%以上. 有效: 10 d内临床症状体征好转, 相关辅助检查指标及影像检查包括CT, 较入院时有些恢复, 但未恢复正常, 或APACHE分数降低未达50%. 无效: 10 d内临床症状、体征无改变, 或加重转手术治疗者, 或APACHE分数降低未达30%. 死亡: 指病情恶化, 进而死亡[3].

比较2组患者的肠腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次肛门排便时间、住院时间和患者在治疗后第3、7、14天血清中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-10及APACHE Ⅱ评分. 同时比较治疗过程中相关并发症[休克、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、多器官功能障碍综合征、肾衰竭、胰腺囊肿]和病死率.

统计学处理　采用SPSS15.0统计分析软件. 计量资料采用mean±SD表示, 组间计量资料均数的比较采用独立样本t检验, 计数资料率的比较采用χ^2检验. P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便及住院时间的比较　本研究结果显示观察组患者在腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便及住院时间上均低于对照组, 差异具有统计学意义(均P<0.05, 表2).

2.2 2组患者外周血中TNF-α、IL-6、IL-10水平及APACHE Ⅱ评分的比较　我们研究发现2组患者治疗前外周血中TNF-α、IL-6、IL-10水平及APACHE Ⅱ评分差异无统计学意义(均P>0.05), 观察组和对照组在治疗的第3、7、14天血清中TNF-α、IL-6及APACHE Ⅱ评分均较治疗前明显降低, 2组患者血清中的IL-10的水平均高于治疗前(均P<0.05), 观察组患者在治疗的第3、7、14天血清中TNF-α、IL-6及APACHE Ⅱ评分均低于对照组, 而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组(均P<0.05, 表3).

2.3 2组患者其他相关并发症及病死率的比较　我们研究发现桃核承气汤组患者(观察组)在休克、ARDS、急性肾功能衰竭发生率及病死率方面均低于对照组(均P<0.05, 表4).

2.4 2组患者治疗疗效的比较　本研究发现桃核承气汤组(观察组)患者的总有效率为93.6%明显高于对照组患者的80.6%, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表5).

相关报道　本研究显示核仁提取物能明显降低急性胰腺炎大鼠血中TNF-α、IL-6水平, 同时对大鼠肠道屏障具有保护作用. 桃核承气汤能明显减少重症胰腺炎大鼠TNF-α、IL-6的释放, 提高IL-10水平.

创新盘点

本文采用桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症胰腺炎可以取到较好的效果治疗重症胰腺炎, 发现桃核承气汤联合乌司他丁可通过减轻细菌移位及炎症因子的释放, 从而减轻胰腺组织损伤, 降低相关并发症发生, 提高临床治疗效果.

表 2　2组相关指标的比较 (n = 62, mean ± SD, d)

分组	腹痛缓解	腹胀缓解	肠鸣音恢复	肛门排便	住院时间
观察组	3.15 ± 1.27[a]	4.42 ± 2.05[a]	0.64 ± 0.15[a]	0.94 ± 0.28[a]	14.28 ± 1.25[a]
对照组	5.67 ± 1.87	6.72 ± 2.17	1.54 ± 0.33	1.86 ± 0.43	16.54 ± 1.42

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 3　2组患者血清中TNF-α、IL-6、IL-10水平及APACHE Ⅱ评分的比较 (n = 62, mean ± SD)

分组	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-10(ng/L)	APACHE Ⅱ评分(分)
观察组				
治疗前	35.94 ± 12.57	80.73 ± 22.53	42.73 ± 12.53	17.94 ± 5.87
第3天	29.31 ± 11.32[ac]	64.61 ± 19.24[ac]	98.45 ± 24.37[ac]	14.16 ± 3.14[ac]
第7天	20.24 ± 10.13[ac]	54.32 ± 16.19[ac]	158.76 ± 30.65[ac]	10.43 ± 2.29[ac]
第14天	10.12 ± 4.56[ac]	44.46 ± 12.36[ac]	135.76 ± 27.42[ac]	6.52 ± 1.58[ac]
对照组				
治疗前	34.14 ± 12.65	79.94 ± 21.67	41.96 ± 11.87	17.56 ± 5.67
第3天	31.71 ± 12.12[c]	69.78 ± 20.54[c]	89.45 ± 20.34[c]	15.98 ± 4.14[c]
第7天	23.18 ± 11.15[c]	60.65 ± 18.35[c]	107.56 ± 27.63[c]	12.71 ± 3.12[c]
第14天	13.54 ± 5.72[c]	51.65 ± 15.42[c]	78.63 ± 14.26[c]	9.23 ± 1.89[c]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 本组患者入院第1天. APACHE Ⅱ: 急性生理与慢性健康评分Ⅱ; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素.

表 4　2组其他相关并发症及病死率的比较 [n = 62, n(%)]

分组	休克	ARDS	MODS	肾衰竭	胰腺囊肿	死亡人数
观察组	9(14.5)[a]	7(11.3)[a]	1(1.6)	5(8.0)[a]	1(1.6)	3(4.8)[a]
对照组	21(33.7)	20(32.3)	3(4.8)	11(17.7)	3(4.8)	8(12.9)

[a]P<0.05 *vs* 对照组. ARDS: 急性呼吸窘迫综合征; MODS: 多器官功能障碍综合征

表 5　2组疗效的比较 [n = 62, n(%)]

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	37(60.7)	12(19.4)	9(14.5)	4(6.4)	59(93.6)[a]
对照组	33(53.2)	9(14.5)	8(12.9)	12(19.4)	50(80.6)

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

3 讨论

中医认为急性胰腺炎属于“腹痛、脾脏痛、厥心痛”的范畴. 其病因病机主要为酒食不节、虫石内积、感受外邪等导致湿、热、瘀、毒蕴结而致脾胃升降传导失司, 肝失疏泄, 继而出现阳明腑实证的相关临床表现, 重症胰腺炎进一步出现邪从热化, 热从燥化的症状[4]. 现代医学认为SAP的发病机制尚未完全明确, 多认为是由于多种原因导致胰腺内的酶异常激活, 继而破坏正常的胰腺腺泡细胞, 并释放大量TNF-α、IL-6等炎症因子, 不仅加重胰腺组织损伤, 同时导致发生全身炎症反应综合征, 病情较重者可伴有器官功能障碍的疾病[5]. 乌司他丁为蛋白酶抑制剂, 具有抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性的作用, 从而有效缓解SAP的病程进展[6,7]. 目前研究显示大黄单药、承气汤及

清胰汤等复方制剂联合西医治疗显示了较好的疗效. 桃核承气汤中的桃仁润肠通便、活血逐瘀, 大黄通腑泄热, 为君; 桂枝通络活血, 芒硝泄热软坚为臣; 炙甘草缓急止痛, 调和诸药为佐使, 全方具有通腑泄热、活血逐淤的功效. 因此本研究采用了桃核承气汤联合乌司他丁的中西医结合的治疗方法.

研究[8-10]证实桃核承气汤中的大黄能不仅能够强烈提高胃肠道的兴奋性而促进肠道运动和肠黏液分泌, 保护肠道黏膜, 增加肠道黏膜血流灌注, 缓解其缺血缺氧状态, 有利于肠黏膜的修复, 维持肠道黏膜屏障功能, 增加双歧杆菌及乳酸杆菌, 减少大肠杆菌, 减少细菌移位的发生率, 加速内毒素随肠道内容物排泄, 减少炎症因子的产生和吸收入血, 降低了炎症反应的程度, 进而减少并发症的发生. 同时研究[11,12]显示桃核承气汤中的大黄及桃仁均有改善胰腺微循环的作用, 从而有效的保护胰腺组织, 减少胰腺组织的坏死. 杨荣源等[13]研究显示桃核承气汤对脓毒血症大鼠的肝脏及小肠具有保护作用. 本研究使用的桃核承气汤中大黄和核仁合用, 具有增大疗效的作用, 同时本研究结果显示中西医结合治疗组的治疗有效率明显高于单独西医治疗组, 且腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便时间、住院时间、并发症发生率(休克、ARDS、急性肾功能衰竭)及病死率等均低于单纯西医治疗组, 这与国内其他以大黄及承气汤为主导的中西医结合治疗重症胰腺炎的研究结果一致[14,15], 表明桃仁承气汤联合乌司他丁治疗重症胰腺炎能够改善治疗效果, 减少相关并发症.

在急性胰腺炎时胰腺组织和其他器官组织损伤的发生发展中, 炎症反应扮演了重要角色, 其中TNF-α最早出现, 继而引发促炎症因子IL-1、 IL-6等“瀑布”样释放和相关基因表达的增加, 减少了抑制性炎性因子IL-10的产生及释放, 加重了炎症反应的程度, 直接或间接损伤组织, 产生相关症状及并发症. 王桂华等[16]研究显示核仁提取物能明显降低急性胰腺炎大鼠血中TNF-α、IL-6水平, 同时对大鼠肠道屏障具有保护作用. 同时研究[17-20]显示大黄能够通过上调*β-arrestin*基因表达、弱化TLR-IL-1R信号系统的作用, 进而降低NF-κB活性, 减少了TNF-α、IL-6等细胞因子的产生和释放, 增加了IL-10的水平, 从而减轻炎症反应. 钟健等[21]研究显示桃核承气汤能明显减少重症胰腺炎大鼠TNF-α、IL-6 的释放, 提高IL-10水平. 梁鹤等[22]研究显示桃核承气汤单用及与奥曲肽合用均可降低重症胰腺炎大鼠血中TNF-α及IL-6含量. 本研究发现观察组和对照组在治疗的第3、7、14天血清中TNF-α、IL-6及APACHEⅡ评分均较治疗前明显降低, 2组患者血清中的IL-10的水平均高于治疗前(均$P<0.05$), 说明2组治疗均有效果, 但桃核承气汤组治疗的第3、7、14天血清中TNF-α、IL-6均低于对照组, 同时桃核承气汤组患者血清中TNF-α、IL-6下降速度高于对照组, 而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组, 这与兰万成等[23]的研究结果一致: 桃核承气汤能降低脓毒血症大鼠血中的TNF-α、IL-6水平, 上述结果表明桃核承气汤联合乌司他丁能明显降低重症胰腺炎患者血清中的促炎性因子TNF-α、IL-6等, 增加抑炎因子IL-10, 从而减轻炎症反应.

总之, 桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症胰腺炎可以取到较好的效果, 改善患者的临床症状和相关并发症, 同时可降低血清促炎因子TNF-α、IL-6的水平, 升高抑炎因子IL-10的水平.

同行评价

本文从临床症状和血清学指标观察了桃核承气汤联合乌司他丁治疗SAP的临床疗效, 体现了中西医结合治疗危重病的优势, 研究设计较合理, 具有一定的新颖性和推广应用价值.

4 参考文献

1 Baron TH. Managing severe acute pancreatitis. *Cleve Clin J Med* 2013; 80: 354-359 [PMID: 23733900 DOI: 10.3949/ccjm.80gr.13001]

2 Popa CC. Prognostic biological factors in severe acute pancreatitis. *J Med Life* 2014; 7: 525-528 [PMID: 25713614]

3 中国中西医结合普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南常规(草案). 中国中西医结合外科杂志 2007; 13: 232-237

4 张声生, 李乾构, 李慧臻, 王红, 唐艳萍. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. 中华中医药杂志 2013; 28: 1826-1831

5 Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266 [PMID: 12960727 DOI: 10.1097/00004836-200309000-00013]

6 Ma T, Kang C, Shao H, Qi Q, Hu W. Protective effects of ulinastatin on proliferation and cytokine release of splenocytes from rats with severe acute pancreatitis. *Eur Surg Res* 2006; 38: 445-450 [PMID: 16912483 DOI: 10.1159/000095087]

7 Wang G, Wen J, Wilbur RR, Wen P, Zhou SF, Xiao X. The effect of somatostatin, ulinastatin and Salvia miltiorrhiza on severe acute pancreatitis treatment. *Am J Med Sci* 2013; 346: 371-376 [PMID: 23514667 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31827aa2bc]

8 李鑫, 韩奕, 杜施霖. 大黄治疗重症急性胰腺炎的机制与作用研究进展. 中国中西医结合急救杂志 2014; 21: 141-143

9 杨芳勇, 王丽娜, 岳小强, 社奕奇. 中药大黄在急性胰腺炎治疗中的临床应用. 中华胰腺病杂志 2015; 15: 212-214
10 李燕, 姚萍, 邓一芸, 廖如亦, 席利力, 吴浩. 大黄对急性坏死性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的作用研究. 中华胰腺病杂志 2014; 14: 128-130
11 余少鸿, 雷正明, 张培明, 陈永兵. 大黄素对大鼠重症胰腺炎TNF-α、IL-6及胰腺腺泡细胞凋亡的影响. 中国中西医结合外科杂志 2003; 9: 59-61
12 兰涛, 陈辉, 孙清森, 陈宝春, 李志娟. 桃仁提取物对重症急性胰腺炎大鼠微循环障碍的影响及其作用机制研究. 中药材 2015; 38: 354-357
13 杨荣源, 王大伟, 李际强, 刘云涛, 黄宏强. 桃核承气汤对脓毒症大鼠不同脏器组织损伤的影响. 世界科学技术: 中医药现代化 2013; 15: 1921-1927
14 李津金, 芮庆林. 大承气汤加味治疗重症急性胰腺炎的荟萃分析. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 6-10
15 黄萍, 李永红, 黄宗文, 薛平, 郭佳, 游真, 何馥倩. 分析中西医结合治疗重症急性胰腺炎2271例. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3549-3552
16 王桂华, 兰涛, 吴向军, 陈宝春, 孙清森, 陈辉. 桃仁提取物对急性胰腺炎大鼠肠道屏障功能及炎性反应的影响. 中药材 2014; 37: 2267-2270
17 Li HL, Chen HL, Li H, Zhang KL, Chen XY, Wang XW, Kong QY, Liu J. Regulatory effects of emodin on NF-kappaB activation and inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages. *Int J Mol Med* 2005; 16: 41-47 [PMID: 15942676 DOI: 10.1007/s00894-004-0218-5]
18 Yao WY, Zhou YF, Qian AH, Zhang YP, Qiao MM, Zhai ZK, Yuan YZ, Yang SL. Emodin has a protective effect in cases of severe acute pancreatitis via inhibition of nuclear factor-κB activation resulting in antioxidation. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1416-1420 [PMID: 25351888 DOI: 10.3892/mmr.2014.2789]
19 Ni Q, Zhang W, Sun K, Yin C, An J, Shang D. In vitro effects of emodin on peritoneal macrophage intercellular adhesion molecule-3 in a rat model of severe acute pancreatitis/systemic inflammatory response syndrome. *Biomed Rep* 2014; 2: 63-68 [PMID: 24649070 DOI: 10.3892/br.2013.178]
20 Ding JL, Li Y, Zhou XY, Wang L, Zhou B, Wang R, Liu HX, Zhou ZG. Potential role of the TLR4/IRAK-4 signaling pathway in the pathophysiology of acute pancreatitis in mice. *Inflamm Res* 2009; 58: 783-790 [PMID: 19434478 DOI: 10.1007/s00011-009-0048-0]
21 钟健, 刘丽, 刘大晟, 徐云生, 吴先林. 桃核承气汤对重症急性胰腺炎模型大鼠炎症因子的调控作用及机制. 中国老年学杂志 2015; 35: 3223-3226
22 梁鹤, 吴峰, 司东明, 梁垚, 李宁. 桃核承气汤联合奥曲肽防治大鼠重症急性胰腺炎并发腹腔高压. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3427-3432
23 兰万成, 石丽飞, 李际强. 桃核承气汤对脓毒症(血瘀腑实证)患者血清炎症因子水平的影响. 时珍国医国药 2013; 24: 885-886

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.287

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 287-292
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者BRS评分及护理满意度

刘兰芹, 叶 丽, 黄燕君

刘兰芹, 建德市第一人民医院急诊科 浙江省杭州市 311600

叶丽, 建德市第一人民医院护理部 浙江省杭州市 311600

黄燕君, 建德市第一人民医院内科 浙江省杭州市 311600

刘兰芹, 主管护师, 主要从事急救护理或者快速康复护理的研究.

作者贡献分布: 本文由刘兰芹设计; 研究过程与数据整理由刘兰芹、叶丽及黄燕君共同完成; 文章由刘兰芹写作完成.

通讯作者: 刘兰芹, 主管护师, 311600, 浙江省杭州市建德市严州大道599号, 建德市第一人民医院急诊科.
282748077@qq.com
电话: 0571-64096635

收稿日期: 2016-10-20
修回日期: 2016-11-07
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2017-01-28

Clinical effects of graded nursing in patients with acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding

Lan-Qin Liu, Li Ye, Yan-Jun Huang

Lan-Qin Liu, Department of Emergency Medicine, the First People's Hospital of Jiande City, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China

Li Ye, Department of Nursing, the First People's Hospital of Jiande City, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China

Yan-Jun Huang, Department of Medicine, the First People's Hospital of Jiande City, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Lan-Qin Liu, Nurse-in-Charge, Department of Emergency Medicine, the First People's Hospital of Jiande City, 599 Yanzhou Avenue, Jiande City, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China. 282748077@qq.com

Received: 2016-10-20
Revised: 2016-11-07
Accepted: 2016-11-14
Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of graded nursing in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding.

METHODS

From March 2012 to June 2015, 150 patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding at our hospital were assigned to either an intervention group (n = 75) or a control group (n = 75). Patients in the control group were given routine care alone, while patients in the experimental group was given routine care plus graded nursing intervention. Clinical parameters such as blood urea nitrogen, hemoglobin, and Blatchford risk score (BRS) at 5 wk after nursing care were compared between the two groups.

RESULTS

After nursing care, the levels of blood urea nitrogen, hemoglobin and BRS were significantly better in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). Mean heart rate did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). The rebleeding rate was significantly lower in the experimental group

背景资料
上消化道出血临床上主要包括消化性溃疡出血、急性胃黏膜病变、上消化道肿瘤、血管畸形等. 主要表现为呕血和黑便, 发病急、病情进展快, 属于消化科急症, 如不及时处理死亡率可高达10%.

同行评议者
张丽, 副教授, 副主任护师, 郑州大学第二附属医院

研发前沿
临床干预层次化护理的最佳方式并未确定, 探究急性非静脉曲张性上消化道出血患者的最佳层次化处理方法尤为重要.

than in the control group (4.00% *vs* 14.67%, $P < 0.05$). The percentage of patients with normal blood urea nitrogen (3.3-6.4 mmol/L) did not differ significantly between the experimental group and control group (18.7% *vs* 9.3%, $P > 0.05$). The rate of patient's satisfaction and nursing compliance were significantly better in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Graded nursing can significantly improve the clinical condition of patients and reduce re-bleeding in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Graded nursing; Acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding; Intervention

Liu LQ, Ye L, Huang YJ. Clinical effects of graded nursing in patients with acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 287-292 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/287.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.287

摘要

目的
探讨层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者布拉奇福德(Blatchford risk score, BRS)评分及护理满意度研究.

方法
选取2012-03/2015-06在建德市第一人民医院治疗的急性非静脉曲张性上消化道出血患者150例, 随机分为干预组75例, 对照组75例. 对照组的患者仅进行常规护理, 实验组患者除常规护理之外采取临床层次化护理干预措施. 在护理5 wk后对两组患者护理前后的血尿素氮、血红蛋白、BRS评分进行比较分析, 评价干预处理效果.

结果
干预组患者经临床层次化护理后血尿素氮、血红蛋白、BRS等指标均优于对照组, 且对比差异具有统计学意义($P<0.05$). 对照组与干预组心率均值相比(96.33 bpm±5.89 bpm *vs* 97.54 bpm±5.45 bpm), 差异并无统计学意义($P>0.05$). 干预组患者再出血率低于对照组(4.00% *vs* 14.67%), 差异具有统计学意义($P<0.05$). 血尿素氮正常(3.3-6.4 mmol/L)患者共有14例(18.7%), 异常的患者(>6.4 mmol/L)有61例(81.3%); 75例对照组患者中血尿素氮含量正常7例(9.3%), 异常68例(90.7%). 经过χ^2检验, 两组患者的差异并无明显差异($P>0.05$). 干预组患者的护理满意度、护理依从性指标均优于对照组, 对比差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论
对急性非静脉曲张性上消化道出血患者进行层次化干预处理可以显著改善患者的临床状况, 降低再出血几率, 值得在临床上推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 临床层次化护理; 急性非静脉曲张性上消化道出血; 干预效果

核心提要: 对急性非静脉曲张性上消化道出血患者进行临床层次化护理干预, 可提高患者的满意度, 显著改善临床指标, 降低患者再出血风险, 提高患者满意度, 临床层次化护理最佳方式并未确定, 探究最佳层次化处理方法尤为重要.

刘兰芹, 叶丽, 黄燕君. 层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者BRS评分及护理满意度. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 287-292 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/287.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.287

相关报道
急性上消化道出血性患者, 男性患者略高于女性, 这可能与男性患者不规律的饮食习惯或吸烟酗酒等恶习有关. 患者中老年人所占比例有所上升, 且老年人引发再出血几率更高, 因此应对老年人特别关注.

0 引言

上消化道出血是指屈氏韧带以上的食管、胃、十二指肠出血[1-3]. 急性的非静脉曲张性上消化道出血则是指包括食管、十二指肠、胃、胃空肠吻合口、胰腺、胆道等部位的非静脉曲张性疾病引起的出血[4-6]. 临床上主要包括消化性溃疡出血、急性胃黏膜病变、上消化道肿瘤、血管畸形等. 主要表现为呕血和黑便, 发病急、病情进展快, 属于消化科急症, 如不及时处理死亡率可高达10%[7]. 大量研究[8-10]表明, 对急性非静脉曲张性上消化道出血患者进行临床层次化护理干预, 可以大大提高患者的满意度, 显著改善患者的临床指标, 降低患者的再出血风险, 提高患者的满意度, 临床效果明显. 但临床干预层次化护理的最佳方式并未确定, 探究急性非静脉曲张性上消化道出血患者的最佳层次化处理方法尤为重要. 本研究

对2012-03/2015-06在建德市第一人民医院治疗的急性非静脉曲张性上消化道出血患者150例随机分为干预组75例, 对照组75例, 对干预组进行层次化干预处理, 取得了良好的疗效, 现报导如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-03/2015-06在建德市第一人民医院治疗的急性非静脉曲张性上消化道出血患者150例, 随机分为干预组75例, 对照组75例. 干预组中男性38例, 女性37例, 年龄范围为25-70岁, 平均年龄42.6岁±2.7岁. 对照组中男性40例, 女性35例, 年龄范围为23-71岁, 平均年龄42.4岁±2.6岁. 两组患者在治疗前均签订知情同意协议, 且各项临床指针、临床资料等大致相同, 相比无统计学意义(P>0.05), 具有比较价值. 病例纳入标准: (1)经检测患急性非静脉曲张性上消化道出血患者; (2)无言语功能障碍正常交流者; (3)患者在治疗之前均签订知情同意协议. 病例排除标准: (1)患者具有严重的躯体疾病或生理障碍; (2)静脉曲张性上消化道出血; (3)其他疾病等导致的内部出血; (4)急性大出血入院后病例.

1.2 方法

1.2.1 研究内容: 患者一般情况: 本实验研究内容包括患者的姓名、性别、民族、年龄、学历、职业等社会人口学特征以及吸烟史、酗酒史、既往出血史等其他基本数据; 疾病情况: 患者的首发症状、并发症等; 实验室资料检查: 患者心率、收缩压、血红蛋白、血尿素氮.

1.2.2 判断评估标准: 患者的布拉奇福德(Blatchford risk score, BRS)评分标准: 血红蛋白的分值: 女性分别为1分和6分, 男性为1、3、6分; 收缩压为1、2、3分; 血尿素氮分值为2、3、4、6分. 其他表现主要有黑便、脉搏、肝脏疾病、昏厥、心力衰竭等, 其分值分别为1、1、2、2、2分. 若积分高于6分, 则属于中高危患者组, 若积分低于6分, 则属于低危患者组.

1.2.3 护理措施: 对照组的患者采取传统型护理方法, 干预组的患者临床层次化护理与传统型护理同时使用. 在护理5 wk后, 对两组患者护理前后的血尿素氮、血红蛋白、BRS分别进行比较分析, 评价干预处理的作用效果. 对干预组的患者进行临床层次化护理, 对低危组患者的护理方法: (1)通过发放健康知识手册、进行健康讲座等方法对患者进行书面或口头方式的健康教育, 普及健康知识, 让患者对自己的症状有一定的了解, 让患者的自我护理能力有所提高; (2)对患者进行心理健康教育, 降低患者对疾病的恐惧、焦虑等心理, 提高其对治愈的信心; (3)对患者的病情进行实时检测, 并让患者按照医嘱服药; 对高危组患者的护理方法: (1)出血期护理, 配合医生的抢救工作, 做好患者的思想工作, 并在患者的生活方面进行护理, 详细记录患者的生命体征; (2)早期预防性治疗, 当患者出现恶心、呕吐、血压不稳等休克体征时, 及时通知医生进行早期预防性治疗; (3)及时预防再出血现象的发生, 若患者出现腹胀、胃部不适等现象时, 应及时告知医生. 对照组的患者采取常规护理方法, 两组患者在护理相同的时间后对各组血尿素氮、血红蛋白、BRS、患者满意程度等指标分别进行比较分析, 评价干预处理的作用效果.

统计学处理 在本研究中, 层次化护理的指标采取急性非静脉曲张性患者的再出血率, 并以此来估计本次研究的样本含量. 本课题的全部数据均汇总到Excel表格中, 采用SPSS20.0软件进行处理, 计数资料采用χ^2检验, 用%表示, 计量数据用两独立样本t检验, 用mean±SD表示. 比较试验结束后干预组和对照组患者血尿素氮、血红蛋白等指标的评价情况, 结果以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者护理前后临床指标比较 干预组的患者在经过临床层次化护理后的血尿素氮、血红蛋白、BRS等指标均优于对照组, 且对比差异具有统计学意义(P<0.05). 干预处理后男女患者的血红蛋白处于正常范围的患者比例远大于对照组, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 除此之外, 干预组患者再出血危险性也远小于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者心率比较 在75例患者中, 经过两独立样本检验, 对照组与干预组心率均值相比(96.33 bpm±5.89 bpm *vs* 97.54 bpm±5.45 bpm), 差异并无统计学意义(P>0.05, 表2).

2.3 2组患者再出血率比较 实验结果显示, 干预组患者的再出血率低于对照组患(4.00% *vs* 14.67%), 且对比差异具有统计学意义

■应用要点

采用BRS评分系统对患者患病严重程度评估, 根据评估结果行层次化护理. 对中高危患者组患者采取出血期护理、早期预防性治疗等方式, 改善患者生命体征, 降低患者再出血发生率, 提高了患者康复的几率以及护理满意度.

名词解释
上消化道出血: 指屈氏韧带以上的食管、胃、十二指肠出血, 是一种死亡率很高的内科急症, 可由多种因素诱发.

表 1　干预组与对照组患者血红蛋白、血尿素氮、BRS评分比较 (n = 75, mean ± SD)

分组	血红蛋白(g/L)		血尿素氮(mmol/L)		BRS(分)	
	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后
干预组	111.5 ± 4.6	130.8 ± 8.9	15.8 ± 6.6	3.3 ± 1.6	7.7 ± 1.4	2.7 ± 0.4
对照组	111.7 ± 4.5	120.7 ± 5.1	15.7 ± 6.8	8.1 ± 3.9	7.8 ± 1.3	5.0 ± 1.2
t值	0.11	6.47	0.18	10.62	0.29	15.46
P值	0.93	0.00	0.87	0.00	0.78	0.00

BRS: 布拉奇福德评分.

表 2　2组患者的生命体征比较

指标	干预组	对照组	t值	P值
收缩压(mmHg)	105.23 ± 12.66	106.45 ± 12.98	−1.154	0.286
舒张压(mmHg)	87.62 ± 7.73	86.79 ± 7.89	−0.701	0.497
心率(bpm)	97.54 ± 5.45	96.33 ± 5.89	−0.201	0.876

表 3　干预组和对照组再出血率比较

再出血情况	干预组		对照组		χ^2值	P值
	n	发生率(%)	n	发生率(%)		
再出血	3	4.00	11	14.67	4.478	0.031
未出血	72	96.00	64	85.33		

表 4　2组患者的血红蛋白和血尿素氮的比较

分组	干预组		对照组		χ^2值	P值
	n	构成比(%)	n	构成比(%)		
血尿素氮(mmol/L)					1.726	0.138
正常(3.3–6.4)	14	18.7	7	9.3		
异常(>6.5)	61	81.3	68	90.7		
血红蛋白(g/L)						
男					0.268	0.865
120–129	4	10.5	5	12.5		
100–119	8	21.1	7	17.5		
<100	26	68.4	28	70.0		
女					0.196	0.625
100–119	10	27.0	6	17.1		
<100	27	73.0	29	82.9		

(P<0.05, 表3).

2.4 2组患者血红蛋白和血尿素氮比较　在75例试验组患者中, 血尿素氮正常(3.3-6.4 mmol/L)的患者共有14例(18.7%), 异常的患者(>6.4 mmol/L)有61例(81.3%); 75例对照组患者中血尿素氮含量正常的共有7例(9.3%), 异常的有68例(90.7%). 经过χ^2检验, 两组患者的差异并无明显差异(P>0.05, 表4). 经检验, 两组患者在血红蛋白方面的差异并无统计学意义(P>0.05, 表4).

2.5 2组患者护理满意度、护理依从性比较　分别对干预组和实验组患者的护理满意度、护理依从性指针进行比较, 结果显示, 干预组患者的护理满意度、护理依从性指标均优于对照组, 对比差异具有统计学意义(P<0.05, 表5).

表 5　两组患者的护理满意度、护理依从性比较 [n = 75, n(%)]

分组	护理满意度	护理依从性
干预组	69(92.00)	67(89.33)
对照组	34(45.33)	36(48.00)
χ^2值	25.48	16.87
P值	0.00	0.00

3 讨论

急性非静脉曲张性上消化道出血是一种死亡率很高的内科急症, 可由多种因素诱发[11-13]. 某些血管性疾病、全身性疾病、感染等均可引发急性肺静脉曲张性上消化道出血, 并且该病具有较高的预后差异. 根据患者的年龄、失血量等标准可以把该病分为重度、中度和轻度三种类型[14,15]. 患者血红蛋白浓度和再出血发生的概率密切相关, 患者血红蛋白浓度越低, 越容易引发再次出血[16]. 研究数据显示, 患急性上消化道出血性患者的性别方面, 男性患者略高于女性, 这可能与男性患者不规律的饮食习惯或吸烟酗酒等恶习有关, 因此男女比例较高. 除此之外, 患者中老年人所占的比例也较以往有所上升, 且老年人引发再出血的几率更高, 因此应对老年人特别关注.

本研究的主要目的为探讨分析层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者干预的效果, 调查结果显示: 实验前干预组和对照组患者的血尿素氮、血红蛋白、BRS等指标相差不大, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 在经过临床层次化护理后, 干预组的患者的血尿素氮、血红蛋白、BRS等指标均优于对照组, 且对比差异具有统计学意义(P<0.05). 表3数据显示: 干预组患者的护理满意度、护理依从性指标均优于对照组, 对比差异具有统计学意义(P<0.05). 由表2可知, 干预组患者的再出血率远低于对照组, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 除此之外, 本试验采用BRS评分系统对患者的患病严重程度进行科学的评估, 根据评估结果对患者进行层次化护理. 对中高危患者在常规护理的基础上予以早期出血护理、体克识别及再出血征象识别, 予以预防性治疗及护理, 显著改善患者血红蛋白及血尿素氮水平, 降低了再出血发生率, 提高护理满意度及护理依从性降低了患者再出血的发生率, 提高了患者康复的几率以及患者对护理结果的满意程度.

总之, 在临床上对急性非静脉曲张性上消化道出血患者进行层次化护理干预, 对改善患者的生命体征、降低再出血的发生率具有显著作用, 值得进一步地推广应用.

同行评价

本文对上消化道出血患者进行层次化护理, 研究内容相对较重要, 提供了相对充足的临床有意义的信息, 具有一定临床新颖性, 有报道价值.

4 参考文献

1 常秀萍. 临床层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者的干预效果. 现代消化及介入诊疗 2015; 21: 671-673

2 Jokinen H, Lipsanen J, Schmidt R, Fazekas F, Gouw AA, van der Flier WM, Barkhof F, Madureira S, Verdelho A, Ferro JM, Wallin A, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study. *Neurology* 2012; 78: 1785-1792 [PMID: 22592361 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182583070]

3 杨文丽. 急性非静脉曲张性上消化道出血的临床护理体会. 深圳中西医结合杂志 2015; 25: 166-167

4 Helbok R, Ko SB, Schmidt JM, Kurtz P, Fernandez L, Choi HA, Connolly ES, Lee K, Badjatia N, Mayer SA, Claassen J. Global cerebral edema and brain metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 1534-1539 [PMID: 21493918 DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.604488]

5 Bai Y, Li ZS. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (2015, Nanchang, China). *J Dig Dis* 2016; 17: 79-87 [PMID: 26853440 DOI: 10.1111/1751-2980.12319]

6 《中华内科杂志》编辑部, 《中华医学杂志》编辑部, 《中华消化杂志》编辑部. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015年, 南昌). 中华内科杂志 2015; 55: 325-328

7 Zhang L, Wang J, Feng Z, Yang X, Liu Y, Yuan B. The responses of nursing system to the outbreak of SARS in general hospital. *Chin Med J* (Engl) 2003; 116: 834-837 [PMID: 12877790]

8 Ahn DW, Park YS, Lee SH, Shin CM, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Kim N, Lee DH. Clinical outcome of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding after hours: the role of urgent endoscopy. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 470-478 [PMID: 27048253 DOI: 10.3904/kjim.2014.099.]

9 Smith C, Ngo TD, Gold J, Edwards P, Vannak U, Sokhey L, Machiyama K, Slaymaker E, Warnock R, McCarthy O, Free C. Effect of a mobile phone-based intervention on post-abortion contraception: a randomized controlled trial in Cambodia. *Bull World Health Organ* 2015; 93: 842-850A [PMID: 26668436 DOI: 10.2471/BLT.15.160267]

10 梁赕绵. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血危险性及其临床层次化护理干预效果评估. 中南大学 2014; 31: 237-240

11 Rockey DC, Elliott A, Lyles T. Prediction of esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *J Investig Med* 2016; 64: 745-751 [PMID:

26912006 DOI: 10.1136/jim-2015-000047]
12 彭琼辉, 姜俊, 王晓蕾. 急性非静脉曲张性上消化道出血预后评分量表的应用研究. 国际消化病杂志 2014; 34: 249-252
13 留凤, 徐金明, 徐红, 叶柳花. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的临床护理干预效果. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2051-2055
14 Hirowatari N, Walborsky HM. Partial asymmetric syntheses of amino acids using lithium aldimine precursors. *J Org Chem* 1974; 39: 604-607 [PMID: 4833500 DOI: 10.1021/jo00919a005]
15 彭琼辉, 王晓蕾. 1417例急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血危险因素的分析及其临床意义. 中华全科医学 2016; 14: 381-383
16 王巍巍, 王峪, 张畔. 急性非静脉曲张上消化道出血胃镜前早期评估与处理. 中国中西医结合急救杂志 2014; 21: 473-475

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.293

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 293-297
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

柳氮磺胺吡啶联合益生菌对炎症性肠炎患者预后效果及对炎症因子的影响

叶洁桐, 汪望月, 吴明东, 张剑美

叶洁桐, 汪望月, 吴明东, 张剑美, 丽水市人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

叶洁桐, 主治医师, 主要从事炎症性肠病、消化性溃疡、酒精性肝病等方面的研究.

作者贡献分布: 叶洁桐进行课题设计、患者诊治、数据分析及论文写作; 汪望月负责数据收集; 吴明东与张剑美负责论文写作.

通讯作者: 叶洁桐, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院消化内科.
yangliliqq123@163.com
电话: 0578-2780124

收稿日期: 2016-10-13
修回日期: 2016-11-03
接受日期: 2016-11-21
在线出版日期: 2017-01-28

Suffasalarin combined with probiotics for treatment of patients with inflammatory bowel disease: Effect on prognosis and inflammatory factors

Jie-Tong Ye, Wang-Yue Wang, Ming-Dong Wu, Jian-Mei Zhang

Jie-Tong Ye, Wang-Yue Wang, Ming-Dong Wu, Jian-Mei Zhang, Department of Gastroenterology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jie-Tong Ye, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Lishui People's Hospital, 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. yangliliqq123@163.com

Received: 2016-10-13
Revised: 2016-11-03
Accepted: 2016-11-21
Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of suffasalarin combined with probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease.

METHODS

From May 2014 to May 2015, 78 patients with inflammatory bowel disease treated at Lishui People's Hospital were randomly divided into a study group and a control group, with 39 cases in each group. The control group was treated with sulfasalazine alone, and the study group was treated with sulfasalazine combined with probiotics. Clinical improvement, endoscopic improvement, inflammatory factor levels, and disease activity index (DAI) were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, the rates of clinical improvement and endoscopic improvement were significantly better in the study group than in the control group (94.87% *vs* 64.10%, 89.74% *vs* 58.97%, $P < 0.05$); DAI score was significantly lower in the study group than in the control group (3.13 ± 1.08 *vs* 6.08 ± 1.12, $P < 0.05$); the levels of inflammatory factors were significantly lower in the study group than in the control group (tumor necrosis factor-α: 75.68 ± 20.31 *vs* 96.24 ± 20.64; IL-6: 95.56 ± 23.74 *vs* 120.37 ± 25.25, $P < 0.05$).

背景资料
炎症性结肠炎是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 临床表现为腹痛、腹泻、血便. 其发病原因主要与饮食、吸烟、遗传、免疫等因素有关. 近些年由于人们生活水平不断提高, 饮食结构发生变化, 炎症性结肠炎的发病率不断上升, 影响患者的正常生活.

同行评议者
伦永志, 副教授, 大连大学医学院; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学

研发前沿
柳氮磺胺吡啶能清除损伤因子, 抑制结肠黏膜白三烯的释放及细胞因子的合成, 炎症性肠炎的发病与抗炎细胞因子失衡关系密切, 而双歧杆菌等细菌数量减少是导致肠道菌群失调的主要原因, 将益生菌与柳氮磺胺吡啶联合治疗炎症性肠炎理论上能抗炎, 平衡肠道菌群.

CONCLUSION
The use of probiotics in patients with inflammatory bowel disease can resist inflammation and reduce DAI.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Probiotics; Suffasalarin; Inflammatory factors; Curative effect

Ye JT, Wang WY, Wu MD, Zhang JM. Suffasalarin combined with probiotics for treatment of patients with inflammatory bowel disease: Effect on prognosis and inflammatory factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 293-297 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/293.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.293

摘要

目的
研究柳氮磺胺吡啶联合益生菌治疗炎症性结肠炎的临床意义.

方法
选择2014-05/2015-05在浙江省丽水市人民医院治疗炎症性肠炎患者78例, 随机数字分成研究组和对照组, 各39例. 对照组采用柳氮磺胺吡啶治疗, 研究组采用柳氮磺胺吡啶联合益生菌共同治疗, 观察2组临床疗效、内镜复查效果、炎症因子水平及疾病活动指数(disease activity index, DAI)变化.

结果
治疗后, 研究组临床疗效、内镜复查疗效均优于对照组(94.87% *vs* 64.10%, 89.74% *vs* 58.97%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组DAI评分低于对照组(3.13±1.08 *vs* 6.08±1.12), 差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组炎症因子水平值低于对照组(肿瘤坏死因子-α: 75.68±20.31 *vs* 96.24±20.64, 白介素-6: 95.56±23.74 *vs* 120.37±25.25), 差异有统计学意义($P<0.05$).

结果
对炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗的疗效更好, 能抵制炎症发生, 降低DAI, 可推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠炎; 益生菌; 柳氮磺胺吡啶; 炎症因子; 疗效

创新盘点
本研究重点介绍了益生菌辅助治疗炎症性肠炎对炎症因子水平及疾病活动指数(disease activity index, DAI)变化的影响, 通过抑制胃酸和肠道酶的分解, 增强巨噬细胞对病原菌的吞噬, 调节黏膜免疫反应, 阻碍肠道有害物质的产生, 平衡肠道菌群比例, 调节肠道内酸度, 阻碍有害微生物繁殖, 达到降低炎症因子水平及DAI的目的.

核心提要: 柳氮磺胺吡啶能清除损伤因子, 具有抗炎作用, 益生菌能调节黏膜免疫反应, 平衡肠道菌群比例, 对炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗能提高治疗效果, 降低炎症因子水平以及疾病活动指数.

叶洁桐, 汪望月, 吴明东, 张剑美. 柳氮磺胺吡啶联合益生菌对炎症性肠炎患者预后效果及对炎症因子的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 293-297 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/293.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.293

0 引言

炎症性肠炎是指回肠、直肠、结肠发生的特发性肠道炎症性疾病, 主要表现为腹痛、腹泻, 严重的甚至会有血便[1]. 炎症性肠炎分为结肠黏膜层和黏膜下层的连续性炎症, 即溃疡性结肠炎, 以及非连续性全层炎症, 即克罗恩病[2]. 炎症性肠炎主要是因为黏膜免疫系统对肠腔内抗原异常应答, 导致肠内菌群失衡[3]. 常规药物治疗效果不理想, 不良发应发生率及复发率均较高. 益生菌是有益的活性微生物, 能改善人体微生态平衡[4]. 柳氮磺胺吡啶能抑制肠黏膜的炎症[5]. 有研究[6]表明, 对炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶共同治疗效果明显. 为验证此观点, 本研究对丽水市人民医院炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶共同治疗, 对比单纯采用柳氮磺胺吡啶治疗, 观察2组临床疗效、内镜复查效果、炎症因子水平及疾病活动指标变化, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-05/2015-05在丽水市人民医院治疗炎症性肠炎的患者78例, 随机分成对照组和研究组, 各39例. 对照组中男21例, 女18例; 年龄18-59岁, 平均年龄42.6岁±7.8岁. 研究组中男20例, 女19例; 年龄17-59岁, 平均年龄43.2岁±7.3岁. 纳入标准: 符合炎症性肠炎诊断标准者; 均签署知情同意书积极配合此次研究者. 排除标准: 患有精神疾病者; 对研究药物过敏者; 依从性差者. 2组一般资料相比, 差异无统计学意义($P>0.05$). 本次研究经院内伦理委员会批准(表1).

1.2 方法

1.2.1 分组: 2组均进行常规治疗, 包括电解质平衡、改善饮食结构等. 对照组采用柳氮磺胺吡

表 1　2组一般资料比较 (n = 39)

分组	男/女	年龄(岁)	病程(年)	疾病类型	
				溃疡性结肠炎	克罗恩病
对照组	21/18	42.6 ± 7.8	4.9 ± 1.2	31	8
研究组	20/19	43.2 ± 7.3	5.1 ± 1.4	32	7
t/χ^2值	χ^2 = 0. 051	t = −0.351	t = −0.677	χ^2 = 0.083	χ^2 = 0.083
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

应用要点

本次研究通过益生菌与柳氮磺胺吡啶联合治疗炎症性结肠炎，可以清除损伤因子，抑制结肠黏膜白三烯的释放及细胞因子的合成；同时可以平衡肠道内菌群比例，减少治疗后不良反应发生率及DAI评分，对提高临床疗效具有重要意义.

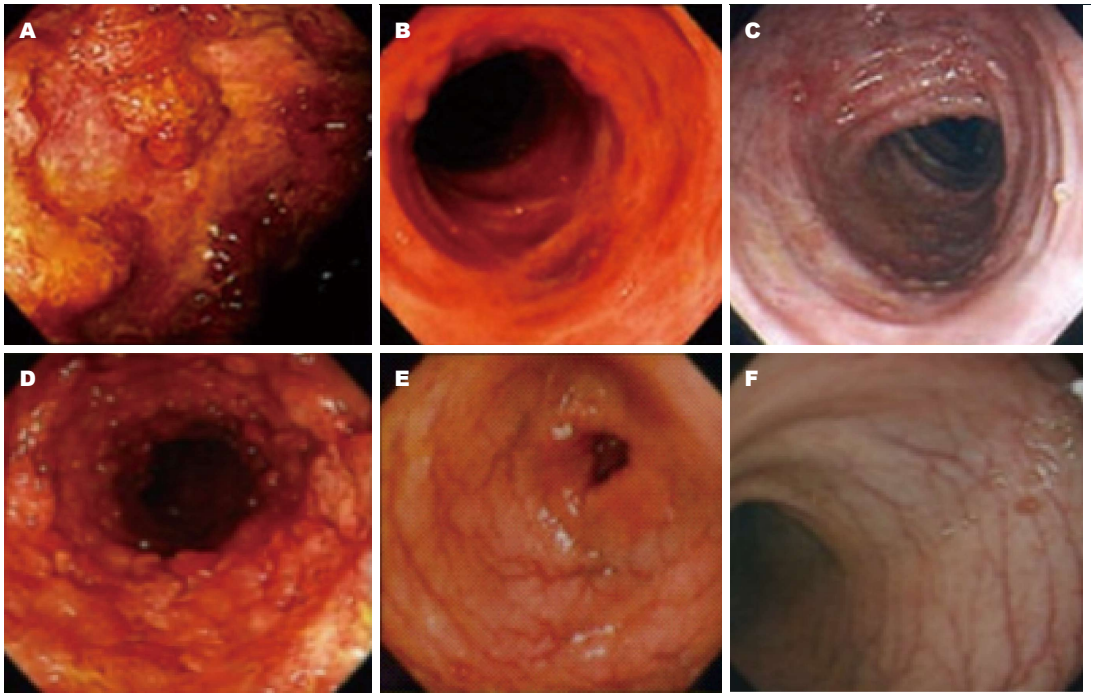


图 1　炎症性肠炎患者治疗前后病理变化. A: 对照组治疗前内镜检查; B: 对照组治疗后3 mo内镜检查; C: 对照组治疗后12 mo内镜检查; D: 研究组治疗前内镜检查; E: 研究组治疗后3 mo内镜检查; F: 研究组治疗后12 mo内镜检查.

啶治疗, 柳氮磺胺吡啶初始剂量口服2 g/d, 分3次口服, 如果患者无不良反应, 可增加剂量, 最高不超过6 g/d, 患者症状缓解逐渐减少剂量. 研究组采用益生菌联合柳氮磺胺吡啶, 柳氮磺胺吡啶使用方法与对照组相同, 益生菌3次/d, 2粒/次.

1.2.2 观察指标: 观察2组治疗临床疗效及内镜复查疗效, 统计2组炎症因子水平变化, 包括肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6), 对比2组疾病活动指数(disease activity index, DAI)变化. 内镜复查疗效根据内镜检查情况评定, 治疗后, 采用内镜检查, 脓性分泌物和假息肉明显缓解为显效; 采用内镜检查, 脓性分泌物和假息肉有所缓解为有效; 采用内镜检查, 脓性分泌物和假息肉无明显缓解或加重为无效[7]. 治疗总有效率 = 显效率+有效率. 临床疗效根据临床症状判定, 通过治疗, 结肠镜检查及不良症状均消失或明显改善为显效; 结肠镜检查及不良症状均有所改善为有效; 结肠镜检查及不良症状均无变化[8]. 总有效率 = 显效率+有效率. DAI采用改良Willams标准进行评分, 评分越低说明对患者的伤害越轻.

统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件分析, 炎症因子水平、DAI评分采用mean±SD表示, 组间比较用t检验; 内镜复查效果、疗效采用n(%)表示, 组间比较用χ^2检验; 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组检查结果对比 内镜检查治疗前后结果如图1. 研究组内镜复查总有效率为89.74%, 对照组内镜复查总有效率为58.97%, 研究组高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2). 研究

名词解释

肿瘤坏死因子-α(TNF-α): 一种主要由巨噬细胞和单核细胞产生的促炎细胞因子, 并参与正常炎症反应和免疫反应;

白介素-6(IL-6): 一种活化的T细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子. 能使B细胞前体成为产生抗体的细胞, 和集落刺激因子协同, 能促进原始骨髓源细胞的生长和分化, 增强自然杀伤细胞的裂解功能.

表 2　2组内镜复查结果对比 [n = 39, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	6(15.38)	17(43.59)	16(41.03)	23(58.97)
研究组	21(53.85)	14(35.90)	4(10.26)	35(89.74)
χ^2值	12.745	0.482	8.939	9.683
P值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 3　2组疗效对比 [n = 39, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	7(17.95)	18(46.15)	14(35.90)	25(64.10)
研究组	22(56.41)	15(38.46)	2(5.13)	37(94.87)
χ^2值	12.350	0.633	11.323	11.323
P值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 4　2组炎症因子水平及疾病活动指数比较 (n = 39, mean ± SD, ng/L)

分组	TNF-α	IL-6	DAI
治疗前			
对照组	162.35 ± 34.52	175.62 ± 36.68	9.75 ± 3.01
研究组	163.49 ± 32.85	174.97 ± 35.19	9.71 ± 3.42
t值	−0.149	0.799	0.055
P值	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后			
对照组	96.24 ± 20.64	120.37 ± 25.25	6.08 ± 1.12
研究组	75.68 ± 20.31	95.56 ± 23.74	3.13 ± 1.08
t值	4.434	4.471	11.841
P值	<0.05	<0.05	<0.05

TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素; DAI: 疾病活动指数.

组临床疗效总有效率为94.87%, 对照组临床疗效总有效率为64.10%, 研究组高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.2 2组炎症因子水平比较　治疗前研究组TNF-α、IL-6水平与对照组比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 治疗后研究组TNF-α、IL-6水平低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表4).

2.3 2组患者DAI比较　研究组患者DAI评分低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表4).

3 讨论

炎症性肠炎是临床较常见的疾病, 目前临床对于炎症性肠炎的发症机制并不明确[9]. 有报告显示, 炎症性肠炎可能与环境、遗传、感染以及肠道菌群失衡有关. 炎症性肠炎主要发生于黏膜层, 少部分会发生于黏膜下层、浆膜层及肌层, 临床症状主要有血性腹泻、腹痛、里急后重以及贫血、营养不良等[10]. 目前临床一般采用柳氮磺胺吡啶治疗炎症性肠炎, 柳氮磺胺吡啶能清除损伤因子, 抑制结肠黏膜白三烯的释放及细胞因子的合成, 并且具有抗炎作用[11]. 有报告显示[12], 双歧杆菌等细菌数量减少是导致肠道菌群失调的主要原因. 益生菌能阻碍胃酸和肠道酶的分解, 增强巨噬细胞对病原菌的吞噬, 调节黏膜免疫反应, 从而阻碍肠道有害物质产生, 增加肠道内的有益菌数量, 减少有害病菌, 平衡肠道菌群比例; 并且益生菌还能降低肠道内的酸度, 阻碍有害微生物的繁殖, 有助于治疗炎症性肠炎[13]. 有报告[14]指出, 将益生菌与柳氮磺胺吡啶联合治疗炎症性肠炎效果更明显. 本研究对丽水市人民医院治疗炎症性肠炎患者采用益生菌联合柳氮磺胺吡啶

治疗, 取得了显著效果.

在本研究中, 研究组内镜复查总有效率、临床治疗总有效率明显高于对照组(89.74% *vs* 58.97%)、(94.87% *vs* 64.10%), 差异均有统计学意义(P<0.05); 说明对炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗, 能缓解症状, 与临床有关报告相一致. 主要因为益生菌能使肠道菌群平衡, 增加肠道有益菌, 减少致病菌, 改善肠黏膜免疫功能, 抑制病菌生长; 同时柳氮磺胺吡啶具有抗炎、阻碍细胞因子合成等作用, 两者配合能显著提高炎症性肠炎的治疗效果. 有报告[15]显示, 采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗炎症因子能降低炎症因子水平. 在本研究中, 研究组炎症因子水平明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 与有关报告相一致. 说明对炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗能明显降低炎症因子水平. 主要由于炎症性肠炎是由于肠道菌比例失偿导致, 及时补充益生菌能改变肠道菌群比例, 促进肠道内有益菌生殖, 控制致病菌生长, 再配合柳氮磺胺吡啶的抗炎效果, 有效的降低炎症因子水平. 研究组患者DAI评分低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 说明对炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗能降低DAI评分, 主要由于益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗能防止肠细菌易位, 调节肠内菌群失调现象, 提高肠上皮屏障功能, 从而降低DAI, 减轻患者痛苦.

总之, 对炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗的疗效更好, 能抵制炎症发生, 降低DAI, 可推广应用.

4 参考文献

1 黄志刚, 刘有理, 俞善春. 美沙拉嗪联合双岐杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及对氧化应激、炎症因子的影响. 海南医学院学报 2016; 22: 545-547

2 张启芳, 王柏涛, 郑奕, 邱小芬, 张海莲, 李西融. 抗巨噬细胞移动抑制因子单抗对溃疡性结肠炎小鼠治疗效果及炎症因子水平的影响. 广西医学 2016; 38: 615-618

3 谢飞, 罗青华, 朱群卉. 清热化湿肠宁汤治疗大肠炎症性息肉(湿热蕴脾证)的疗效分析. 中国中医急症 2015; 24: 864-865

4 Arnold M, Itzikowitz R, Young B, Machoki SM, Hsiao NY, Pillay K, Alexander A. Surgical manifestations of gastrointestinal cytomegalovirus infection in children: Clinical audit and literature review. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1874-1879 [PMID: 26265193 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.06.018]

5 何小文, 陈泽贤, 张珑涓, 何晓生, 练磊, 柯嘉, 林绪涛, 陈曦, 吴小剑, 兰平. 骨髓间充质干细胞移植治疗炎症性肠病小鼠结肠炎的有效性及肿瘤学安全性. 中国组织工程研究 2014; 18: 3696-3701

6 黄夺夏, 陆翠钦, 何张平. 美沙拉嗪与康复新液联合治疗老年溃疡性结肠炎的疗效及对血清炎症细胞因子、凝血指标的影响. 中国老年学杂志 2013; 33: 3769-3770

7 徐成山, 冯春霞, 邹小英. 中药口服加灌肠对治疗溃疡性结肠炎肠黏膜炎症因子的影响和护理研究. 国际护理学杂志 2013; 32: 1440-1442

8 蒋圣灿, 孙颖, 汪丹红, 陈玲玲, 王灵华, 管敏昌, 吴新. 口服酪酸梭菌活菌片联合小儿速泻停颗粒治疗轮状病毒肠炎的效果观察. 中国医药 2016; 11: 90-93

9 周萍, 曾志华, 管江. 芍药汤加减结合针刺治疗溃疡性结肠炎湿热蕴结证活动期临床研究. 中成药 2016; 38: 1477-1480

10 靳大川, 路德荣, 张邦杰. 金双歧联合氨基水杨酸制剂治疗溃疡性结肠炎疗效的Meta分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2016; 10: 401-405

11 李亮. 谢晶日教授治疗活动期溃疡性结肠炎(脾虚湿热证)经验探微. 中国中医急症 2016; 25: 1028-1030

12 林勇, 叶丹, 施正超. 微生态制剂联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎临床疗效. 中国微生态学杂志 2016; 28: 185-187

13 庞智, 李宁, 丁海燕, 刘志峰, 李旸, 韩晓. 益生菌联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性观察. 中国微生态学杂志 2016; 28: 41-46

14 Mehta V, Chou PC, Picken MM. Adenovirus disease in six small bowel, kidney and heart transplant recipients; pathology and clinical outcome. *Virchows Arch* 2015; 467: 603-608 [PMID: 26377431 DOI: 10.1007/s00428-015-1846-0]

15 贺佳玉, 何咏梅. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎及对血清炎症因子的影响. 四川医学 2015; 35: 854-856, 857

同行评价

本文采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶的治疗方法, 探讨了益生菌与柳氮磺胺吡啶联合治疗的作用机制, 又附有治疗前后内镜检查图片, 可以直观地看到治疗效果, 更能引起患者的共鸣.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.298

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 298-302
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

不同剂量地佐辛对腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果的影响

吴一霄, 吴超双, 洪飞燕

背景资料
腹腔镜手术由于创伤小、恢复快、疼痛轻微、手术视野暴露清晰已逐渐被患者认识和接受, 但使用辅助性镇痛药以减轻患者术后疼痛仍是必不可少的.

吴一霄, 吴超双, 宁波市第二医院麻醉科 浙江省宁波市 315010

洪飞燕, 宁波市第二医院手术室 浙江省宁波市 315010

吴一霄, 副主任医师, 主要从事临床麻醉的研究.

作者贡献分布: 此课题由吴一霄与吴超双设计; 研究过程由吴一霄与洪飞燕完成; 数据分析由吴超双完成; 写作由吴一霄与吴超双共同完成.

通讯作者: 吴超双, 副主任医师, 315010, 浙江省宁波市西北街41号, 宁波市第二医院麻醉科. 75041051@qq.com
电话: 0574-83870928

收稿日期: 2016-11-06
修回日期: 2016-12-01
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-01-28

Effect of different doses of dezocine on recovery quality from general anesthesia in patients undergoing laparoscopic surgery

Yi-Xiao Wu, Chao-Shuang Wu, Fei-Yan Hong

Yi-Xiao Wu, Chao-Shuang Wu, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Fei-Yan Hong, Operation Room, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chao-Shuang Wu, Associate Chief Physician, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, 41 Northwest Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 75041051@qq.com

Received: 2016-11-06
Revised: 2016-12-01
Accepted: 2016-12-05

Published online: 2017-01-28

同行评议者
顾岩, 教授, 主任医师, 上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科; 许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科

Abstract

AIM

To investigate the effect of different doses of dezocine on the recovery quality from general anesthesia in patients undergoing laparoscopic surgery (LS).

METHODS

Sixty patients who underwent elective LS under general anesthesia, aged from 20 to 65 years, were randomly allocated to three groups to receive intravenous dezocine 0.1 mg/kg (L group, n = 20), dezocine 0.2 mg/kg (H group, n = 20) or saline solution (C group, n = 20) 15 min before the surgery finished, respectively. The general data of the patients and adverse reactions during the anesthesia recovery period were recorded, and the mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and verbal rating scales (VRS) were also recorded at different time points as follows: before anesthesia induction (T_0), the time of extubation (T_1), 5 min (T_2), 15 min (T_3), and 30 min (T_4) following extubation.

RESULTS

The incidence of emergence agitation in the L group and H group were significantly lower than that in the C group ($P < 0.05$), and the incidence of drowsiness and respiratory depression in the H group was significantly higher than that in the other two groups ($P < 0.05$), while the incidence of nausea and vomiting had no significant difference in the

three groups (P > 0.05). The MAP and HR at T_1 were higher than those at T_0 in the C group (P > 0.05). VRS at other time points were significantly higher than those at T_0 in the three groups. Compared with the C group, the MAP and HR had no obvious changes in the L group and H group, while VRS were significantly lower at T_1-T_4 (P < 0.05).

CONCLUSION

Before the end of surgery, 0.1 mg/kg of intravenous dezocine may relieve early post-operative pain and reduce emergence agitation with a lower rate of adverse reactions in patients undergoing LS.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dezocine; Laparoscopic surgery; General anesthesia; Recovery

Wu YX, Wu CS, Hong FY. Effect of different doses of dezocine on recovery quality from general anesthesia in patients undergoing laparoscopic surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 298-302 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/298.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.298

摘要

目的

观察不同剂量地佐辛对腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果的影响.

方法

选择宁波市第二医院择期全身麻醉下行腹腔镜手术的患者60例, 年龄20-65岁, 随机分3组, 每组各20例, 分别于手术结束前15 min, L组静注地佐辛0.1 mg/kg、H组静注地佐辛0.2 mg/kg、C组静注等容量生理盐水. 记录3组患者一般临床资料及苏醒期不良反应的发生情况; 以及麻醉诱导前(T_0)、拔管即刻(T_1)、拔管后5 min(T_2)、15 min(T_3)和30 min(T_4)时的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)及口述痛觉评分(verbal rating scales, VRS).

结果

L组和H组患者麻醉苏醒期躁动的发生率显著低于C组(P<0.05), H组患者嗜睡和呼吸抑制的发生率明显高于其他两组(P<0.05), 恶心呕吐的发生率3组无明显差异(P>0.05). 与T_0时比较, C组患者T_1时MAP、HR均明显升高, 各组患者T_1-T_4各时点VRS评分均明显升高; 与C组比较, L组和H组患者各时点MAP、HR均无明显变化, VRS评分均明显降低(P<0.05).

结论

腹腔镜手术患者在术毕前静脉注射地佐辛0.1 mg/kg能缓解术后早期疼痛, 减少全身麻醉苏醒期躁动发生率, 且不良反应更少.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 地佐辛; 腹腔镜手术; 全身麻醉; 苏醒

核心提要: 地佐辛是一种新型阿片类镇痛药, 由于其镇痛效应强、呼吸抑制和药物依赖发生率低, 近年来已在临床麻醉及术后镇痛中广泛使用.

吴一霄, 吴超双, 洪飞燕. 不同剂量地佐辛对腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 298-302 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/298.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.298

0 引言

腹腔镜手术由于创伤小、恢复快、疼痛轻微、手术视野暴露清晰, 已逐渐被患者认识和接受, 但使用辅助性镇痛药以减轻患者术后疼痛仍是必不可少的[1,2]. 地佐辛是一种新型阿片类镇痛药, 由于其镇痛效应强、呼吸抑制和药物依赖发生率低, 近年来已在临床麻醉及术后镇痛中广泛使用[3-5]. 本研究拟观察不同剂量地佐辛对腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-01/2016-08宁波市第二医院择期全身麻醉下行腹腔镜手术的患者60例, 性别不限, 年龄20-65岁, 体质量45-80 kg, 美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级Ⅰ或Ⅱ级, 其中腹腔镜阑尾切除手术23例(38.3%), 腹腔镜胆囊切除手术25例(41.7%), 妇科腹腔镜手术12例(20%). 排除标准: 阿片类药物过敏史, 哮喘病史, 严重心、肺、脑血管疾病史, 慢性疼痛病史, 滥用药物或酒精成瘾史, 术前48 h使用镇痛、镇静药, 精神疾病病史, 术中中转开腹手术患者. 利用随机数字表将患者分为地佐辛(扬子江药业集团

研发前沿
腹腔镜手术后患者的第一主诉常是疼痛, 而术后疼痛不适常导致患者发生麻醉苏醒期躁动, 可能导致术后患者出现相关并发症. 因此, 术后有效的镇痛就成为腹腔镜手术患者平稳地渡过全身麻醉苏醒期的一个重要环节.

相关报道
静脉滴注地佐辛可以使妇科腹腔镜手术患者术后的疼痛得以有效缓解, 且不增加术后不良反应的发生率; 地佐辛能有效地减轻全身麻醉术后围拔管期心血管反应, 对血压、心功能影响小, 并可提高全身麻醉术后的苏醒质量.

创新盘点
本研究旨在通过观察不同剂量地佐辛用于腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果, 得出地佐辛用于腹腔镜手术患者的最佳剂量, 以求最合理的剂量达到最佳的临床效果, 指导临床用药.

表 1　3组患者一般临床资料及苏醒期不良反应的比较 (n = 20)

分组	男/女	年龄(岁)	体质量(kg)	躁动	嗜睡	呼吸抑制	恶心呕吐
L组	11/9	46 ± 13	62 ± 7	2[a]	0[b]	0[b]	1
H组	9/11	47 ± 13	61 ± 9	1[a]	5	4	2
C组	12/8	44 ± 11	62 ± 8	9	0[b]	0[b]	2
$F(\chi^2)$值	χ^2 = 0.768	F = 1.045	F = 0.314	χ^2 = 10.962	χ^2 = 10.588	χ^2 = 8.372	χ^2 = 0.213
P值	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

[a]P<0.05 *vs* C组, [b]P<0.05 *vs* H组. L组: 静注地佐辛0.1 mg/kg; H组: 静注地佐辛0.2 mg/kg; C组: 静注生理盐水.

有限公司, 国药准字: H20080329)0.1 mg/kg组(L组)、地佐辛0.2 mg/kg组(H组)和生理盐水组(C组), 每组各20例.

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法: 所有患者均无术前用药, 术前禁饮禁食8 h以上, 入手术室后连接多功能监护仪进行监测. 麻醉诱导: 咪达唑仑0.05 mg/kg, 顺苯磺酸阿曲库铵0.15 mg/kg, 丙泊酚1-2 mg/kg, 舒芬太尼0.4-0.6 μg/kg, 气管插管成功后行机械通气, 设置潮气量8-10 mL/kg, 呼吸频率12-16次/min; 麻醉维持: 静脉泵注丙泊酚4-6 mg/(kg•h)复合吸入七氟烷0.5-1.0 MAC(最低肺泡有效浓度), 瑞芬太尼0.1-0.2 μg/(kg•min), 按需追加顺苯磺酸阿曲库铵; 手术至停气腹时停用七氟烷, 缝皮时停用丙泊酚和瑞芬太尼; 手术结束前15 min, 分别缓慢静注地佐辛0.1 mg/kg(L组)、0.2 mg/kg(H组)和等容量生理盐水(C组). 所有患者气管拔管后至少观察30 min后送回病房.

1.2.2 观察指标: (1)记录3组患者一般临床资料及苏醒期不良反应的发生情况, 如躁动、嗜睡、呼吸抑制(RR<10次/min)、恶心呕吐等; 躁动评分[6]: 0分为安静合作; 1分为吸痰等刺激时, 有肢体活动; 2分为无刺激时有肢体挣扎, 但无需按压; 3分为挣扎剧烈, 需要按压; ≤1分为无躁动, ≥2分为躁动; (2)记录麻醉诱导前(T_0)、拔管即刻(T_1)、拔管后5 min(T_2)、15 min(T_3)和30 min(T_4)时的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)及口述痛觉评分(verbal rating scales, VRS); VRS评分[7]: 1分为无痛觉; 2分为有隐痛, 但不明显; 3分为轻微疼痛, 有不适感; 4分为比较疼痛, 有明显不适, 但可耐受; 5分为疼痛比较剧烈, 有疼痛治疗需求; 6分为剧烈疼痛, 无法忍受, 必须治疗.

统计学处理 应用SPSS20.0统计学软件进行分析, 计数资料比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析, 重复测量的数据用重复测量的方差分析, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组患者一般临床资料及苏醒期不良反应的比较 3组患者一般临床资料差异均无统计学意义(均P>0.05), 具有可比性. L组和H组患者麻醉苏醒期躁动的发生率显著低于C组(P<0.05); H组患者嗜睡和呼吸抑制的发生率明显高于其他两组(P<0.05); 3组患者麻醉苏醒期恶心呕吐的发生率没有显著差异(P>0.05)(表1).

2.2 3组患者各时间点MAP、HR及VRS评分的比较 与T_0时比较, L组和H组患者T_{1-4}各时点MAP、HR均无明显变化(均P>0.05), C组患者T_1时MAP、HR均明显升高(F_{MAP} = 8.231, F_{HR} = 5.607, 均P<0.05), 各组患者T_{1-4}各时点VRS评分均明显升高(F_{VRS} = 3.731/3.676/4.258, 均P<0.05); 与C组比较, L组和H组患者各时点MAP、HR均无明显变化(均P>0.05), VRS评分均明显降低(F_{T1} = 9.861, F_{T2} = 6.712, F_{T3} = 7.844, F_{T4} = 8.506, 均P<0.05)(表2).

3 讨论

腹腔镜手术后患者的第一主诉常是疼痛, 且以术后即刻最为剧烈, 随后逐渐减轻; 其产生原因是多途径、多因素的, 可能与二氧化碳气腹后致膈肌受牵拉、局部腹膜炎、氧自由基清除减弱、内脏黏膜缺氧、高碳酸血症强化组织炎症反应有关[8,9]. 而术后疼痛不适常导致患者发生麻醉苏醒期躁动[10], 表现为患者会出现不恰当的行为, 如无意识的肢体动作, 语无伦次、胡言乱语、哭喊等, 可能导致术后患者出

应用要点
腹腔镜手术患者在术毕前静注不同剂量地佐辛均能维持血流动力学稳定, 缓解术后早期疼痛, 减少全身麻醉苏醒期躁动发生率, 但地佐辛0.1 mg/kg嗜睡和呼吸抑制的发生率更低.

表 2　3组患者各时间点MAP、HR及VRS评分的比较 (n = 20)

分组	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
MAP(mmHg)					
L组	83 ± 10	87 ± 7	85 ± 8	84 ± 9	84 ± 7
H组	85 ± 12	86 ± 11	83 ± 10	82 ± 12	83 ± 11
C组	85 ± 13	92 ± 13[c]	87 ± 10	86 ± 13	87 ± 10
HR(bpm)					
L组	80 ± 13	81 ± 13	78 ± 9	78 ± 7	76 ± 7
H组	79 ± 11	80 ± 11	77 ± 10	76 ± 9	75 ± 9
C组	77 ± 12	86 ± 10[c]	79 ± 11	78 ± 10	78 ± 7
VRS评分					
L组	1	1.4 ± 0.3[ac]	1.5 ± 0.4[ac]	1.4 ± 0.4[ac]	1.5 ± 0.4[ac]
H组	1	1.5 ± 0.4[ac]	1.6 ± 0.5[ac]	1.5 ± 0.4[ac]	1.5 ± 0.4[ac]
C组	1	2.1 ± 0.6[c]	2.0 ± 0.6[c]	2.0 ± 0.6[c]	2.1 ± 0.6[c]

[a]P<0.05 *vs* C组, [c]P<0.01 *vs* T0. L组: 静注地佐辛0.1 mg/kg; H组: 静注地佐辛0.2 mg/kg; C组: 静注生理盐水. MAP: 平均动脉压; HR: 心率; VRS: 口述痛觉评分.

名词解释
躁动评分: 0分为安静合作; 1分为吸痰等刺激时, 有肢体活动; 2分为无刺激时有肢体挣扎, 但无需按压; 3分为挣扎剧烈, 需要按压; ≤1分为无躁动, ≥2分为躁动.

现相关并发症. 因此, 术后有效的镇痛就成为腹腔镜手术患者平稳地渡过全身麻醉苏醒期的一个重要环节.

地佐辛是一种阿片受体混合激动-拮抗剂, 镇痛作用强于喷他佐辛, 其药理机制为: (1)完全激动κ受体, 镇痛强度、起效时间和持续时间与吗啡相当; (2)部分激动和拮抗μ受体, 不易产生典型的μ受体依赖, 可使胃肠平滑肌松弛, 减少恶心、呕吐的发生率; (3)对δ受体几乎无活性, 临床上很少产生烦躁不安、焦虑不适感. 有研究显示, 静脉滴注地佐辛可以使妇科腹腔镜手术患者术后的疼痛得以有效缓解, 且不增加术后不良反应的发生率[11]; 静脉输注地佐辛能有效地减轻全身麻醉术后围拔管期心血管反应, 对血压、心功能影响小, 可提高全身麻醉术后的苏醒质量[12,13].

本研究结果显示, 腹腔镜手术患者在术毕前静注不同剂量地佐辛均能维持血流动力学稳定, 缓解术后早期疼痛, 减少全身麻醉苏醒期躁动发生率, 但地佐辛0.1 mg/kg嗜睡和呼吸抑制的发生率更低, 与相关研究[14,15]结果相似. 由于研究条件所限, 本研究未能阐明为何地佐辛0.2 mg/kg其不良反应发生率增多, 可能推断是全身麻醉苏醒期仍有麻醉药物残余作用, 可放大地佐辛的不良反应.

总之, 腹腔镜手术患者在术毕前静注地佐辛0.1 mg/kg能缓解术后早期疼痛, 减少全身麻醉苏醒期躁动发生率, 且不良反应更少, 值得在临床上推广应用.

4　参考文献

1 Ramachandran A, Dhulkhed S, Bhakta R, Bhat RG, Rao AC, Vasudeva A, Vishalakshi A, Kumar P. Influence of endometriotic cyst diameter and the severity of endometriosis on the ovarian parenchyma excised during laparoscopic cystectomy. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 2241-2243 [PMID: 24298486 DOI: 10.7860/JCDR/2013/5730.3481]
2 冯龙锋, 张伟波, 严火荣. 围术期多模式镇痛在腹腔镜手术中的应用. 中国乡村医药 2014; 12: 41-42
3 Zhou X, Zhang C, Wang M, Yu L, Yan M. Dezocine for Preventing Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2015; 10: e0136091 [PMID: 26287536 DOI: 10.1371/journal.pone.0136091]
4 周斌福, 严小霞. 地佐辛联合丙泊酚用于无痛肠镜检查麻醉效果观察. 中国乡村医药 2012; 13: 4-5
5 朱菡, 覃华, 李德民, 王波, 张志成, 赵秋. 地佐辛对ERCP术患者镇痛、镇静效果及安全性. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1333-1337
6 施忠华, 郑晋伟, 吴国荣, 陈骏萍. 单次静脉注射地佐辛对甲状腺手术全身麻醉患者苏醒质量的影响. 现代实用医学 2015; 27: 716-717
7 管艳, 王贵成. 地佐辛对全凭静脉麻醉拔管期的影响. 临床麻醉学杂志 2012; 28: 288-289
8 刘延超, 侯彦深, 蒋晖. 妇科腹腔镜术后罗哌卡因切口和盆腔浸润的镇痛作用. 临床麻醉学杂志 2011; 27: 709-711
9 Jaschinski T, Mosch C, Eikermann M, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open appendectomy in patients with suspected appendicitis: a systematic review of meta-analyses of randomised controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 48 [PMID: 25884671 DOI: 10.1186/s12876-015-0277-3]
10 刘新. 539例全麻手术患者苏醒期躁动原因分析及护理. 中华护理杂志 2007; 42: 886-888
11 陆军, 张洪兴. 探究地佐辛在腹腔镜手术后镇痛的效

同行评价

本文结论较明确, 实验证据充足, 讨论有条理分明, 有系统的理论分析和有价值的科学结论.

果及安全性. 医学信息 2016; 29: 244-245
12 徐丹, 林敏. 地佐辛对腹腔镜胆囊切除术复苏期及术后疼痛的影响. 中国中西医结合外科杂志 2016; 22: 252-256
13 孙艳华. 地佐辛预防全麻术后围拔管期的心血管反应效果. 中国乡村医药 2015; 22: 24-24
14 于向鸿, 黄盛, 肖剑鹏. 不同剂量地佐辛减轻全麻拔管期心血管反应的比较. 临床麻醉学杂志 2013; 29: 251-253
15 赵戈, 原大江, 李宏峰, 张朝旭. 地佐辛对腹腔镜胆囊切除术全麻拔管期躁动的影响. 山西医科大学学报 2014; 45: 428-431

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.303

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): 303-306
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤2例报告

李 庞, 崔 凯, 李朝华, 欧 洋, 张 波, 李 胜

李庞, 湖南省涟源市人民医院普外科 湖南省涟源市 417100

崔凯, 张波, 山东大学附属山东省肿瘤医院肝胆外科 山东省医学科学院 山东省济南市 250000

李朝华, 山东大学第二医院影像科 山东省济南市 250000

欧洋, 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院 山东省济南市 250000

李胜, 山东省保健科技协会 山东省济南市 250000

李庞, 主治医师, 主要从事普外科疾病的诊治工作.

作者贡献分布: 李庞负责撰写文章; 影像学判读由李朝华完成; 欧洋收集病例资料和查阅文献; 崔凯与张波负责手术操作; 李胜审校.

通讯作者: 李胜, 研究员, 250000, 山东省济南市历下区经十路89号, 山东省保健科技协会. drlisheng@sohu.com
电话: 0531-82919861

收稿日期: 2016-10-26
修回日期: 2016-11-14
接受日期: 2016-11-29
在线出版日期: 2017-01-28

Primary pancreatic diffuse large B-cell lymphoma: Report of two cases

Pang Li, Kai Cui, Zhao-Hua Li, Yang Ou, Bo Zhang, Sheng Li

Pang Li, Department of General Surgery, People's Hospital of Lianyuan in Hunan Province, Lianyuan 417100, Hu'nan Province, China

Kai Cui, Bo Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University; Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

Zhao-Hua Li, Department of Radiology, the Second Hospital of Shandong University, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

Yang Ou, School of Medical and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

Sheng Li, Health Science and Technology Association of Shandong Province, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

Correspondence to: Sheng Li, Researcher, Health Science and Technology Association of Shandong Province, 89 Jingshi Road, lixia Distinct, Ji'nan 250000, Shandong Province, China. drlisheng@sohu.com

Received: 2016-10-26
Revised: 2016-11-14
Accepted: 2016-11-29
Published online: 2017-01-28

Abstract

Primary pancreatic lymphoma may appear insidiously, has no special symptoms or signs in the early stage and is easy to be misdiagnosed. Primary pancreatic diffuse large B cell lymphoma is the most common form of primary pancreatic lymphoma. This paper reports two cases of primary pancreatic diffuse large B cell lymphoma.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic neoplasms; Diffuse large B-cell lymphoma; Diagnosis

Li P, Cui K, Li ZH, Ou Y, Zhang B, Li S. Primary pancreatic diffuse large B-cell lymphoma: Report of two cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(3): 303-306
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/303.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.303

背景资料
原发性胰腺淋巴瘤(primary pancreatic lymphoma, PPL)非常少见, 表现与胰腺癌类似, 但治疗方法不同, 必须及时鉴别诊断. 本文报道2例PPL患者, 其中一例影像学检查、细针穿刺均未能确诊. 对于胰腺尤其是胰头部肿瘤的患者, 必须警惕此病可能.

同行评议者
朱世凯, 副主任医师, 电子科技大学附属医院•四川省人民医院器官移植中心

研发前沿
PPL的确诊需细胞病理学检查, 目前内镜超声引导下细针穿刺争取获得早期诊断. 治疗上行传统的CHOP方案联合利妥昔单抗化疗或辅助放疗, 根治性手术的价值目前尚无共识.

摘要

原发性胰腺淋巴瘤(primary pancreatic lymphoma, PPL)起病隐匿, 早期无特异性症状和体征, 易被误诊为胰腺癌. PPL中以原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤最常见. 现报道原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤2例, 以期对临床工作者有所帮助.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺肿瘤; 弥漫大B细胞淋巴瘤; 诊断

核心提要: 原发性胰腺淋巴瘤非常少见, 病理类型多为弥漫性大B细胞淋巴瘤. 本文介绍的2例原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤的诊治经过, 其中1例症状体征与影像学表现均不典型, 与胰腺癌鉴别困难, 经术后病理确诊. 两例均行系统性治疗, 效果良好.

李庞, 崔凯, 李朝华, 欧洋, 张波, 李胜. 原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤2例报告. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 303-306 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/303.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.303

0 引言

原发性胰腺淋巴瘤(primary pancreatic lymphoma, PPL)非常少见, 起病隐匿, 其中以原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤最常见, 临床工作中易误诊为胰腺癌. 本文介绍了2例原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤的诊治经过, 现报道如下.

1 病例报告

病例1: 患者男, 32岁, 因“上腹不适伴全身皮肤黄染10 d”入院. 既往体健. 查体: 全身皮肤及巩膜黄染, 无皮疹及皮损; 浅表淋巴结无肿大; 腹部无阳性体征. 强化CT示: 胰腺体积不规则增大, 胰头部见约2.8 cm×3.4 cm大小肿块, 平扫呈低密度, 密度较均匀, 病灶与周围正常胰腺组织及肠系膜上静脉分界不清, 增强呈不规则强化, 强化程度低于正常胰腺组织, 胆总管胰头段中断, 其上方胆总管扩张, 肠系膜根部可见多个结节, 大者直径约0.6 cm(图1A, B). 实验室检查: 谷丙转氨酶465 U/L, 谷草转氨酶268 U/L, 总胆红素154.1 μmol/L, 直接胆红素90.9 μmol/L, 乳酸脱氢酶: 248 U/L, β2微球蛋白: 1.89 mg/L, CA19-9: 17.75 U/mL. 初步诊断: (1)胰头占位: 胰腺癌? (2)梗阻性黄疸. 行剖腹探查+胰十二指肠切除术. 术中所见: 肿块位于胰头部, 约3.5 cm×3.0 cm×3.0 cm大小, 质地硬, 与周围组织分界不清, 未侵出胰腺包膜, 肝总动脉前淋巴结肿大(图1C); 腹腔内无腹水, 腹

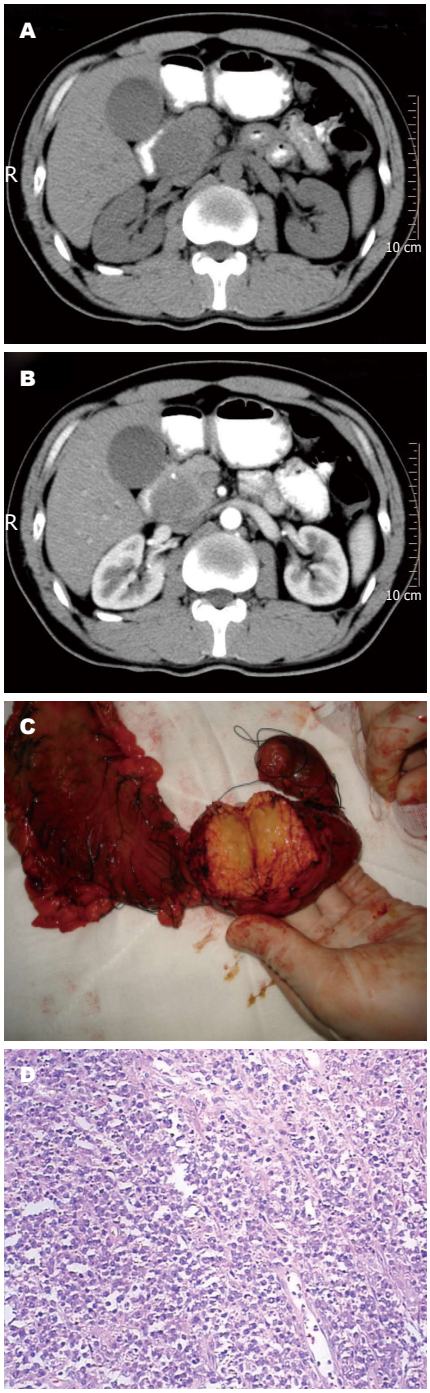


图 1 病例1的检测. A: CT平扫示胰头部均质低密度肿块边界欠清晰; B: 动脉期胰头部肿块轻度不均匀强化, 强化程度低于正常胰腺组织; C: 术后剖开标本, 肿瘤位于胰头部, 约3.5 cm×3.0 cm×3.0 cm大小, 剖面黄色鱼肉样, 质地均匀, 无包膜, 与周围组织分界不清; D: 病理诊断为弥漫大B细胞淋巴瘤, HE染色(×100).

相关报道
目前研究集中在应用超声内镜引导下细针穿刺明确诊断; PPL的治疗尤其是根治性手术的价值因无多中心大样本研究, 因此尚无共识.

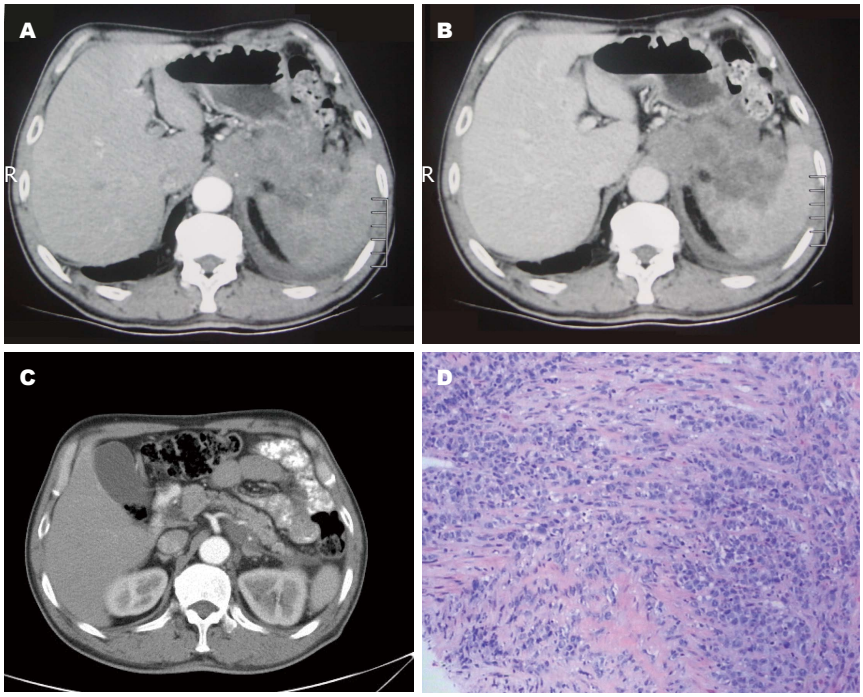


图 2　病例2的检测. A: 胰腺尾部不规则低密度影, 边界不清; B: 增强扫描呈不均质强化, 脾动脉被包埋侵犯, 与脾门区分界不清, 与腹膜后融合成团; C: 行4周期CHOP方案化疗后肿块轻度强化, 体积较基线明显缩小; D: 病理示: 弥漫大B细胞淋巴瘤, 伴大量坏死, HE染色(×100).

创新盘点

本文报道病例提示胰腺肿瘤, 即使肿瘤体积较小, 肾静脉水平以下无淋巴结肿大; 未包绕大血管; 无明显钙化及坏死, LDH及β2微球蛋白值不高, 但胰管不扩张, CA19-9值正常应考虑PPL.

壁、腹盆腔、肝门部及肠系膜根部未触及转移结节, 肝脏淤胆, 胆囊张力高, 胆总管明显扩张. 术中行细针穿刺细胞学检查未能明确诊断, 术后病理示: (胰腺、十二指肠壶腹部)弥漫性大B细胞淋巴瘤(图1D); 胃、十二指肠及胰腺断端未见肿瘤组织; 大弯侧8枚、第"8"组淋巴结2枚慢性淋巴结炎; 胆囊腺肌瘤. 免疫组织化学CD20(+), CD79a(+), Ki-67(+)(50%-60%), CD3(-), CD7(-), 广谱CK(-), CAM5.2(-), Syn(-), CgA(-), Desmin(-), MyoD1(-), HMB45(-), S-100(-). 术后行CHOP方案化疗6个周期, 随访12 mo无复发.

病例2: 患者男, 62岁, 因“左腰部疼痛25 d, CT发现胰尾部占位2 d”入院. 查体: 全身皮肤及巩膜无黄染, 浅表淋巴结无肿大. 腹平坦, 无腹壁静脉怒张. 左上腹可扪及质韧包块, 大小约5 cm×4 cm×4 cm, 轻压痛, 活动差, 边界清楚, 表面欠光滑, 左肾区叩击痛(+), 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常. 腹部强化CT示: 脾门区可见不规则软组织影, 增强扫描呈不均匀强化, 临近血管被包绕, 病灶与胃、脾脏及胰腺分界不清, 脂肪间隙消失, 脾脏可见楔形低密度, 增强扫描未见强化; 腹腔及腹膜后可见多发肿大淋巴结, 增强扫描密度均匀, 临近血管被包绕(图2A, B). 实验室检查: LDH: 236 U/L, β2微球蛋白: 2.37 mg/L; 白细胞计数正常; 肝肾功能正常. 肿瘤标志物CA19-9: 5.94 U/mL, CEA: 2.90 ng/mL. CT引导下穿刺活检为弥漫大B细胞淋巴瘤, 伴大量坏死(图2D). 免疫组织化学: LCA(+)、CD20(+)、CD3(-)、ki-67+>80%、CAM5.2(-)、CK7(-)、CK(-)、Syn(-)、CgA(-). 行CHOP方案化疗后肿块体积明显缩小, 症状缓解(图2C).

2 讨论

PPL发病率仅占胰腺肿瘤的0.5%, 其中58%为男性, 中位数发病年龄65-69岁, 以弥漫大B细胞性淋巴瘤最常见, 约占56%[1]. PPL好发于胰头, 胰尾部少见; 主要有腹痛、腹部肿块、体质量下降等表现, 42%出现阻塞性黄疸, 但仅2%患者表现典型的B症状[2]. CA19-9正常或发生阻塞性黄疸时升高[2]. PPL的CT表现多为边界清晰的低密度均质肿块, 动脉期轻度不均匀强化, 并可伴有胰腺周围淋巴结肿大[2,3], 与胰腺癌极为相似, 因此多被误诊为胰腺癌. 胰腺肿块有以下表现时应考虑PPL可能: (1)肿瘤体积>6 cm, 胰管不扩张; (2)肾静脉水平以下淋巴结肿大; (3)肿瘤呈浸润性生长, 可跨越解剖学边界, 浸润腹膜后、上腹部实质性器官及胃肠道; (4)包绕大血管; (5)通常不累及肝、脾; (6)

应用要点

PPL临床实践中应注意与胰腺癌鉴别, 临床表现、辅助检查及影像学表现特点具有一定价值, 术前争取获得足够组织病理检查确诊.

同行评价

本文报道2例原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床特征, 从临床中诊断, 术前影像学检查, 手术切除标本, 术后的病理等多个方面描述该疾病的特点, 尤其病例1影像学表现具有独特性, 具有一定的临床指导意义.

未治疗的PPL通常不出现钙化及坏死[2-5]. 病例一患者肿块为目前文献报道体积最小PPL, 细针穿刺未能确诊, 提示即使肿瘤瘤体较小合并梗阻性黄疸时, 胰管不扩张、CA19-9值正常需考虑PPL可能性.

PPL的确诊需要组织病理学检查. 细针穿刺细胞学检查是最有价值的非手术诊断胰腺肿瘤的方法, 但因其仍存在较高的假阴性率以及存在发生穿刺并发症及肿瘤扩散可能, 对可切除的胰腺肿块, 术前细针穿刺的使用尚存在争议[2]. 目前PPL的治疗尚无共识, 通常认为不能切除的PPL以化疗为主, 采用CHOP方案, 加用利妥昔单抗及辅助放疗也有一定效果[6,7]. Koniaris等[8]认为Ann Arbor分期Ⅰ期与较早的Ⅱ期PPL患者接受根治性手术的患者获得更长的完全缓解期及生存期. Du等[2]认为通过非手术方法可以明确诊断的患者可以应用化疗为主的治疗方式; 而在不能排除恶性肿瘤, 却又存在根治性切除可能的情况下, 应积极手术治疗, 手术可以明确诊断、减轻肿瘤负荷、解除胆道梗阻, 术后辅助放化疗可以获得更好的预后.

3 参考文献

1 Mishra MV, Keith SW, Shen X, Bar Ad V, Champ CE, Biswas T. Primary pancreatic lymphoma: a population-based analysis using the SEER program. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 38-43 [PMID: 22134518 DOI: 10.1097/COC.0b013e3182354bbb]

2 Du X, Zhao Y, Zhang T, Liao Q, Dai M, Liu Z, Guo J, Hu Y. Primary pancreatic lymphoma: a clinical quandary of diagnosis and treatment. *Pancreas* 2011; 40: 30-36 [PMID: 20683215 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181e6e3e5]

3 Merkle EM, Bender GN, Brambs HJ. Imaging findings in pancreatic lymphoma: differential aspects. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 671-675 [PMID: 10701607 DOI: 10.2214/ajr.174.3.1740671]

4 Tuchek JM, De Jong SA, Pickleman J. Diagnosis, surgical intervention, and prognosis of primary pancreatic lymphoma. *Am Surg* 1993; 59: 513-518 [PMID: 8338282]

5 Arcari A, Anselmi E, Bernuzzi P, Berta R, Lazzaro A, Moroni CF, Trabacchi E, Vallisa D, Vercelli A, Cavanna L. Primary pancreatic lymphoma. A report of five cases. *Haematologica* 2005; 90: ECR09 [PMID: 16791931]

6 Saif MW. Primary pancreatic lymphomas. *JOP* 2006; 7: 262-273 [PMID: 16685107]

7 Shahar KH, Carpenter LS, Jorgensen J, Truong L, Baker K, Teh BS. Role of radiation therapy in a patient with primary pancreatic lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6: 143-145 [PMID: 16231854 DOI: 10.3816/CLM.2005.n.042]

8 Koniaris LG, Lillemoe KD, Yeo CJ, Abrams RA, Colemann J, Nakeeb A, Pitt H, Cameron JL. Is there a role for surgical resection in the treatment of early-stage pancreatic lymphoma? *J Am Coll Surg* 2000; 190: 319-330 [PMID: 10703858 DOI: 10.1016/S1072-7515(99)00291-4]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年1月28日; 25(3): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

迟宝荣 教授
吉林大学第一医院消化内科

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化二科

方哲平 主任医师
台州医院肝胆外科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院

高月求 教授
上海中医药大学附属曙光医院中医肝病

顾生旺 主任医师
解放军第八二医院感染内科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院住院部

郭顺林 教授
兰州大学第一医院放射科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院外科

何继满 教授
南方医科大学南方医院消化研究所

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

季光 教授
上海中医药大学脾胃病研究所

江萍 主任护师
浦东新区人民医院

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院肿瘤病区

靖昌庆 主任医师
山东省立医院胃肠外科

孔桂美 讲师
扬州大学医学院中西医结合系

李瀚旻 教授
湖北中医药大学附属医院

李江涛 主任医师
浙江大学医学院附属第二医院外科

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

李哲夫 主任医师
青岛市中心医院肝胆外科

林琳 教授
南京医科大学第一附属医院消化科

刘纯杰 研究员
军事医学科学院生物工程研究所

刘江文 主任医师
石河子市人民医院普外科

刘三光 副教授
河北医科大学第二医院普外科

刘作全 教授
重庆医科大学附属第二医院肝胆外科

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院放射科

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

志谢

牛伟新 教授
复旦大学附属中山医院普外临床

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

孙明瑜 研究员
上海中医药大学肝病研究所

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王富春 教授
长春中医药大学针灸推拿学院

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

王宏 副主任医师
长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

王来友 副教授
广东药学院中医药研究院

王蓉 主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

王卫东主任医师
佛山市顺德区第一人民医院普外二区

王学梅 教授
中国医科大学附属第一医院超声科

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合

邬林泉 教授
南昌大学第二附属医院肝胆外科

杨江华 主任医师
安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

阴赪宏 研究员
首都医科大学附属北京友谊医院内科

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张淑坤 研究员
天津市南开医院急腹症研究所

张咏梅 教授
遵义医学院附属医院护理部

郑素军 教授
首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

朱颖 副主任护师
开滦总医院

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



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

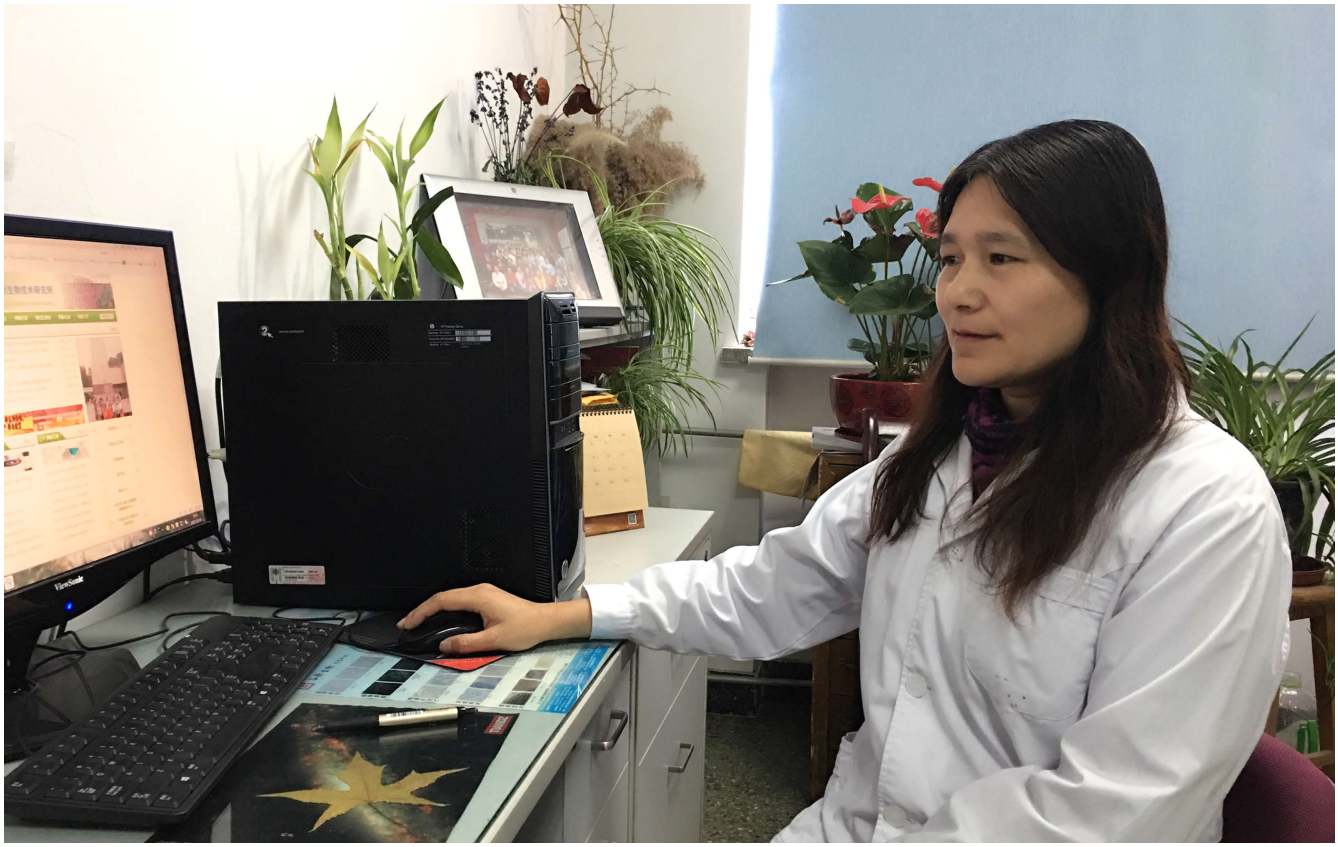
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 2 月 8 日　　第 25 卷　　第 4 期　　(Volume 25 Number 4)



4/2017

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一七年二月八日
第二十五卷
第四期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年2月8日 第25卷 第4期 (总第552期)

述评

307 结直肠癌靶向治疗的现状与未来

陈淑珍

基础研究

316 基于细胞表面vimentin的食管癌上皮间叶转化循环肿瘤细胞检测

代淑阳, 高佳佳, 赵丽娜, 孙玉琳, 赵晓航

326 FK506抑制HMGB1的释放减轻肝移植大鼠肝脏缺血再灌注损伤

陈峰, 王建, 张雅敏

334 二甲双胍对胰腺癌细胞转移相关基因S100A4和MMP-9 mRNA表达的影响

王璇, 张玉彪, 刘江伟, 李鹏

临床研究

340 贝伐单抗对转移性结直肠癌维持治疗的系统评价

马文华, 安永辉, 张勇乾, 郭英, 李娜

文献综述

351 胃癌肿瘤干细胞相关信号通路及靶向治疗研究进展

高云鹤, 马连港, 蔡爱珍, 郗洪庆, 陈凛

358 胃印戒细胞癌研究新进展

王久利, 凌志强

研究快报

364 原发性胆汁性肝硬化患者抗线粒体抗体亚型、肝功能及其免疫学指标检测意义

林荣跑

369 X线下经导丝引导放置三腔喂养管在治疗重症急性胰腺炎的临床观察

袁林, 江军, 张平, 杨桂芳

374 疏肝理气护理干预对气郁体质腹泻型肠易激综合征患者的疗效评价

毛沅英

378 针刺配合耳穴贴压治疗对比单纯体针治疗老年性便秘患者的临床疗效

杨香华, 郭小青, 朱炜

临床经验

383 濒死期路径干预在胃癌患者中的效果

谭伟利, 张春燕

388 中医音乐疗法在胃肠癌患者临终关怀病房的应用效果

翟卫, 刘男

392 中西医结合在脑疾病+胃肠道出血患者中的疗效观察及预后的影响

王啸, 张明

病例报告

396 贲门Brunner腺瘤1例

邓文文, 王进

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

315　《世界华人消化杂志》参考文献要求
325　《世界华人消化杂志》正文要求
350　《世界华人消化杂志》栏目设置
368　《世界华人消化杂志》修回稿须知
377　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
382　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
387　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
398　《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 陈淑珍, 教授, 博士生导师, 100050, 北京市东城区天坛西里1号, 中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所. 主要从事微生物与生化药学研究, 研究内容包括肿瘤分子药理学、细胞凋亡、细胞信号转导通路, 以及生物技术药物的研究与开发等; 承担国家“十一五”“十二五”计划课题、“863”课题、国家自然科学基金课题, 参与国家973基础研究课题、美国肿瘤研究基金会课题等; 至今发表论文、专利及参与编写专著近60篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-02-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 4 February 8, 2017

EDITORIAL

307 Targeted therapies for colorectal cancer: Current status and future perspectives

Chen SZ

BASIC RESEARCH

316 Cell-surface vimentin based detection of epithelial-mesenchymal transition-like circulating ESCC cells

Dai SY, Gao JJ, Zhao LN, Sun YL, Zhao XH

326 FK506 reduces liver ischemia-reperfusion injury in a rat model of autologous orthotopic liver transplantation by decreasing HMGB1 release

Chen F, Wang J, Zhang YM

334 Expression of metastasis related genes S100A4 and MMP-9 in pancreatic cancer cells treated with metformin

Wang X, Zhang YB, Liu JW, Li P

CLINICAL RESEARCH

340 Bevacizumab maintenance treatment for colorectal cancer: A meta-analysis

Ma WH, An YH, Zhang YQ, Guo Y, Li N

REVIEW

351 Gastric cancer stem cells: Signal pathways and targeted therapies

Gao YH, Ma LG, Cai AZ, Xi HQ, Chen L

358 Progress in research of gastric signet ring cell carcinoma

Wang JL, Ling ZQ

RAPID COMMUNICATION

364 Changes in serum levels of anti-mitochondrial antibody subtypes, liver function indexes, and immunological indexes in patients with primary biliary cirrhosis

Lin RP

369 X-ray guided placement of Freka Trelumina using a guide wire for treatment of acute pancreatitis

Yuan L, Jiang J, Zhang P, Yang GF

374 Clinical effects of nursing intervention for soothing liver and regulating Qi in diarrhea-type irritable bowel syndrome patients with Qi stagnation constitution

Mao YY

378 Clinical efficacy of acupuncture plus auricular plaster therapy *vs* acupuncture alone in treatment of constipation in elderly patients

Yang XH, Guo XQ, Zhu W

CLINICAL PRACTICE

383 Effect of pathway intervention in agonal patients with gastric cancer

Tan WL, Zhang CY

388 Effect of TCM music therapy for hospice care of patients with gastrointestinal cancer

Zhai W, Liu N

392 Integrated Chinese and Western medicine for treatment of cerebral hemorrhage with gastrointestinal hemorrhage: Curative effect and influence on prognosis

Wang X, Zhang M

CASE REPORT

396 Brunner's gland adenoma in the cardia: A case

Deng WW, Wang J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 4 February 8, 2017

APPENDIX
I - V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2017

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shu-Zhen Chen, Professor, Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 1 Tiantan Xili, Dongcheng District, Beijing 100050, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 8, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.307

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 307-315
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

结直肠癌靶向治疗的现状与未来

陈淑珍

陈淑珍, 中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所 北京市 100050

陈淑珍, 教授, 主要从事抗肿瘤药物药理学及其分子作用机制的研究以及生物技术药物的研发.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373437, 81321004.

作者贡献分布: 本文由陈淑珍完成.

通讯作者: 陈淑珍, 教授, 100050, 北京市东城区天坛西里1号, 中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所.
bjcsz@imb.pumc.edu.cn
电话: 010-63166305

收稿日期: 2016-05-28
修回日期: 2016-07-29
接受日期: 2016-08-07
在线出版日期: 2017-02-08

Targeted therapies for colorectal cancer: Current status and future perspectives

Shu-Zhen Chen

Shu-Zhen Chen, Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81373437 and 81321004.

Correspondence to: Shu-Zhen Chen, Professor, Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 1 Tiantan Xili, Dongcheng District, Beijing 100050, China. bjcsz@imb.pumc.edu.cn

Received: 2016-05-28
Revised: 2016-07-29
Accepted: 2016-08-07
Published online: 2017-02-08

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a common malignant tumor of the digestive system. At present, traditional chemotherapy is often combined with targeted drugs to treat patients with metastatic colon cancer, in order to increase the response rate, prolong the progression free survival and overall survival, and improve the quality of life of patients. In this paper, we describe the molecular targets for targeted therapy of CRC and their distribution in CRC, which include vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor receptor, cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase, receptor tyrosine kinase, PD-1/PD-L1, RAS, BRAF and so on. In addition, we review current targeted therapies for CRC, including antibody drugs, small molecule targeted drugs, fusion proteins, immune therapy and so on. This paper will provide a reference for individualized treatment of CRC.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Targeted therapy; Vascular endothelial growth factor; Epithelial growth factor receptor; Immunotherapy

Chen SZ. Targeted therapies for colorectal cancer: Current status and future perspectives. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 307-315 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/307.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.307

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤. 目前主要采用传统化疗

■背景资料
结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的肿瘤, 是肿瘤患者死亡的主要原因之一. 其治疗方式主要是手术、化疗、放疗, 其中有一部分患者发现时已经不能手术. 因此, 化疗仍然是CRC治疗不可缺少的手段. 一般传统化疗药物选择性低、不良反应大, 而靶向治疗具有相对高的选择性和不良反应小, 与传统化疗联用能够延长患者的生存期, 提高生活质量, 因此, 靶向治疗已经成为CRC治疗的研究热点.

■同行评议者
冯继红, 副教授, 医学博士, 遵义医学院附属医院肿瘤医院; 刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 周晓武, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普外科

■研发前沿
CRC的靶向治疗药物包括抗体、小分子靶向药物、融合蛋白、免疫治疗靶向药物等, 这些治疗药物的应用都需要进行特定基因的检测, 尤其是针对表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的靶向药物治疗除了检测EGFR的表达外, 还需要监测KRAS的突变情况, 从而使患者获益. 靶向治疗是CRC个体化治疗的前提和基础.

与靶向药物联合来治疗转移性CRC患者, 提高肿瘤对药物的反应率, 延长患者的无病生存期和总生存期, 改善患者生活质量. 本文对血管内皮生长因子、表皮生长因子受体、环氧化酶-2、基质金属蛋白酶、受体酪氨酸激酶、PD-1/PD-L1、RAS、BRAF等CRC靶向治疗的相关分子靶点进行了阐述, 并说明了他们在CRC的分布情况; 同时, 也对CRC靶向治疗的现状进行了描述, 包括抗体药物、小分子靶向药物、融合蛋白、免疫治疗等. 本文将为CRC的个体化精准治疗提供参考.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 靶向治疗; 血管内皮生长因子; 表皮生长因子受体; 免疫治疗

核心提要: 靶向治疗是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者治愈的一个新策略, 包括抗体药物、小分子靶向药物、融合蛋白、免疫治疗等. 目前, 首个用于CRC靶向治疗的药物为贝伐单抗, 多种针对CRC的分子靶点药物也正在临床试验中.

陈淑珍. 结直肠癌靶向治疗的现状与未来. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 307-315 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/307.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.307

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)又名大肠癌, 是消化系统常见的恶性肿瘤, 世界范围内每年约有1200000例新发病例, 是美国癌症相关死亡的第三大死因, 已经给世界人民带来沉重的经济和精神负担[1]. 随着我国人民生活水平的提高以及环境因素的影响, 我国CRC的发病率也呈现上升趋势[2]. 目前, CRC的治疗主要为手术、化疗、放疗, 大约75%的CRC患者在早期阶段(Stage Ⅰ-Ⅲ)被确诊, 可以实行手术或/和化疗, 还有一部分患者确诊时已经处于不能手术的晚期阶段, 只能接受化疗或放疗. 化疗仍然是CRC不可缺少的治疗手段[3]. 随着分子生物学以及细胞生物学的发展, 肿瘤的靶向治疗已经成为肿瘤化疗研究的热点. 目前主要采用传统化疗与靶向药物联合来治疗CRC患者, 提高肿瘤对药物的反应率(response rate, RR), 延长患者的无病生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS), 改善患者生活质量.

1 CRC靶向治疗的相关靶点

肿瘤靶向治疗是针对肿瘤特异性靶点的治疗方法, 即在分子水平上, 针对已经明确的肿瘤生物标志物(如肿瘤细胞中过度表达或特有的蛋白分子、基因片段)来设计的相应抗肿瘤药物, 这类药物能够特异性地选择肿瘤细胞, 降低了传统化疗的无选择性和不良反应[4]. 目前已经发现的用来治疗CRC生物分子靶点包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、环氧化酶(cyclooxygenase, COX)-2、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)、PD-1/PD-L1、BRAF、RAS等, 下面将对这些靶点及其在CRC中的分布进行介绍.

1.1 VEGF-A及其在CRC的表达分布

VEGF家族包含VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D, 其中VEGF-A已经成为肿瘤靶向治疗的靶点, 因此, 我们重点讨论VEGF-A. VEGF-A又称血管渗透因子, 是VEGF家族的主要成员, 是一种强烈的血管形成因子, 能够刺激血管内皮细胞增殖、成活和血管成熟. *VEGF-A*基因位于染色体6p21.3, 可以进行选择性的剪接, 产生氨基酸长度为121、165、189、206 4种形式(VEGF121、VEGF165、VEGF189、VEGF206)[5]. VEGF-A通过与其受体结合产生活性, 其受体为VEGF受体1(VEGF receptor 1, VEGFR-1)和VEGF受体2(VEGF receptor 2, VEGFR-2). VEGF-A主要通过与VEGFR-2结合产生血管内皮活化作用, 而与VEGFR-1的结合产生的作用目前还存在争论[6]. 大量的临床病理研究[5]表明, VEGF-A在40%-60%的CRC患者中存在过表达, 因而表明CRC患者瘤内血管密度很高. 这种在CRC高水平表达的现象为靶向VEGF-A治疗肿瘤提供了依据.

1.2 EGFR及其在CRC的表达分布

EGFR家族是一组RTK, 由4个成员组成, 即ERBB1/EGFR、ERBB2(HER2/neu)、ERBB3(HER3)、ERBB4, 他们介导细胞增殖、细胞存活、移行和分化.

他们的结构包含细胞膜外配体结合区、跨膜区以及胞浆酪氨酸激酶活性区, 平时以单体形式存在, 不具有酶活性, 而是通过与他们自身配体结合后, 形成同源或异源二聚体, 将细胞外信号翻译成细胞内活动, 激活RTK[7].

EGFR是分子量170 kDa的跨膜糖蛋白, 胞浆内的酪氨酸残基可以自身磷酸化, 引起多条信号通路活化, EGFR活化的两条主要信号通路为丝裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路和磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路, 这些通路能够导致转录因子活化, 从而影响细胞反应, 包括细胞增殖、移行、分化和凋亡, 而且转录上调、蛋白降解减弱、或者基因扩增均与EGFR表达相关[8,9]. EGFR在CRC组织中的表达明显高于正常组织标本[10], 在60%-80%的CRC患者中高表达[11,12], 而且, 这种表达与患者的预后有关. 综上, EGFR可以作为CRC靶向治疗的靶点.

1.3 COX-2及其在CRC的表达和分布 COX是催化花生四烯酸转化为前列腺素的限速酶, 包含COX-1和COX-2 2种同工酶, COX-1在机体多种细胞中组成性表达, 而COX-2是一种诱导型酶, 在细胞因子、生长因子、肿瘤促进因子等不同刺激因素下能够上调[13]. COX-2参与炎症、伤口愈合以及肿瘤的形成. 据报道, COX-2在许多肿瘤中组成性的过表达, COX-2在CRC组织中的表达高于正常结肠黏膜[14]. 与正常结直肠黏膜中COX-2蛋白或mRNA不表达或低表达相比, 85%-95%CRC样本以及40%-50%腺癌中可以检测到COX-2水平升高, 86%CRC以及43%腺癌中可以检测到COX-2 mRNA水平升高[15]. 免疫组织化学结果表明, COX-2在大多数CRC组织中呈阳性, 而正常结肠组织呈阴性表达, 而且COX-2的免疫染色结果与组织病理特征不存在具有统计学意义的相关性[16]. 因此, COX-2可能作为CRC治疗的靶点.

1.4 MMPs与CRC MMPs家族包含20多个锌依赖性内肽酶, 负责细胞外基质成分、生长因子、受体、细胞与细胞间的黏附分子以及其他蛋白酶的降解和脱落, 参与伤口愈合、血管形成、肿瘤进展和转移等细胞处理过程[17]. 根据氨基酸序列、结构域的结构以及底物的特异性, MMP家族被分为6个亚家族: 胶原酶(MMP-1、MMP-8、MMP-13、MMP-18)、明胶酶(MMP-2、MMP-9)、基质降解酶(MMP-3、MMP-10)、基质溶解酶(MMP-7、MMP-26)、膜型MMPs(MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-24、MMP-17、MMP-25)、其他MMPs(MMP-12、MMP-19、MMP-20、MMP-21、MMP-23、MMP-27、MMP-28)[18]. MMP-1、-2、-7、-9、和-13的表达水平与肿瘤的预后相关.

MMP-1和MMP-13均属于胶原酶. MMP-1能够降解细胞外基质, 特异性靶向Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ型胶原. 在CRC中, MMP-1的表达与CRC的不同阶段和不良预后相关. MMP-1在原发和转移CRC患者中的表达存在明显不同, 具有淋巴结参与的原发瘤MMP-1表达非常强烈, 而远处转移肿瘤中MMP-1的表达水平降低, 同步转移瘤中也观察不到MMP-1的过表达. MMP-1的表达可能在肿瘤侵袭的起始阶段发挥重要作用[19,20]. MMP-13和MMP-1具有结构同源性, 主要降解Ⅱ型胶原, 在CRC患者的肿瘤生物学行为以及预后临床评价方面是一个有意义的指标, 在肿瘤进展过程中发挥重要作用[21].

MMP-2和MMP-9均属于明胶酶. MMP-2在肿瘤的侵袭过程中发挥重要作用, MMP-2的合成和分泌是通过刺激产生的, 刺激因素包括细胞因子、肿瘤侵袭、血栓形成、炎症等. 在CRC患者, MMP-2的表达与肿瘤微血管形成和凋亡耐受相关, 改变细胞黏附而增加肿瘤细胞的侵袭和转移. 因此, MMP-2在CRC过表达预示该患者预后不良, OS和PFS较短[22]. MMP-9以92 kDa原酶形式分泌, 活化后降解Ⅳ型胶原和使胶原分子变性, 从而降解基底膜, 成为肿瘤侵袭转移的第一步. MMP-9在CRC肿瘤细胞中的表达是增加的, 但表达量与肿瘤细胞的分化程度相关, 中度和低度分化的肿瘤MMP-9表达量较高, 而高度分化的肿瘤表达量相对低[23]. MMP-2和MMP-9均与肿瘤的侵袭相关.

MMP-7是最小的金属蛋白酶, 能够降解Ⅳ和Ⅹ型胶原, 以分子量为28 kDa的无活性的酶原形式产生, 通过蛋白水解和自我水解的方式转化为19 kDa的活性形式. MMP-7在CRC的进展阶段是过表达的, 而且与肿瘤的转移增加密切相关[24]. MMP-7通过抑制肿瘤细胞凋亡、降低细胞黏附、诱导血管形成来促进肿瘤的发展, 促进肿瘤远处转移. 进展期的CRC

创新盘点

本文主要对CRC靶向治疗可能相关靶点的生物学特点及在结直肠组织的分布进行了综述, 靶向EGFR的单克隆抗体治疗转移性CRC患者需要同时检测KRAS和/或BRAF的突变状态, 小分子靶向药物对CRC的治疗也尚在临床试验阶段, 而靶向PD-1/PD-L1的抗体免疫治疗也为CRC患者带来了希望和前景.

应用要点
贝伐单抗在临床上已经用于CRC患者的治疗, 西妥昔单抗和帕尼单抗也在临床试验阶段, 显示了良好的临床应用前景.

患者血浆中MMP-7水平(13.4 ng/mL)明显高于未转移的CRC患者(5.5 ng/mL; P<0.001), 因此, MMP-7可能参与CRC的转移过程[25].

1.5 PD-1/PD-L1与CRC相关性 肿瘤能够产生局部的免疫抑制作用, 从而使肿瘤对人类免疫活性反应产生耐受. PD-1表达于活化的T-和B-细胞[26], 他的主要的配体PD-L1(B7-H1)表达于一组巨噬细胞的表面, 能够被炎症因子诱导表达. 当表达PD-1的活化T-细胞遇到PD-L1时, T-细胞的效应子功能就消失. PD-1也能与PD-L2(B7-DC)结合, 而PD-L2选择性地表达于巨噬细胞和树突状细胞的表面. 这种独特的表达模式表明, PD-L1促进周围组织的自我耐受, 而PD-L2主要在淋巴器官发挥功能, 尽管目前PD-L2还没有被完全理解. 研究[27]表明, 许多肿瘤组织类型均表达PD-L1和PD-L2, 从而使肿瘤局部产生免疫耐受. 简而言之, PD-L1在肿瘤细胞和肿瘤微环境中的细胞中上调, 与PD-1相互作用后能够抑制T细胞受体信号, 下调T细胞反应[28]. 研究[29]表明, 具有错配修复功能的CRC中36%出现PD-L1强阳性, 而错配修复功能缺陷的CRC中29%的患者出现PD-L1强阳性. 因此, PD-L1可能也是CRC治疗的靶点.

1.6 其他 除了以上提到的CRC的可以作为治疗靶点的生物标志物外, 还有RAS、BRAF等靶点. RAS与RAF均为MAPK信号通路中的蛋白, 是EGFR活化后的下游通路之一. MAPK信号通路通过RAS-RAF-MEK-ERK信号的级联放大失调来影响肿瘤的发生和发展. 与GTP结合的RAS能够活化RAF, RAF有A-、B-、C-RAF 3种形式, RAF通过形成同源或异源二聚体来进一步活化MEK及ERK[30]. RAS突变能够持续活化Ras-GTP酶, 导致下游通路过度激活. K-Ras在30%-50%肠癌患者中存在突变, 容易引起EGFR抑制剂耐药[31]. BRAF在CRC组织中的突变率为4.7%-14.8%, 而且, BRAF突变与CRC患者的不良预后相关[30]. RAS和BRAF突变可以作为EGFR抑制剂有效性的一个检测指标.

2 CRC的传统化疗

未经治疗的转移CRC患者的生存期大约为6 mo, 但是随着细胞毒药物和生物制剂的联用, 患者的OS已经超过2年. 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)仍然是CRC化疗的核心药物, 5-Fu为嘧啶类似物, 通过影响DNA和RNA的合成来抑制CRC细胞的生长, 产生抗肿瘤作用. 甲酰四氢叶酸是一种叶酸类似物, 能够稳定胸苷酸合成酶, 增加5-Fu的细胞毒作用; 5-Fu一般与甲酰四氢叶酸联合应用来治疗肿瘤[32]. 目前, 用来治疗CRC的化疗药物还有奥沙利铂、伊立替康、卡培他滨等. 但是, 由于传统化疗药物的不良反应较大, 缺乏针对性和特异性, 易引起耐药, 因此, 迫切需要特异性更强的治疗方法. 靶向治疗就是在此基础上发展起来的肿瘤治疗方法.

3 CRC靶向治疗的现状

针对CRC的靶向治疗明显地延长了患者的生存期, 与传统化疗药物联用提高了疗效, 改善了CRC患者的生活质量, 是继手术、化疗、放疗的又一个非常重要的治疗手段. 下面我们就CRC的靶向治疗进行分类描述.

3.1 CRC的抗体治疗 目前, 已经批准用于CRC患者临床治疗的靶向抗体药物包括抗EGFR和VEGF的2种靶点的抗体药物, 另外有一些正在进行临床试验的抗体药物.

3.1.1 作用于EGFR的靶向治疗抗体药物: 临床上已经用来治疗CRC的靶向EGFR的单抗治疗药物有西妥昔单抗(cetuximab, CTX)和帕尼单抗.

CTX是重组的人鼠嵌合免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)1型抗体, 可与正常细胞和肿瘤细胞中EGFR的胞外区特异性结合, 不需要受体磷酸化和活化就能促进受体的内化和降解. 体内外实验表明, CTX与EGFR结合后, 能够阻断RTK的磷酸化, 从而抑制肿瘤细胞生长和血管形成[33]. 2004年, 有关CTX治疗CRC的Ⅱ期临床试验结果在《新英格兰杂志》发表, 这项研究结果表明, 和伊立替康组相对比, CTX和伊立替康联用能够明显地改善患者的总RR(22.9% *vs* 10.8%)、中位PFS(4.1 mo *vs* 1.5 mo)、OS(8.6 mo *vs* 1.5 mo)[34]. 另有一项CRYSTAL试验, 采用随机、开放、多中心的对照研究, 其中KRAS野生型患者接受CTX和FOLOIRI治疗后, 高达57.3%的CRC患者获得了肿瘤缓解, 而单独接受FOLOIRI治疗后获得肿瘤缓解的患者比率为43.2%; 联合治疗后患者的中位总生存时间也由单独化疗的21.0 mo延长到24.9 mo, KRAS突变型CRC患者对是否联用CTX治疗的RR没有明显差异, 因此, KRAS

是影响CTX靶向治疗CRC患者的一个生物标志物[35]. CTX治疗患者的最常见的不良反应是痤疮痒皮疹, 其他不良反应包括腹泻、消化系反应和血液学毒性等, 值得注意的是, CTX引起的皮肤反应与患者的生存期存在正相关, 皮肤反应越严重, CTX治疗的有效率就更高[36]. CTX与化疗药物联用可以作为CRC的一线、二线和三线治疗.

帕尼单抗是完全人源化的靶向EGFR胞外区的IgG2型单克隆抗体, 作用机制与CTX基本相同, 美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2006年批准上市, 用来治疗化疗失败的转移性CRC患者[37]. 在一项PRIME的III期临床试验中, Douillard等[38]探讨了帕尼单抗联合FOLFOX4(5-Fu、亚叶酸钙、奥沙利铂)与单用FOLFOX4的化疗方案作为一线治疗转移性CRC的疗效和安全性, 试验中将患者随机分为2组, 即帕尼单抗联合FOLFOX4组和单用FOLFOX4组, 对于*KRAS*基因突变型患者, 联合用药组可以显著地延长PFS(10.0 mo *vs* 8.6 mo, $P = 0.009$), 但并不能延长KRAS突变型患者的PFS.

3.1.2 作用于VEGF的靶向治疗抗体药物: 目前临床上用于CRC靶向治疗的抗VEGF的抗体药物是贝伐单抗, 他是一种重组的人鼠嵌合型单抗, 主要通过抑制肿瘤新生血管形成和促进肿瘤血管退化而产生抗肿瘤作用, 通过与其他抗肿瘤化疗药物联用而产生增敏作用. 2004年的《新英格兰杂志》报道了一个有关贝伐单抗联合IFL方案(伊立替康+5-Fu静推+亚叶酸钙)以及单纯IFL和安慰剂方案治疗初治的转移性CRC患者的临床III期试验, 试验结果表明, 与单纯IFL和安慰剂治疗组相比较, 贝伐单抗联用组患者的中位OS和中位PFS分别延长了4.7 mo (P<0.001)、4.4 mo(P<0.001), 因而贝伐单抗能够明显延长患者的生存期而被批准用于转移性CRC患者[39]. 另有临床试验[40]表明, 贝伐单抗与FOLFIRI联用能够延长中国转移性CRC患者的PFS和OS. Bencsikova等[41]采用贝伐单抗和奥沙利铂或伊立替康联用的化疗方案进行临床试验, 结果表明, 中位PFS在KRAS野生型和突变型患者中分别为11.5 mo和11.4 mo, 中位OS分别为30.7 mo和20.8 mo, 因此, KRAS突变并不影响贝伐单抗与化疗药物联用一线治疗转移性CRC患者的疗效.

3.1.3 针对其他靶点的抗体靶向治疗: 胰岛素样生长因子-1受体(insulin-like growth factor type 1 receptor, IGF-1R)与肿瘤细胞对EGFR抑制剂的耐药性相关, 因此, Sclafani等[42]进行了针对化疗后复发、KRAS野生型的转移性CRC患者的随机II/III期临床试验, 该研究将患者随机分为3组, 即Dalotuzumab不同剂量组及安慰剂组分别与CTX和伊立替康联用, 观察疗效. Dalotuzumab是靶向IGF-1R胞外域的人源化IgG1抗体, 与胰岛素受体没有交叉反应. 试验结果表明, Dalotuzumab与CTX和伊立替康联用是可行的, 但并不能改善生存结果.

3.2 小分子药物的靶向治疗 目前, 靶向各种激酶的小分子抑制剂纷纷上市, 但是, 并没有针对CRC治疗的这类药物应用于临床, 有一些可能正在进行临床试验并获得一定的临床应用前景. 然而, 大多数小分子抑制剂在CRC的临床试验中并没有获得良好的前景, 如吉非替尼. 下面将介绍瑞戈非尼和维罗非尼2个小分子抑制剂.

3.2.1 针对VEGF的小分子抑制剂: 靶向VEGF的小分子抑制剂有很多, 下面主要介绍与CRC关系密切的瑞戈非尼. 瑞戈非尼是一种新的口服多激酶抑制剂, 能够阻断多种蛋白激酶的活性和信号通路, 包括对VEGFR1-3、TIE-2、血小板来源的生长因子受体、RET、成纤维生长因子受体以及RAF/MEK/ERK信号传导通路的抑制. 由拜耳药厂资助进行的一项III期临床试验(CORRECT)采用瑞戈非尼和安慰剂治疗经过标准化疗联合生物治疗后仍然处于疾病进展的CRC患者, 结果表明, 瑞戈非尼能够延长患者的平均生存时间(6.4 mo *vs* 5.0 mo, P = 0.0052). 瑞戈非尼是第1个能够使CRC患者生存获益的多激酶抑制剂[43].

3.2.2 针对BRAF V600突变的小分子抑制剂: 维罗非尼是一种口服的BRAF V600抑制剂, 在临床上用来治疗转移性黑色素瘤患者. 但是, 维罗非尼用来治疗转移性的BRAF突变的CRC患者的初步II期临床试验表明, 单药维罗非尼并没有显示出有意义的临床试验结果[44]. 但是, 另有初步临床试验表明, 帕尼单抗(6 mg/kg, 每隔14 d静脉注射1次)和维罗非尼(960 mg/kg, 每天2次口服)联用于BRAF V600E突变的CRC患者, 终点为疾病进展或不可耐受的毒性出现, 试验结果表明, 患者能够耐受这种联用方式,

名词解释
生物标志物: 即指某种特征性的生化指标, 可以用来客观测定和评价一个普通生理或病理或治疗过程.

同行评价
本文总体上写作较有水准, 思路也较清晰. 语言娴熟, 掌控能力较强, 对CRC靶向治疗的现状和展望也介绍全面.

同时具有较单药更少的皮肤毒性, 并表现出中度临床活性[44].

3.3 融合蛋白等的靶向治疗 阿柏西普是完全人源化的重组可溶性融合蛋白, 由VEGFR-1和-2胞外域片段与人类IgG1稳定区组成, 具有潜在的抗血管生成活性, 他是一种可溶性的诱捕受体, 通过结合VEGF家系、胎盘生长因子1和2(placental growth factor, PLGF), 从而阻断VEGFs和PLGFs与内源性VEGF受体结合, 抑制血管形成. 一项随机的Ⅲ期临床试验表明, 阿柏西普与FOLFIRI联用治疗转移性CRC患者较安慰剂与FOLFIRI联用更有益于患者, 中位PFS(6.9 mo *vs* 4.7 mo, $P = 0.0001$)和OS(13.50 mo *vs* 12.06 mo, $P = 0.032$)明显延长[45].

3.4 免疫治疗(靶向免疫检查点的抗体治疗) 自从PD-1抑制剂纳武单抗于2014-07获日本批准和帕母单抗于2014-09初获FDA批准用于批准治疗黑色素瘤以来, 黑色素瘤的治疗得到了前所未有的疗效和治愈率, 因而肿瘤的免疫治疗成为目前最富前景的肿瘤治疗方法之一, 许多有关实体瘤免疫治疗的临床试验也正在进行.

纳武单抗(又名MDX-1106或BMS-93655)是一种完全人源化的靶向PD-1的IgG4抗体, 一项针对复发性实体瘤的初步Ⅰ期临床试验录入了39例复发的实体瘤患者, 其中包括14例CRC患者. 在这个Ⅰ期爬坡试验中, 患者能够耐受10 mg/kg剂量; 其中一个CRC患者接受了3 mg/kg纳武单抗的5次给药治疗, 至文章发表时已经获得了完全缓解21 mo[46]. 更进一步的临床观察表明, 这例CRC患者CR状态维持到4年[47]. 接着, 几项有关PD-1和PD-L1抑制剂治疗CRC的临床试验也逐渐开展.

帕母单抗也是一种完全人源化的靶向PD-1的单克隆抗体, 有关帕母单抗的一项Ⅱ期临床试验表明, CRC的免疫治疗与碱基错配修复能力相关. 对于碱基错配修复能力缺陷的肿瘤患者, 帕母单抗治疗后, 20 wk PFS免疫相关RR达到78%(7/9), 而对于具有碱基错配修复能力的患者, 18例CRC患者没有1例PFS达到20 wk[48].

以上一些初步的临床试验表明, 免疫治疗也可以使转移性的复发CRC患者获益. 目前, 多项有关CRC免疫治疗的临床试验正在进行.

3.5 其他 阿司匹林是一种COX抑制剂, 能够抑制COX-1和COX-2的表达. 尽管选择性的COX-2抑制剂能够减少胃肠道损伤, 但是后来发现其具有心血管毒性. 研究[49]发现, 阿司匹林能够减少CRC的发生, 也能改善手术后CRC的复发, 大量临床研究数据表明, 阿司匹林带来的生存获益与一些特异性靶分子相关, 特别是在COX-2过表达的肿瘤并存在*PI3KCA*基因突变的肿瘤中获益更多, 而且是携带野生型*BRAF*等位基因的CRC患者.

MMPs与CRC的发生发展相关, 但有关MMPs抑制剂的临床试验在20世纪90年代进行了研究. 尽管Ⅰ和Ⅱ期临床试验结果显示了对原发和转移性CRC的生长抑制作用, 但多项Ⅲ期临床试验结果并没有表现出明显的生存获益, 却出现了与这些抑制剂应用相关的显著毒性[19].

4 靶向治疗在CRC治疗中的机遇和挑战

细胞生物学和分子生物学的发展, 为靶向治疗提供了前所未有的前景. CRC患者是抗体靶向治疗的最早的受益者之一, 2004年, FDA首次批准贝伐单抗用于临床, 适用于联合以5-Fu为基础的化疗方案一线治疗转移性CRC患者, 至此, CRC的靶向治疗走向了新篇章. 有关CRC的抗血管生成抑制剂的靶向治疗的多项临床试验正在进行, 靶点主要是针对EGFR和VEGF, 尤其是以EGFR为靶点的治疗途径, 需要检测更多的靶点才能使患者获益; 同时, 免疫治疗也为CRC的治疗提供了有效的新途径. 尽管CRC患者对靶向EGFR的治疗产生了抗药性, 但经过一些辅助靶点(如RAS、BRAF等)的检测, 不但能提高靶向药物的针对性, 也可克服这种耐药性. 因此, CRC的靶向药物治疗需要检测更多的基因, 采用个体化治疗方式, 将使CRC患者获得更长的寿命, 从而使“肿瘤”变成像“高血压”一样的可控的慢性病. 靶向治疗为CRC患者带来了希望, 但肿瘤对靶向药物的耐药性给研究者提出了挑战; 同时靶向药物对肿瘤的选择性尽管比化疗药物强, 但靶向药物对某些表达靶点的正常组织的作用会带来不良反应, 因此需要选择特异性更强的靶点.

5 结论

近年来, 有关CRC的靶向治疗主要是针对肿瘤血管生成, 特别是已经用于临床治疗的贝伐单抗, 还有多项临床试验提示具有临床应用前景

的CTX、帕尼单抗、阿柏西普、瑞戈非尼、维罗非尼等. COX-2抑制剂和MMPs抑制剂通过合适的个体化基因检测也可能找到适应于治疗的患者.

6 参考文献

1 Van Emburgh BO, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Siena S, Bardelli A. Acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2014; 8: 1084-1094 [PMID: 24913799 DOI: 10.1016/j.molonc.2014.05.003]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Gill S. Adjuvant therapy for resected high-risk colon cancer: Current standards and controversies. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014; 35: 197-202 [PMID: 25336789 DOI: 10.4103/0971-5851.142032]

4 李智宇, 周志祥. 结直肠癌靶向治疗的应用及前景. 实用肿瘤杂志 2013; 28: 10-14

5 Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI. Angiogenesis in colorectal cancer: prognostic and therapeutic implications. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 408-417 [PMID: 16891872 DOI: 10.1097/01.coc.0000221317.56731.4e]

6 De Falco S. Antiangiogenesis therapy: an update after the first decade. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 1-11 [PMID: 24574826 DOI: 10.3904/kjim.2014.29.1.1]

7 Mahipal A, Kothari N, Gupta S. Epidermal growth factor receptor inhibitors: coming of age. *Cancer Control* 2014; 21: 74-79 [PMID: 24357745]

8 Rokita M, Stec R, Bodnar L, Charkiewicz R, Korniluk J, Smoter M, Cichowicz M, Chyczewski L, Nikliński J, Kozłowski W, Szczylik C. Overexpression of epidermal growth factor receptor as a prognostic factor in colorectal cancer on the basis of the Allred scoring system. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 967-976 [PMID: 23926437 DOI: 10.2147/OTT.S42446]

9 Di Fiore F, Sesboüé R, Michel P, Sabourin JC, Frebourg T. Molecular determinants of anti-EGFR sensitivity and resistance in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010; 103: 1765-1772 [PMID: 21139621 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606008]

10 Yang WJ, Shen XJ, Ma XX, Tan ZG, Song Y, Guo YT, Yuan M. Correlation of human epidermal growth factor receptor protein expression and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8687-8696 [PMID: 26229411 DOI: 10.3748/wjg.v21.i28.8687]

11 Okada Y, Miyamoto H, Goji T, Takayama T. Biomarkers for predicting the efficacy of anti-epidermal growth factor receptor antibody in the treatment of colorectal cancer. *Digestion* 2014; 89: 18-23 [PMID: 24458108 DOI: 10.1159/000356202]

12 Spano JP, Lagorce C, Atlan D, Milano G, Domont J, Benamouzig R, Attar A, Benichou J, Martin A, Morere JF, Raphael M, Penault-Llorca F, Breau JL, Fagard R, Khayat D, Wind P. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol* 2005; 16: 102-108 [PMID: 15598946 DOI: 10.1093/annonc/mdi006]

13 廖素环, 李啸峰, 邓惠钊, 何映, 路静, 龙小华. COX-2与消化系统肿瘤的研究进展. 国际消化病杂志 2015; 35: 349-352, 358

14 Peng L, Zhou Y, Wang Y, Mou H, Zhao Q. Prognostic significance of COX-2 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis of the literature. *PLoS One* 2013; 8: e58891 [PMID: 23527044 DOI: 10.1371/journal.pone.0058891]

15 Al-Maghrabi J, Buhmeida A, Emam E, Syrjänen K, Sibiany A, Al-Qahtani M, Al-Ahwal M. Cyclooxygenase-2 expression as a predictor of outcome in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1793-1799 [PMID: 22553404 DOI: 10.3748/wjg.v18.i15.1793]

16 Mahmoud AS, Umair A, Azzeghaiby SN, Alqahtani FH, Hanouneh S, Tarakji B. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in colorectal adenocarcinoma: an immunohistochemical and histopathological study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6787-6790 [PMID: 25169526 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.16.6787]

17 Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827-839 [PMID: 12730128 DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D]

18 Kousios A, Kouis P, Panayiotou AG. Matrix Metalloproteinases and Subclinical Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int J Nephrol* 2016; 2016: 9498013 [PMID: 27042350 DOI: 10.1155/2016/9498013]

19 Said AH, Raufman JP, Xie G. The role of matrix metalloproteinases in colorectal cancer. *Cancers* (Basel) 2014; 6: 366-375 [PMID: 24518611 DOI: 10.3390/cancers6010366]

20 Shiozawa J, Ito M, Nakayama T, Nakashima M, Kohno S, Sekine I. Expression of matrix metalloproteinase-1 in human colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2000; 13: 925-933 [PMID: 11007031 DOI: 10.1038/modpathol.3880169]

21 Foda AA, El-Hawary AK, Abdel-Aziz A. Matrix metalloproteinase-13 expression in the progression of colorectal adenoma to carcinoma: Matrix metalloproteinase-13 expression in the colorectal adenoma and carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 5653-5658 [PMID: 24563279 DOI: 10.1007/s13277-014-1748-9]

22 Shi M, Yu B, Gao H, Mu J, Ji C. Matrix metalloproteinase 2 overexpression and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 617-623 [PMID: 23184003 DOI: 10.1007/s11033-012-2100-3]

23 Georgescu EF, Mogoantă SŞ, Costache A, Pârvănescu V, Totolici BD, Pătraşcu Ş, Stănescu C. The assessment of matrix metalloproteinase-9 expression and angiogenesis in colorectal cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2015; 56: 1137-1144 [PMID: 26662150]

24 Polistena A, Cucina A, Dinicola S, Stene C, Cavallaro G, Ciardi A, Orlando G, Arena R, D'Ermo G, Cavallaro A, Johnson LB, De Toma G. MMP7 expression in colorectal tumours of different stages. *In Vivo* 2014; 28: 105-110 [PMID: 24425843]

25 Sun DW, Zhang YY, Qi Y, Zhou XT, Lv GY. Prognostic significance of MMP-7 expression

in colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: 135-142 [PMID: 25677090 DOI: 10.1016/j.canep.2015.01.009]
26 Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, Honjo T. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol* 1996; 8: 765-772 [PMID: 8671665 DOI: 10.1093/intimm/8.5.765]
27 Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, Chen L, Pardoll DM, Topalian SL, Anders RA. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5064-5074 [PMID: 24714771 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3271]
28 Lote H, Cafferkey C, Chau I. PD-1 and PD-L1 blockade in gastrointestinal malignancies. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 893-903 [PMID: 26412280 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.09.004]
29 de Guillebon E, Roussille P, Frouin E, Tougeron D. Anti program death-1/anti program death-ligand 1 in digestive cancers. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 95-101 [PMID: 26306141 DOI: 10.4251/wjgo.v7.i8.95]
30 Herr R, Brummer T. BRAF inhibitors in colorectal cancer: Toward a differentiation therapy? *Mol Cell Oncol* 2015; 2: e1002709 [PMID: 27308494 DOI: 10.1080/23723556.2014.1002709]
31 Jiang Y, Kimchi ET, Staveley-O'Carroll KF, Cheng H, Ajani JA. Assessment of K-ras mutation: a step toward personalized medicine for patients with colorectal cancer. *Cancer* 2009; 115: 3609-3617 [PMID: 19526592 DOI: 10.1002/cncr.24434]
32 Ciombor KK, Wu C, Goldberg RM. Recent therapeutic advances in the treatment of colorectal cancer. *Annu Rev Med* 2015; 66: 83-95 [PMID: 25341011 DOI: 10.1146/annurev-med-051513-102539]
33 Prewett M, Rothman M, Waksal H, Feldman M, Bander NH, Hicklin DJ. Mouse-human chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits the growth of human renal cell carcinoma xenografts in nude mice. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2957-2966 [PMID: 9865906]
34 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345 [PMID: 15269313 DOI: 10.1056/NEJMoa033025]
35 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417 [PMID: 19339720 DOI: 10.1056/NEJMoa0805019]
36 Kubo A, Hashimoto H, Takahashi N, Yamada Y. Biomarkers of skin toxicity induced by anti-epidermal growth factor receptor antibody treatment in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 887-894 [PMID: 26811634 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.887]
37 Leone F, Marino D, Cereda S, Filippi R, Belli C, Spadi R, Nasti G, Montano M, Amatu A, Aprile G, Cagnazzo C, Fasola G, Siena S, Ciuffreda L, Reni M, Aglietta M. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). *Cancer* 2016; 122: 574-581 [PMID: 26540314 DOI: 10.1002/cncr.29778]
38 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-4705 [PMID: 20921465 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860]
39 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342 [PMID: 15175435 DOI: 10.1056/NEJMoa032691]
40 Cao R, Zhang S, Ma D, Hu L. A multi-center randomized phase II clinical study of bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for Chinese patients with metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 2015; 32: 325 [PMID: 25481673 DOI: 10.1007/s12032-014-0325-9]
41 Bencsikova B, Bortlicek Z, Halamkova J, Ostrizkova L, Kiss I, Melichar B, Pavlik T, Dusek L, Valik D, Vyzula R, Zdrazilova-Dubska L. Efficacy of bevacizumab and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: broadening KRAS-focused clinical view. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 37 [PMID: 25888291 DOI: 10.1186/s12876-015-0266-6]
42 Sclafani F, Kim TY, Cunningham D, Kim TW, Tabernero J, Schmoll HJ, Roh JK, Kim SY, Park YS, Guren TK, Hawkes E, Clarke SJ, Ferry D, Frödin JE, Ayers M, Nebozhyn M, Peckitt C, Loboda A, Mauro DJ, Watkins DJ. A Randomized Phase II/III Study of Dalotuzumab in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Chemorefractory, KRAS Wild-Type, Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv258 [PMID: 26405092 DOI: 10.1093/jnci/djv258]
43 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-312 [PMID: 23177514 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X]
44 Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM, Reidy DL, Kemeny N, Wolinsky T, Capanu M, Gollub MJ,

Rosen N, Berger MF, Lacouture ME, Vakiani E, Saltz LB. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1313-1320 [PMID: 25589621 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2779]

45 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-3506 [PMID: 22949147 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201]

46 Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3167-3175 [PMID: 20516446 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609]

47 Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, Wollner I, Taube JM, Anders RA, Xu H, Yao S, Pons A, Chen L, Pardoll DM, Brahmer JR, Topalian SL. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 462-468 [PMID: 23169436 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2625]

48 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520 [PMID: 26028255 DOI: 10.1056/NEJMoa1500596]

49 Tougeron D, Sha D, Manthravadi S, Sinicrope FA. Aspirin and colorectal cancer: back to the future. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1087-1094 [PMID: 24327271 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2563]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.316

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 316-325
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

基于细胞表面vimentin的食管癌上皮间叶转化循环肿瘤细胞检测

代淑阳, 高佳佳, 赵丽娜, 孙玉琳, 赵晓航

背景资料
食管鳞状细胞癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 易发生淋巴结转移, 预后较差. 外周血循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)的数量和表型与食管癌患者预后、无进展生存期相关, 并可作为预测肿瘤复发和判断食管癌放化疗临床预后的指标.

代淑阳, 赵晓航, 南方医科大学第三临床医学院 广东省广州市 510515

高佳佳, 赵丽娜, 孙玉琳, 赵晓航, 国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室 北京市 100021

代淑阳, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤癌变机制的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81572365, 81372591, 81572840; 国家高技术发展计划“863”资助项目, No. 2012AA020206.

作者贡献分布: 本课题由赵晓航设计; 研究过程由代淑阳、高佳佳及赵丽娜操作完成; 数据分析由代淑阳与孙玉琳完成; 论文起草由代淑阳与赵晓航完成; 文章修改与审阅由赵晓航完成.

通讯作者: 赵晓航, 教授, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室. zhaoxh@cicams.ac.cn
电话: 010-67709015
传真: 010-87778360

收稿日期: 2016-11-11
修回日期: 2016-12-01
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-02-08

同行评议者
陈晓, 教授, 副主任医师, 新疆医科大学基础医学院病理学教研室; 李焱, 副研究员, 中山大学肿瘤防治中心实验研究部; 刘尚国, 副教授, 副主任医师, 新乡医学院第一附属医院胸外二科; 周福有, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 安阳市肿瘤医院胸外科

Cell-surface vimentin based detection of epithelial-mesenchymal transition-like circulating ESCC cells

Shu-Yang Dai, Jia-Jia Gao, Li-Na Zhao, Yu-Lin Sun, Xiao-Hang Zhao

Shu-Yang Dai, Xiao-Hang Zhao, Third School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Jia-Jia Gao, Li-Na Zhao, Yu-Lin Sun, Xiao-Hang Zhao, State Key Laboratory of Molecular Oncology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81572365, 81372591 and 81572840; and the State “863” High Technology R and D Project of China, No. 2012AA020206.

Correspondence to: Xiao-Hang Zhao, Professor, State Key Laboratory of Molecular Oncology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, 17 Panjiayuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. zhaoxh@cicams.ac.cn

Received: 2016-11-11
Revised: 2016-12-01
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-02-08

Abstract

AIM

To develop a cell-surface vimentin (csVim) based circulating tumor cell (CTC) detection technique for identifying epithelial-mesenchymal transition (EMT)-like CTCs and investigating whether it can be used to assess tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) patients.

METHODS

Immunofluorescence assay was used to analyze the expression and cell membrane translocation of csVim in KYSE510-PURα cell line and peripheral blood CTCs from ESCC patients. In this study, 30 patients undergoing surgical therapy were recruited. The numbers of CTCs, EMT-like CTCs and white blood cells were counted. The correlation of different CTC subtypes with tumor progression was assessed in ESCC patients.

RESULTS

The expression of csVim was significantly increased in KYSE 510-PURα cells. CsVim was mainly located on the cell membrane, and it underwent cell membrane translocation. CTCs with the phenotype of CK8/18/19$^+$, DAPI$^+$ and CD45$^-$ were detected in 63.3% (19/30) of patients. EMT-like CTCs with the phenotype of csVim$^+$, CK8/18/19$^+$, DAPI$^+$ and CD45$^-$ were detected in 46.7% (14/30) of patients, accounting for 73.7% (14/19) of CTCs. Compared with ESCC patients without lymph node metastasis, the number of EMT-like CTCs in peripheral blood was higher in patients with lymph node metastasis (P = 0.049).

CONCLUSION

CTCs in ESCC patients are highly heterogeneous. EMT-like CTCs are related to tumor progression and may be a potential biomarker for lymph node metastases in ESCC. The identification of EMT-like CTCs provides a new approach to estimate tumor progression and prognosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Epithelial-mesenchymal transition; Circulating tumor cells; Cell-surface vimentin

Dai SY, Gao JJ, Zhao LN, Sun YL, Zhao XH. Cell-surface vimentin based detection of epithelial-mesenchymal transition-like circulating ESCC cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 316-325 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/316.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.316

摘要

目的

建立基于细胞表面vimentin(cell-surface vimentin, csVim)的实体肿瘤细胞上皮间叶转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)样循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)检测技术, 认识食管癌不同表型的CTC和EMT样CTC与肿瘤进展的关系.

方法

在具有EMT表型的食管癌细胞KYSE 510-PURα和食管癌患者外周血CTC上免疫荧光分析csVim的表达和膜转位改变. 选择30例单纯手术治疗的食管癌患者术前外周血样本, 经免疫磁珠负性富集并制备CTC滴片. 在CTC细胞滴片上免疫荧光分析CTC、EMT样CTC和外周血白细胞并计数. 统计分析不同表型CTC含量与食管癌进展的相关性.

结果

在食管癌KYSE 510-PURα细胞中, csVim表达水平升高, 主要定位于细胞膜, 发生明显的膜转位. 食管癌患者外周血具有CK8/18/19$^+$、DAPI$^+$和CD45$^-$表型的CTC检出率为63.3%(19/30), 具有csVim$^+$、CK8/18/19$^+$、DAPI$^+$和CD45$^-$表型的EMT样CTC检出率为46.7%(14/30), 占CTC检出率的73.7%(14/19). 与无淋巴结转移个体相比, 外周血EMT样CTC数目在伴有淋巴结转移的食管癌患者中升高, 差异具有统计学意义(P = 0. 049).

结论

食管癌患者外周血CTC是一种具有异质性的细胞群体, 其中EMT样CTC含量与肿瘤进展相关, 有可能作为判断食管癌淋巴结转移的潜在标志, 辅助监测病情进展和预测预后.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管鳞状细胞癌; 上皮间叶转化; 循环肿瘤细胞; 细胞表面vimentin

核心提要: 本研究建立了基于细胞表面vimentin的食管癌外周血细胞上皮间叶转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)样循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)的检测方法, 并统计分析不同表型CTC含量与食管癌进展的相关性, 发现EMT样CTC含量与肿瘤进展相关, 有可能作为判断食管癌淋巴结转移及动态监测病情进展和预测预后的潜在标志.

代淑阳, 高佳佳, 赵丽娜, 孙玉琳, 赵晓航. 基于细胞表面vimentin的食管癌上皮间叶转化循环肿瘤细胞检测. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 316-325 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/316.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.316

0 引言

食管癌是我国常见肿瘤, 发病率和死亡率分别居我国恶性肿瘤第4位和第5位[1]. 循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)检测已经被证明与肿瘤患者的进展及预后相关[2], 日益成为肿瘤液体活检的重要内容[3]. CTC是一种高度异质性的细胞群体, 包含不同的亚

研发前沿

Vimentin是中间丝的重要组分, 通常在间叶细胞中表达, 最近研究发现定位在细胞膜上的细胞表面vimentin(cell-surface vimentin, csVim)可以作为一种新型的细胞上皮间叶转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)样CTC检测的标志分子, csVim在具有干细胞样特性的细胞表面存在表达, 可能是肿瘤治疗的潜在靶点.

相关报道
研究发现利用抗csVim的单克隆抗体84-1可以在转移性结肠癌患者外周血中检测到EMT样CTC, 结果具有较高的灵敏度和特异度. 结合患者临床特征分析发现EMT样CTC与肿瘤的治疗预后具有相关性, 提示csVim可以作为EMT样CTC的检测标志物.

型. 研究[4]发现乳腺癌外周血存在一类CTC的亚群, 这些细胞缺失上皮性标志分子而表达vimentin、snail、slug和twist等细胞上皮间叶转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)标志, 进一步分析发现这些EMT样CTC的数量与乳腺癌肿瘤进展相关. EMT样CTC在侵袭性乳腺癌患者外周血的CTC中所占比例较高, 可能与肿瘤转移密切相关[5]. 通常, 外周血CTC的检测中主要基于上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)等上皮性标志而忽略了发生EMT的高侵袭性的CTC[6]. 因此, 尝试研发新的可检测外周血EMT样CTC的技术非常重要. 本研究选取食管癌患者外周血样本30例, 负性富集有核细胞并经传统上皮细胞标志CK^+鉴定CTC后, 进一步尝试分析CTC细胞表面vimentin(cell-surface vimentin, csVim)的表达从而鉴定EMT样CTC, 比较EMT样CTC在食管癌患者外周血的含量及与患者临床病理特征的关系, 为评估食管癌的肿瘤进展提供新的手段.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-08/2016-05就诊于中国医学科学院肿瘤医院的单纯手术治疗的食管癌患者30例, 在知情同意前提下采集术前枸橼酸抗凝静脉血7.5 mL, 室温保存并在12 h内完成负性富集. 患者术前未接受手术治疗或放化疗, 所有样本术后均经病理确诊为食管鳞状细胞癌. 食管癌病理分期根据2009年第7版UICC/AJCC国际食管鳞癌TNM分期方法分期[7], 其中伴有淋巴结转移病例19例, 无淋巴结转移病例11例. 抗人白细胞表面共同抗原(CD45)免疫磁珠、异硫氰酸荧光素标记的抗人细胞角蛋白(Cytokeratin, CK)抗体(Cytokeratin 8/18/19, pan-CK-FITC)、强磁场磁性细胞分离架MidiMACS Separator/MultiStand购自德国Miltenyi Biotec公司(Bergisch Gladbach, Germany); 抗csVim单克隆抗体(84-1)购自中国台湾Abnova公司; 细胞核染料DAPI、牛血清白蛋白和Histopaque-1077密度梯度介质购自美国Sigma-Aldrich公司(St. Louis, MO, United States); 荧光标记二抗Alexa-488山羊抗小鼠IgG购自美国Invitrogen公司(Carslbad, CA, United States). 倒置相差和Nikon E400荧光显微镜为日本Nikon产品; 胎牛血清购自奥地利PAA公司(Pasching, Austria); Leucosep管购自德国Greiner Bio-One公司(Frickenhausen, Germany).

1.2 方法

1.2.1 细胞爬片制备和免疫荧光染色: 无菌玻片放入六孔板中, 每个玻片表面用0.01%的多聚赖氨酸处理30 min, 然后将食管癌KYSE510-pCMV6和KYSE510-PURα细胞悬液1×10^5/mL加至六孔板中, 混匀, 于37 ℃培养箱培养24 h. 取出六孔板, 将细胞爬片用4 ℃预冷的1×磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)洗涤3次, 3 min/次, 2%BSA封闭后加入一抗, 4 ℃孵育过夜后PBS洗涤3次, 3 min/次, 加入二抗, 室温孵育1 h后PBS洗涤3次并用DAPI封片, 显微镜下观察.

1.2.2 外周血CTC免疫磁珠负性富集: 7.5 mL外周血加入等体积1×PBS稀释血样; 取3 mL室温下预热的Histopaque®-1077试剂于Leucosep®管内, 室温下1000 *g*×30 s离心, 然后将稀释后血样加入Leucosep®管内, 室温1000 *g*离心10 min, 分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)转移至新15 mL管内; 用10 mL洗涤缓冲液轻轻重悬细胞, 4 ℃下300 *g*离心10 min, 弃上清并再重复1次, 获得有核细胞. 按照每1×10^7白细胞加20 μL抗人CD45免疫磁珠比例加入抗人CD45免疫磁珠, 与PBMC混匀, 4 ℃孵育15 min; 加入1×10^7白细胞/2 mL缓冲液, 离心后去上清, 加入500 μL缓冲液重悬沉淀, 将细胞悬液加入强磁场环境下的LS柱, 洗脱并收集未与CD45磁珠结合的有核细胞(含CTC), 控制液滴速度1.5-2.0 mL/min; 取3张载玻片, 载玻片中央用专用蜡笔画一直径约2 cm圆圈, 放置干燥; 充分混匀有核细胞上清, 均匀涂布在3张载玻片上制成细胞滴片. 滴片放在超净台中室温放至30 min, 1×PBS洗涤3次, 每次3 min.

1.2.3 CTC免疫荧光分析: 将CTC滴片用含2%BSA的PBS封闭30 min, 然后分别加入2%BSA稀释的抗csVim(1∶100)、CK8/18/19-FITC(1∶100)和CD45-PE(1∶500)抗体, 室温孵育1 h. 用PBS洗涤3次, 3 min/次, 去除未结合的抗体. 与抗csVim抗体孵育的细胞滴片再与Alexa 488标记的荧光二抗(1∶500, 2%BSA稀释)室温孵育1 h, PBS洗涤3次, 去除未结合的抗体. 上述染色滴片加7 μL DAPI的封固剂封片, 在荧光显微镜下观察染色结果. 外周血EMT样CTC平均细胞数计数方法为在患者外

周血CTC滴片上分别进行抗CK8/18/19、CD45和csVim, 以及DAPI的免疫荧光染色, 分别计算CTC细胞(CK8/18/19$^+$、CD45$^-$和DAPI$^+$)数和EMT样CTC细胞(csVim$^+$、CK8/18/19$^+$、CD45$^-$和DAPI$^+$)数, 统计30例食管癌患者外周血CTC和EMT样CTC细胞含量并统计分析结果.

1.2.4 Western blot检测: 提取细胞全蛋白, 考马斯亮蓝染色法测定蛋白浓度, 用10%SDS-PAGE电泳2-3 h, 然后110 V恒压70 min将蛋白转移到PVDF膜上, 10%脱脂牛奶室温封闭3 h, 加入稀释的一抗, 4 ℃孵育过夜, 洗膜, 并加入相应辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育1 h, 洗膜, 加入ECL化学发光试剂显色并用LAS4000图像分析仪采集图像.

统计学处理 采用SPSS19.0软件, 细胞计数结果以mean±SD表示, 并用Mann-Whitney秩和检验比较不同分组中CTC数目的差异, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 EMT样食管癌细胞csVim的免疫荧光分析 首先, 在实验室前期建立的具有EMT样改变的食管癌细胞KYSE 510-PURα上检测csVim的表达水平和定位[8]. 与对照细胞KYSE 510-pCMV6相比, 过表达*PURα*基因的食管癌细胞呈现由多边形的上皮样形态(图1A, C, E)转变为纤维样细胞形态(图1B, D, F), 提示PURα可以引起食管癌细胞发生EMT样改变. 在EMT样改变的食管癌KYSE 510-PURα细胞中, 可见csVim的表达水平升高, 主要定位于细胞膜, 发生明显的膜转位(图1D, F). 用Western blot检测了KYSE 510-PURα中vimentin总量的变化, 发现与空载对照相比KYSE 510-PURα中vimentin总量增高(图1G).

2.2 食管癌患者外周血CTC富集和免疫荧光染色鉴定 食管癌患者外周血7.5 mL, 经过免疫磁珠负性选择富集后, 富集的细胞均匀涂在玻片上, 联合抗pan-CK(CK8/18/19)抗体和荧光标记二抗染色, 在荧光显微镜下, 依据上皮细胞标记染色和细胞核染色对富集细胞做形态学分析. 荧光显微镜下显示肿瘤细胞体积较大, CTC细胞标志染色为抗上皮细胞表面抗原阳性(CK8/18/19$^+$)、细胞核DAPI染色阳性(DAPI$^+$)并且细胞核直径>8-10 μm, 形状不规则, 抗白细胞标志CD45染色阴性(CD45$^-$), 如图2D绿色荧光标记. 分析30例食管癌患者外周血, CTC检出率为63.3%(19/30).

2.3 食管癌患者外周血EMT样CTC的鉴定 食管癌患者外周血7.5 mL经免疫磁珠负性富集, 富集的细胞均匀涂在载玻片上. 首先经抗pan-CK(CK8/18/19)、DAPI和抗CD45染色, 再经抗csVim染色后, 进一步选择在CTC细胞(CK8/18/19$^+$、DAPI$^+$和CD45$^-$)上观察csVim染色结果, 荧光显微镜下显示肿瘤细胞体积较大, csVim主要定位在CTC的细胞膜上(图3). 统计分析csVim阳性细胞占CTC细胞的比例, CTC计数结果与临床病理参数相关性如表1. 在30例食管癌患者外周血, EMT样CTC检出率为46.7%(14/30), 占CTC检出率的73.7%(14/19). 食管癌无淋巴结转移组外周血EMT样CTC平均细胞数(0.73±1.27, n = 11)和食管癌伴有淋巴结转移组外周血EMT样CTC平均细胞数(2.53±2.70, n = 19)的Mann-Whitney秩和检验分析, 结果表明外周血EMT样CTC含量在2组间具有统计学差异(P = 0.049). EMT样CTC与食管癌淋巴结转移及肿瘤分化程度具有相关性(图4), 提示食管癌患者外周血的EMT样CTC数目有可能作为判断食管癌淋巴结转移状态的潜在标志, 辅助临床监测病情进展和预测预后.

3 讨论

食管癌是一种高度恶性的消化系肿瘤, 2012年全球食管癌新发病例45.6万人, 发病率居全球第8位; 死亡40万人, 居肿瘤相关死亡第6位[9]. 食管癌的组织类型包括食管鳞状细胞癌和食管腺癌, 我国食管癌的主要病理类型为食管鳞状细胞癌. 由于缺乏早期诊断方法, 通常患者就诊时已为中晚期, 食管癌进展较快, 易发生淋巴结转移, 预后较差, 5年生存率低于10%[10,11]. 目前, 肿瘤的诊断和治疗依赖于肿瘤组织的病理学和分子生物学检测, 但肿瘤组织的获取存在很多限制. 如侵入性高、风险大, 患者接受度低, 无法反复操作等, 而且由于肿瘤具有较高的异质性, 肿瘤发生发展是一个动态过程, 单一活检组织无法全面反映肿瘤的特性[12,13]. 随着对肿瘤诊断的即时性和精准度要求日益提高, 基于外周血的液体活检技术不断完善. 液体活检基于患者血液样本代替肿瘤组织进行病理学和分子生物学检测而获得肿瘤相关

创新盘点
既往基于上皮性标志分子的CTC检测方法无法区分不同表型的CTC, 如EMT样的CTC. 本研究通过采用一种识别EMT样CTC的标识分子csVim结合上皮标志分子, 建立了检测EMT样CTC的方法, 动态监测食管癌EMT样CTC的细胞数与表型变化而间接了解肿瘤进展.

应用要点

本研究建立一种基于csVim的实体肿瘤EMT样CTC检测技术, 动态监测食管癌不同表型CTC的变化与肿瘤进展的关系, 有助于及时调整合适的治疗方案.

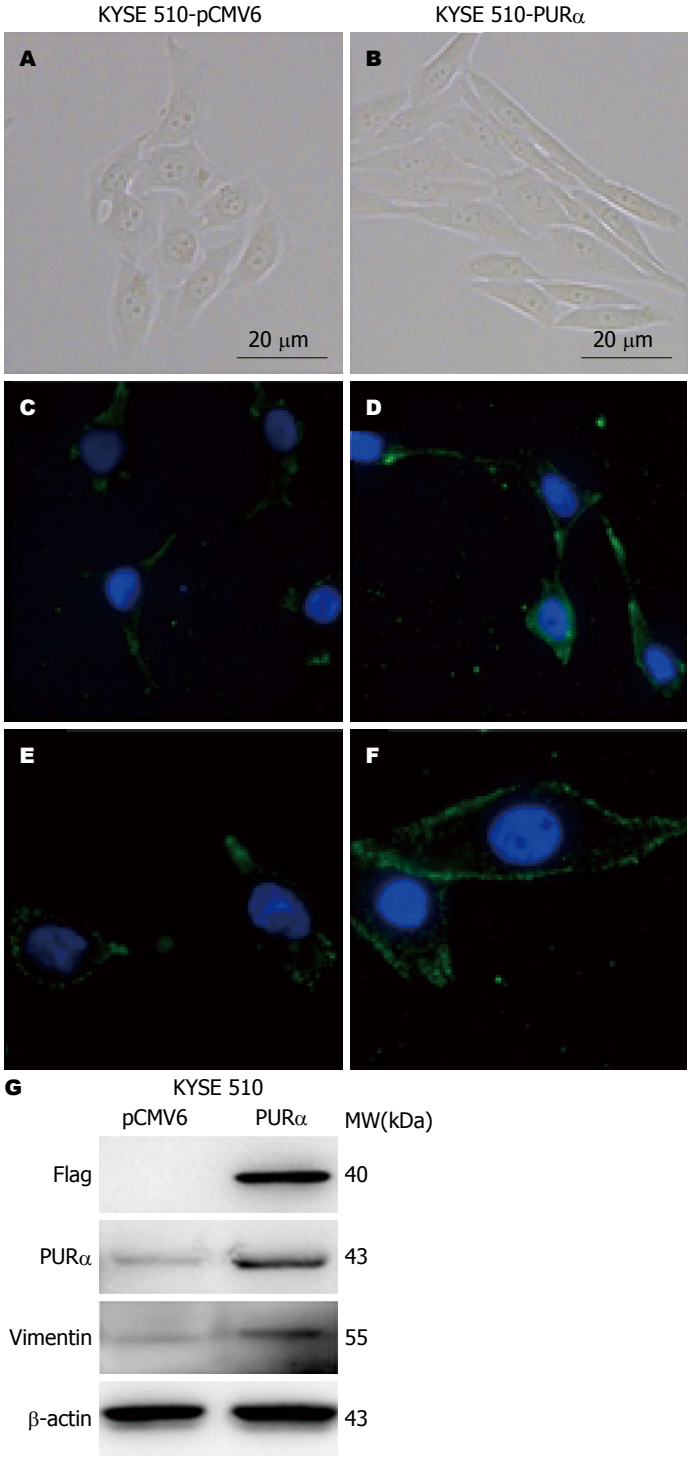


图 1 EMT样食管癌细胞csVim的免疫荧光分析. A, C, E: 对照细胞KYSE 510-pCMV6食管癌细胞爬片; B, D, F: 过表达PURα的EMT样食管癌细胞KYSE 510-PURα. A, B: 为普通显微镜下成像; C-F: 荧光显微镜下成像. 经抗csVim抗体与绿色荧光标记的抗体染色后观察, DAPI为细胞核染色, 放大倍数为400×(A-D)和1000×(E, F); G: Western blot检测KYSE 510-PURα中vimentin的总表达量. EMT: 细胞上皮间叶转化; csVim: 细胞表面vimentin.

信息, 具有侵入性小, 可反复取样等优点, 越来越受到重视. 检测结果有助于认识肿瘤的异质性, 可以系统性地追踪肿瘤基因组的改变, 实现对肿瘤的实时监测[14,15]. 从传统的蛋白质类肿瘤标志物, 到循环肿瘤DNA和CTC以及外泌体等, 液体活检可为肿瘤的诊断和治疗提供重要信息[16].

CTC是进入循环系统的肿瘤细胞, 是肿瘤转移和复发的重要原因之一. 研究证明外周血CTC含量与前列腺癌、肺癌和结肠癌等恶性

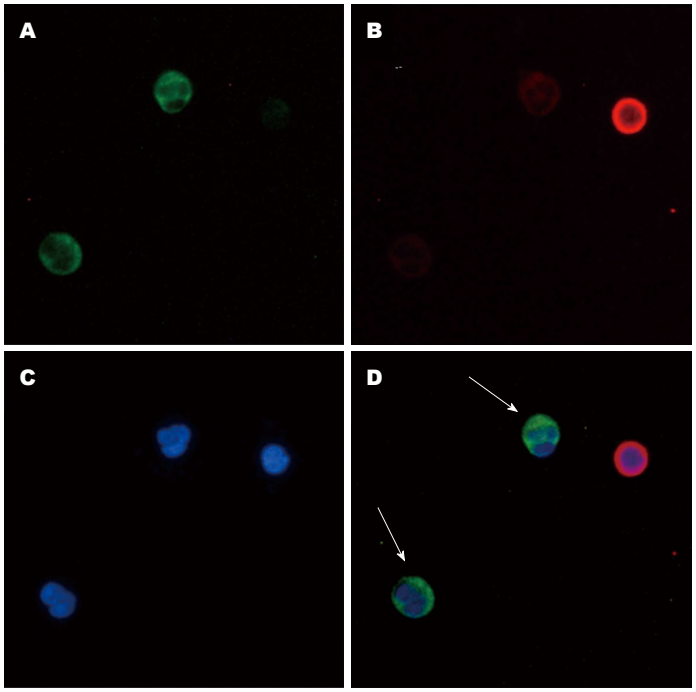


图 2　食管癌外周血CTC的免疫荧光鉴定. A: 绿色荧光标记的抗上皮细胞标志CK8/18/19; B: 红色荧光标记的抗白细胞抗原CD45; C: 细胞核染色DAPI; D: 3种染色的叠加图像. 食管癌外周血CTC(绿色荧光标记细胞)呈圆形或椭圆形, 核浆比例增大, 为CK8/18/19$^+$、DAPI$^+$和CD45$^-$. 图像放大倍数为1000×. CTC: 血循环肿瘤细胞.

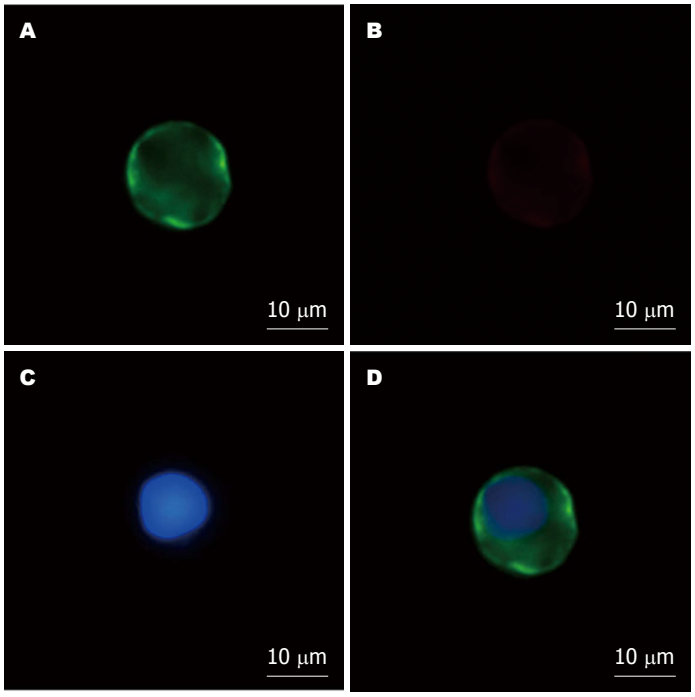


图 3　食管癌外周血EMT样CTC的免疫荧光分析. 负性富集后检测到的CTC细胞(CK8/18/19$^+$、DAPI$^+$和CD45$^-$)进一步经csVim染色, 免疫荧光鉴定EMT样CTC(csVim$^+$, 定位与细胞膜). A: 绿色荧光标记的抗csVim; B: 红色荧光标记的抗白细胞抗原CD45; C: 细胞核染色DAPI; D: 3种染色的叠加图像. 图像放大倍数为1000×. CTC: 血循环肿瘤细胞; EMT: 细胞上皮间叶转化; csVim: 细胞表面vimentin.

肿瘤的转移复发进展相关. 检测肿瘤患者外周血CTC已经成为乳腺癌预后相关标志物[17], 2007年CTC被美国临床肿瘤学会推荐为肿瘤标志物, 作为TNM分期的重要补充. 食管癌患者外周血CTC数目与患者预后、无进展生存期相关, 是预测肿瘤复发的独立风险因子[18,19]. 外

名词解释

EMT样CTC: 具有csVim$^+$、CK8/18/19$^+$、DAPI$^+$和CD45$^-$表型的CTC. CTC是一种高度异质性的群体, 包含不同的表型, 其中经历EMT的CTC丢失其上皮细胞标志如上皮细胞黏附分子和CK, 转而表达间叶细胞标志. EMT样CTC具有肿瘤干细胞的特征, 而且具有更强的侵袭和转移能力, 对化疗和靶向治疗药物具有更强的耐受性.

同行评价
本文对具有EMT表型的食管癌细胞KYSE 510-PURα和食管癌患者外周血CTC进行了csVim的免疫荧光分析, 并统计分析不同表型CTC含量与食管癌进展的相关性. 发现KYSE 510-PURα细胞中csVim表达水平升高, 外周血EMT样CTC数目在伴有淋巴结转移的食管癌患者中升高, 研究内容对于监测食管肿瘤有一定的实用价值.

表 1　食管癌外周血CTC检测结果与临床病理参数相关性分析

临床病理特征	数量(*n*)	CTC数(mean±SD)	*P*值	EMT样CTC数(mean±SD)	*P*值
年龄			0.644		0.605
<60	8	3.00±3.59		2.25±2.66	
≥60	22	3.50±3.73		1.73±2.37	
性别			0.088		0.187
男	25	3.90±3.76		2.10±2.52	
女	5	1.00±1.41		0.60±1.34	
分化程度			0.712		0.015
高	8	2.50±2.98		0.38±1.06	
中	10	3.90±3.47		1.20±1.55	
低	12	3.67±4.29		3.42±2.84	
TNM分期			0.758		0.102
Ⅰ-Ⅱ	12	3.67±3.68		0.92±1.38	
Ⅲ-Ⅳ	18	3.28±3.71		2.50±2.77	
淋巴结转移			0.531		0.049
阴性(N_0)	11	2.64±2.84		0.73±1.27	
阳性(N_{1-3})	19	3.89±4.03		2.53±2.70	

CTC: 血循环肿瘤细胞; EMT: 细胞上皮间叶转化.

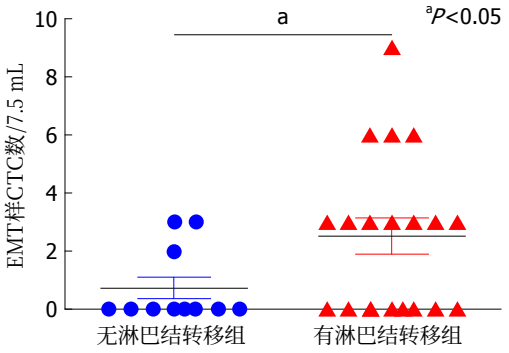


图 4　食管癌患者外周血EMT样CTC含量与淋巴结转移相关性分析. EMT: 细胞上皮间叶转化; CTC: 血循环肿瘤细胞.

周血CTC是判断食管癌放化疗临床预后的指标[20]. Qiao等[21]通过对同一食管癌个体长达5年以上的外周血CTC动态监测, 发现随着病情进展外周血CTC数量改变先于临床影像学改变, 外周血CTC数量变化可以提前提示肿瘤进展.

由于CTC在外周血中丰度很低, 属于稀有细胞, 其有效富集和鉴定是CTC分析中的主要技术难点. 以往的检测方法主要是基于EpCAM和CK等上皮性标志分子, 他们通常在上皮来源的肿瘤细胞中表达而在外周血细胞中不表达. 美国食品及药物管理局批准的用于CTC检测的CellSearch系统正是基于EpCAM的鉴定方法, 用于转移性乳腺癌、前列腺癌和结肠癌的CTC检测[22]. 然而, CTC是一种高度异质性的群体, 包含不同亚型, 其中EMT样CTC的数量被证明与乳腺癌的肿瘤进展相关并可能是导致肿瘤转移的主要细胞群体[4,5]. EMT是胚胎发育、组织重建和伤口修复的基础过程, 也是实体肿瘤细胞突破基质束缚, 进入循环系统发生远处转移的机制[23]. 在此过程中上皮细胞丢失其上皮细胞标志如EpCAM和CK, 转而表达间叶细胞标志, 会导致CTC鉴定的假阴性结果[24,25]. 越来越多的研究[26]发现, 经历EMT改变的CTC具有肿瘤干细胞的特征, 而且具有更强的侵袭和转移能力, 对化疗和靶向治疗药物具有更强的耐受性. 然而由于缺乏特异性的检测EMT样CTC的标志分子和检测方法限制了相关的研究.

Vimentin是细胞中间丝的重要组分, 通常在间叶细胞中表达, 作为细胞骨架的主要组成部分在维持细胞完整性、稳定细胞骨架间的相互作用和抵抗机械压力等方面扮演重要角色[27]. 研究表明, vimentin在乳腺癌、中枢神经系统肿瘤、前列腺癌、恶性黑色素瘤和肺癌等多种肿瘤细胞中过表达[28], 还可以在肿瘤细胞和新生血管内皮细胞表面的细胞膜上表达, 提示上皮细胞表面表达的csVim是一种细胞发

生EMT样改变的标志[29,30].

Satelli等[31]的研究提示, 细胞表面csVim可以作为一个鉴定肉瘤外周血CTC的广谱性标志物. Mitra等[32]发现csVim可以作为具有干细胞特征的EMT样肝细胞肝癌的标志物. 与传统的基于EpCAM上皮标志分子鉴定外周血CTC相比, 在乳腺癌患者外周血CTC检测中基于csVim的CTC鉴定方法有助与区分乳腺癌患者对化疗的治疗反应[33], 提示csVim可以作为一种新型的EMT样CTC鉴定的标志分子. 近期研究发现, 表达csVim的胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)体外克隆形成能力较强, 抗csVim的新型单克隆抗体86C能在体外显著抑制GBM的克隆形成能力, 诱导细胞凋亡, 抑制动物体内肿瘤进展[34], 提示细胞表面表达csVim的上皮样细胞具有EMT样改变和干细胞样特性, 细胞表面csVim也可能是一种肿瘤治疗的潜在靶点.

本实验室前期建立了外周血CTC的负性富集技术, 即去除$CD45^+$的外周血白细胞, 保留剩余的有核细胞, 该方法可以从7.5 mL外周血中有效地富集食管癌、胰腺癌等CTC细胞[35]. 另外我们的前期工作表明, 食管癌细胞过表达PURα可以诱导细胞发生EMT样改变. KYSE 510-PURα细胞E-cadherin表达明显降低, 而N-cadherin、vimentin和snail表达明显增加, 提示PURα过表达促进了食管癌KYSE 510细胞上皮间叶转化[8]. 与对照细胞相比, 本研究首先在PURα过表达并发生了EMT改变的食管癌细胞(KYSE 510-PURα)上检测到了细胞表面定位的csVim表达, 进而在经免疫磁珠负性富集的食管癌外周血CTC($CK8/18/19^+$、$DAPI^+$和$CD45^-$)滴片细胞上, 检测到细胞表面定位的csVim表达细胞即EMT样CTC($csVim^+$、$CK8/18/19^+$、$DAPI^+$和$CD45^-$). 结果提示, 食管癌患者外周血CTC具有异质性, 其中存在既表达上皮样标志($CK8/18/19^+$)又在细胞表面表达csVim的一类EMT样CTC. EMT样CTC数目在伴有淋巴结转移和无淋巴结转移的食管癌患者间具有统计学差异. 本研究建立了基于检测细胞表面csVim的食管癌外周血EMT样CTC的检测方法, 基于小样本分析结果提示检测食管癌患者外周血中EMT样CTC在总CTC细胞数中所占的比例, 有助于认识肿瘤侵袭和转移的潜能, 对监测肿瘤进展具有一定科学意义.

4 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

2 van de Stolpe A, Pantel K, Sleijfer S, Terstappen LW, den Toonder JM. Circulating tumor cell isolation and diagnostics: toward routine clinical use. *Cancer Res* 2011; 71: 5955-5960 [PMID: 21896640 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1254]

3 Pantel K, Alix-Panabières C. Real-time liquid biopsy in cancer patients: fact or fiction? *Cancer Res* 2013; 73: 6384-6388 [PMID: 24145355 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2030]

4 Kallergi G, Papadaki MA, Politaki E, Mavroudis D, Georgoulias V, Agelaki S. Epithelial to mesenchymal transition markers expressed in circulating tumour cells of early and metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R59 [PMID: 21663619 DOI: 10.1186/bcr2896]

5 Yu M, Bardia A, Wittner BS, Stott SL, Smas ME, Ting DT, Isakoff SJ, Ciciliano JC, Wells MN, Shah AM, Concannon KF, Donaldson MC, Sequist LV, Brachtel E, Sgroi D, Baselga J, Ramaswamy S, Toner M, Haber DA, Maheswaran S. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition. *Science* 2013; 339: 580-584 [PMID: 23372014 DOI: 10.1126/science.1228522]

6 Zhe X, Cher ML, Bonfil RD. Circulating tumor cells: finding the needle in the haystack. *Am J Cancer Res* 2011; 1: 740-751 [PMID: 22016824]

7 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474 [PMID: 20180029 DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4]

8 郭志敏, 李薇, 赵晓航. PURα通过上皮间叶转化促进食管癌细胞KYSE 510的侵袭和转移. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5579-5586

9 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

10 Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, Jemal A, Ward E, Anderson RN, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1276-1299 [PMID: 12953083 DOI: 10.1093/jnci/djg040]

11 Wang LD, Yang HH, Fan ZM, Lü XD, Wang JK, Liu XL, Sun Z, Jiang YN, He X, Zhou Q. Cytological screening and 15 years' follow-up (1986-2001) for early esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions in a high-risk population in Anyang County, Henan Province, Northern China. *Cancer Detect Prev* 2005; 29: 317-322 [PMID: 16118042 DOI: 10.1016/j.cdp.2005.06.004]

12 McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell* 2015; 27: 15-26 [PMID: 25584892 DOI: 10.1016/j.ccell.2014.12.001]

13 Loughran CF, Keeling CR. Seeding of tumour

cells following breast biopsy: a literature review. *Br J Radiol* 2011; 84: 869-874 [PMID: 21933978 DOI: 10.1259/bjr/77245199]
14 Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 472-484 [PMID: 23836314 DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.110]
15 Chan KC, Jiang P, Zheng YW, Liao GJ, Sun H, Wong J, Siu SS, Chan WC, Chan SL, Chan AT, Lai PB, Chiu RW, Lo YM. Cancer genome scanning in plasma: detection of tumor-associated copy number aberrations, single-nucleotide variants, and tumoral heterogeneity by massively parallel sequencing. *Clin Chem* 2013; 59: 211-224 [PMID: 23065472 DOI: 10.1373/clinchem.2012.196014]
16 Thakur BK, Zhang H, Becker A, Matei I, Huang Y, Costa-Silva B, Zheng Y, Hoshino A, Brazier H, Xiang J, Williams C, Rodriguez-Barrueco R, Silva JM, Zhang W, Hearn S, Elemento O, Paknejad N, Manova-Todorova K, Welte K, Bromberg J, Peinado H, Lyden D. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection. *Cell Res* 2014; 24: 766-769 [PMID: 24710597 DOI: 10.1038/cr.2014.44]
17 Zhang L, Riethdorf S, Wu G, Wang T, Yang K, Peng G, Liu J, Pantel K. Meta-analysis of the prognostic value of circulating tumor cells in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5701-5710 [PMID: 22908097 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1587]
18 Sclafani F, Smyth E, Cunningham D, Chau I, Turner A, Watkins D. A pilot study assessing the incidence and clinical significance of circulating tumor cells in esophagogastric cancers. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13: 94-99 [PMID: 24332356 DOI: 10.1016/j.clcc.2013.11.003]
19 Reeh M, Effenberger KE, Koenig AM, Riethdorf S, Eichstädt D, Vettorazzi E, Uzunoglu FG, Vashist YK, Izbicki JR, Pantel K, Bockhorn M. Circulating Tumor Cells as a Biomarker for Preoperative Prognostic Staging in Patients With Esophageal Cancer. *Ann Surg* 2015; 261: 1124-1130 [PMID: 25607767 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001130]
20 Matsushita D, Uenosono Y, Arigami T, Yanagita S, Nishizono Y, Hagihara T, Hirata M, Haraguchi N, Arima H, Kijima Y, Kurahara H, Maemura K, Okumura H, Ishigami S, Natsugoe S. Clinical Significance of Circulating Tumor Cells in Peripheral Blood of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3674-3680 [PMID: 25652049 DOI: 10.1245/s10434-015-4392-8]
21 Qiao YY, Lin KX, Zhang Z, Zhang DJ, Shi CH, Xiong M, Qu XH, Zhao XH. Monitoring disease progression and treatment efficacy with circulating tumor cells in esophageal squamous cell carcinoma: A case report. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7921-7928 [PMID: 26167094 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7921]
22 Riethdorf S, Fritsche H, Müller V, Rau T, Schindlbeck C, Rack B, Janni W, Coith C, Beck K, Jänicke F, Jackson S, Gornet T, Cristofanilli M, Pantel K. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with metastatic breast cancer: a validation study of the CellSearch system. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 920-928 [PMID: 17289886 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1695]
23 Shook D, Keller R. Mechanisms, mechanics and function of epithelial-mesenchymal transitions in early development. *Mech Dev* 2003; 120: 1351-1383 [PMID: 14623443 DOI: 10.1016/j.mod.2003.06.005]
24 Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127: 679-695 [PMID: 17110329 DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001]
25 Mikolajczyk SD, Millar LS, Tsinberg P, Coutts SM, Zomorrodi M, Pham T, Bischoff FZ, Pircher TJ. Detection of EpCAM-Negative and Cytokeratin-Negative Circulating Tumor Cells in Peripheral Blood. *J Oncol* 2011; 2011: 1775-1779 [PMID: 21577258 DOI: 10.1155/2011/252361]
26 Mitra A, Satelli A, Xia X, Cutrera J, Mishra L, Li S. Cell-surface Vimentin: A mislocalized protein for isolating csVimentin(+) CD133(-) novel stem-like hepatocellular carcinoma cells expressing EMT markers. *Int J Cancer* 2015; 137: 491-496 [PMID: 25487874 DOI: 10.1002/ijc.29382]
27 Vuoriluoto K, Haugen H, Kiviluoto S, Mpindi JP, Nevo J, Gjerdrum C, Tiron C, Lorens JB, Ivaska J. Vimentin regulates EMT induction by Slug and oncogenic H-Ras and migration by governing Axl expression in breast cancer. *Oncogene* 2011; 30: 1436-1448 [PMID: 21057535 DOI: 10.1038/onc.2010.509]
28 Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3033-3046 [PMID: 21637948 DOI: 10.1007/s00018-011-0735-1]
29 Huet D, Bagot M, Loyaux D, Capdevielle J, Conraux L, Ferrara P, Bensussan A, Marie-Cardine A. SC5 mAb represents a unique tool for the detection of extracellular vimentin as a specific marker of Sezary cells. *J Immunol* 2006; 176: 652-659 [PMID: 16365461 DOI: 10.4049/jimmunol.176.1.652]
30 Bhattacharya R, Gonzalez AM, Debiase PJ, Trejo HE, Goldman RD, Flitney FW, Jones JC. Recruitment of vimentin to the cell surface by beta3 integrin and plectin mediates adhesion strength. *J Cell Sci* 2009; 122: 1390-1400 [PMID: 19366731 DOI: 10.1242/jcs.043042]
31 Satelli A, Mitra A, Cutrera JJ, Devarie M, Xia X, Ingram DR, Dibra D, Somaiah N, Torres KE, Ravi V, Ludwig JA, Kleinerman ES, Li S. Universal marker and detection tool for human sarcoma circulating tumor cells. *Cancer Res* 2014; 74: 1645-1650 [PMID: 24448245 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1739]
32 Mitra A, Mishra L, Li S. EMT, CTCs and CSCs in tumor relapse and drug-resistance. *Oncotarget* 2015; 6: 10697-10711 [PMID: 25986923 DOI: 10.18632/oncotarget.4037]
33 Satelli A, Brownlee Z, Mitra A, Meng QH, Li S. Circulating tumor cell enumeration with a combination of epithelial cell adhesion molecule-and cell-surface vimentin-based methods for monitoring breast cancer therapeutic response. *Clin Chem* 2015; 61: 259-266 [PMID: 25336717 DOI: 10.1373/clinchem.2014.228122]
34 Noh H, Yan J, Hong S, Kong LY, Gabrusiewicz K, Xia X, Heimberger AB, Li S. Discovery of cell surface vimentin targeting mAb for direct

disruption of GBM tumor initiating cells. *Oncotarget* 2016; 7: 72021-72032 [PMID: 27713131 DOI: 10.18632/oncotarget.12458]
35 Ren C, He P, Zhang J, Zheng Z, Qiao Y, Zhao X. Malignant characteristics of circulating tumor cells and corresponding primary tumor in a patient with esophageal squamous cell carcinoma before and after surgery. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 633-638 [PMID: 21307656 DOI: 10.4161/cbt.11.7.14950]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.326

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 326-333
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

FK506抑制HMGB1的释放减轻肝移植大鼠肝脏缺血再灌注损伤

陈 峰, 王 建, 张雅敏

背景资料
目前, 肝移植是解决肝脏晚期病变、肝外伤、肝衰竭等急性重症肝脏疾病的唯一有效方法, 而移植过程中对肝脏造成的缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤是无法避免的. 但到目前为止, 仍没有减轻IR损伤的专用药物, 寻找和发现用于降低IR损伤的药物显得十分迫切.

同行评议者
杜国盛, 主任医师, 解放军第309医院肝胆外科; 秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科; 张卓, 副教授, 沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

陈峰, 天津医科大学一中心临床学院 天津市 300070

王建, 张雅敏, 天津市第一中心医院肝胆外科 天津市 300192

陈峰, 在读硕士, 主要从事肝胆疾病的临床及基础研究.

基金项目: 国家临床重点专科建设基金资助项目(器官移植), No. 201354413; 天津市应用基础与前沿技术研究计划资助项目, No. 14JCYBJC24800; 国家自然科学基金资助项目, No. 81370576; 中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金, No. TQGB20170123.

作者贡献分布: 此课题由陈峰、王建及张雅敏设计; 研究过程由陈峰与王建操作完成; 研究所用试剂与分析工具由王建与张雅敏提供; 数据分析与论文写作由陈峰、王建及张雅敏完成.

通讯作者: 张雅敏, 教授, 主任医师, 博士生导师, 300192, 天津市南开区复康路24号, 天津市第一中心医院肝胆外科. zhangyamin@medmail.com.cn

收稿日期: 2016-11-05
修回日期: 2016-11-29
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-02-08

FK506 reduces liver ischemia-reperfusion injury in a rat model of autologous orthotopic liver transplantation by decreasing HMGB1 release

Feng Chen, Jian Wang, Ya-Min Zhang

Feng Chen, First Central Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Jian Wang, Ya-Min Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Supported by: National Key Specialty Construction of Clinical Projects (Organ Transplantation), No. 201354413; Application Foundation and Advanced Technology Research Plan of Tianjin, No. 14JCYBJC24800; National Natural Science Foundation of China, No. 81370576; Tian Qing Liver Disease Research Fund of Hepatitis Prevention and Treatment Foundation of China, No. TQGB20170123.

Correspondence to: Ya-Min Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Tianjin First Central Hospital, 24 Fukang Road, Nankai District, Tianjin 300192, China. zhangyamin@medmail.com.cn

Received: 2016-11-05
Revised: 2016-11-29
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-02-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of tacrolimus (FK506) pretreatment on liver ischemia-reperfusion injury in a rat model of autologous orthotopic liver transplantation (AOLT).

METHODS

Thirty-two adult SD rats were randomly divided into four groups: sham-operated group (S), AOLT group, low dose FK506-treated group (L), and high dose FK506-treated group (H). After 6 h of reperfusion, serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) levels were detected using commercial assay kits. The histopathological changes in the rat liver were assessed by H&E staining. The high mobility group box 1 (HMGB1) expression was tested by immunohistochemistry, RT-qPCR and Western blot assays.

RESULTS

Compared with the S group, serum ALT,

AST, TNF-α and IL-6 levels were markedly increased in the AOLT group, but decreased in the FK506-treated groups ($P < 0.05$). The histopathological changes in the liver of rats in the AOLT group included hepatic sinusoidal congestion, neutrophil infiltration, and hepatocyte necrosis, which were alleviated in the L group and H group. Compared with the S, L and H groups, there was a marked increase in HMGBl translocation and release in the AOLT group, but FK506 pretreatment (L and H groups) reduced the HMGB1 expression in hepatocytes. Compared with the S group, the expression of HMGB1 mRNA and protein also demonstrated a marked increase in the AOLT group, but decreased in the FK506 pretreatment groups. However, there was no significant difference in the above indicators between the L and H groups.

CONCLUSION

FK506 pretreatment has a protective effect against liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting HMGB1 translocation and release, suppressing the release of inflammatory factors, and reducing hepatocyte necrosis in the AOLT rat model.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tacrolimus; Liver; Autologous orthotopic liver transplantation; High mobility group box 1; Liver protection

Chen F, Wang J, Zhang YM. FK506 reduces liver ischemia-reperfusion injury in a rat model of autologous orthotopic liver transplantation by decreasing HMGB1 release. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 326-333 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/326.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.326

摘要

目的

研究他克莫司(tacrolimus, FK506)预处理对自体原位肝移植(autologous orthotopic liver transplantation, AOLT)大鼠肝脏缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤的作用.

方法

将32只成熟的♂SD大鼠随机分为4组: 假手术组(S组)、AOLT组、AOLT+FK506低剂量处理组(L组)、AOLT+FK506高剂量处理组(H组). 术后6 h取材, 检测4组大鼠血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平; 观察肝组织病理学改变; 测定高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)的mRNA及蛋白表达情况.

结果

肝移植术后, L组和H组血清中的ALT、AST及炎症因子TNF-α、IL-6水平均显著低于AOLT组, 但明显高于S组($P<0.05$). 肝组织病理表明, AOLT组肝血窦淤血、肝细胞坏死及炎症细胞浸润程度较显著, 而L组和H组较AOLT组明显减轻. L组和H组中HMGB1 mRNA及蛋白表达水平显著低于AOLT组, 但高于S组($P<0.05$). 上述检测指标在L组和H组之间比较无显著差异.

结论

FK506预处理可以显著降低AOLT大鼠肝脏HMGB1的表达, 抑制炎症因子释放, 减少细胞坏死, 从而减轻肝脏IR损伤, 保护移植肝脏.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 他克莫司; 肝脏; 自体原位肝移植; 高迁移率族蛋白B1; 肝保护

核心提要: 本文通过动物实验的研究, 探索他克莫司(tacrolimus, FK506)预处理对自体原位肝移植大鼠肝脏缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤的作用机制. 研究发现, FK506预处理可以降低大鼠移植肝脏高迁移率族蛋白B1的表达, 抑制炎症因子释放, 减少细胞坏死, 进而减轻肝脏IR损伤, 保护移植肝脏.

陈峰, 王建, 张雅敏. FK506抑制HMGB1的释放减轻肝移植大鼠肝脏缺血再灌注损伤. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 326-333 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/326.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.326

0 引言

缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤是肝脏外科常见的组织器官损伤, 是影响肝移植、肝切除术后肝功能恢复的一个重要指标[1-3]. 肝脏IR损伤可使肝脏解毒功能降低, 微循环助力增高, 严重者可导致肝功能衰竭, 直接影响

研发前沿

本文显示他克莫司(tacrolimus, FK506)作为降低IR损伤的治疗药物, 其机制与抑制炎症介质高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)的释放有关. 进一步的开展FK506抑制HMGB1相关通路的实验, 确定该药物的作用机制, 是目前亟待解决的问题.

相关报道 FK506作为一种免疫抑制剂, 被证实对肝脏IR损伤具有保护作用, 但目前尚无报道FK506对肝脏移植过程中IR损伤的保护作用是否与HMGB1有关. 本实验从分子水平进一步明确FK506减轻IR损伤的机制, 为进一步了解FK506的治疗作用打下基础.

疾病预后、手术成功率和患者存活率[4,5]. 如何保护缺血的肝脏, 减少再灌注带来的损伤是目前亟需解决的临床课题. 由于肝脏IR损伤是多种细胞和炎症因子共同参与的复杂病理生理现象, 而高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)是一种高度保守并普遍存在于细胞内的非组蛋白[6], 并作为一种重要的炎症介质参与了肝脏IR的损伤过程[7,8]. 他克莫司(tacrolimus, FK506)是目前用作器官移植术后抗排斥反应的新型免疫抑制剂[9], 已被证实对肝脏IR损伤具有保护作用[10-12], 但关于FK506预处理对肝脏移植过程中IR损伤的保护作用与HMGB1的关系目前尚无报道. 因此, 本实验通过建立经门静脉灌注的自体原位肝移植(autologous orthotopic liver transplantation, AOLT)模型来模拟肝脏移植过程中的IR现象, 探讨FK506预处理对肝脏IR损伤的影响及其与HMGB1之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 健康成年♂SD大鼠, 体质量220-250 g, 由北京军事科学院动物实验中心提供. 主要试剂包括FK506(Astellas公司); ELISA试剂盒(Bio value公司); HMGB1抗体(Abcam公司); 辣根酶标记的IgG二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司); TRIzol试剂(Invitrogen公司); PCR试剂盒(TaKaRa公司).

1.2 方法

1.2.1 AOLT模型的建立: 大鼠称重后给予麻醉, 固定四肢并皮肤消毒, 沿腹中线开腹, 暴露胸骨柄, 显露剑突, 用拉钩拉开腹壁. 进腹后分离肝周围韧带, 分别游离肝上下腔静脉、肝下下腔静脉、肝动脉和门静脉. 在游离至右肾上腺静脉时给予结扎并切断. 然后, 用无创的小血管夹在门静脉肝门侧分叉处夹闭血管. 用4号针头刺入门静脉, 推注肝素化生理盐水3 mL, 固定针头. 分别夹闭肝上下腔静脉、肝下下腔静脉, 并在肝下下腔静脉血管夹稍上方静脉壁剪约1 mm的灌注液流出道, 使用输液泵以2 mL/min速度经门静脉穿刺处缓慢持续灌注4 ℃肝素化的乳酸林格液(12.5 U/mL)20 mL, 同时给予冰生理盐水浇注肝脏表面降温, 当肝脏完全变为土黄色即完成. 灌注完成后拔针, 分别用9-0 prolene和8-0 prolene缝线修补门静脉穿刺点和肝下下腔静脉流出道, 预松血管夹查看修补是否成功, 松开各个血管夹, 结束无肝期30 min±2 min, 并给予温生理盐水浇注肝脏表面以快速复温. 关腹前, 腹腔注射40万单位的青霉素钠1 mL[13-16].

1.2.2 实验分组: 将SD大鼠随机分为4组, 每组8只. 假手术组(S组), AOLT组: 术前1 h经阴茎背静脉注射等量生理盐水. AOLT+FK506低剂量处理组(L组): 术前1 h经阴茎背静脉注射FK506 0.3 mg/kg. AOLT+FK506高剂量处理组(H组): 术前1 h经阴茎背静脉注射FK506 1 mg/kg. L组和H组给药剂量参照文献配制[17,18].

1.2.3 标本采集: 肝移植术后6 h, 分别自每只大鼠下腔静脉取血4-5 mL, 注入离心管, 静置后, 3000 r/min 4 ℃离心15 min, 吸上清液装于EP管, -80 ℃冰箱保存. 同时, 切取肝左外叶, 并将其切成两部分, 一部分用固定液固定, 另一部分放于冻存管中, 液氮保存待检.

1.2.4 标本检测: (1)血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)检测: 采用全自动生化分析仪对收集的大鼠血清进行ALT、AST水平检测; (2)血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)的检测: 按照双抗夹心和竞争ELISA法的试剂盒操作说明书分别对炎症因子TNF-α、IL-6进行检测; (3)肝脏病理检测: 对再灌注后的肝脏进行HE染色, 判定肝组织的损伤程度; (4)免疫组织化学染色法检测HMGB1的表达: 肝组织HMGB1在免疫组织化学染色中阳性结果为细胞核或细胞质中出现棕黄色颗粒样沉淀; (5)肝组织HMGB1 mRNA水平检测: 将待检肝组织用TRIzol试剂提取总RNA, 以此作为模板逆转录得总cDNA. 采用RT-qPCR法检测HMGB1及内参β-actin mRNA表达. 引物应用Primer Premier5.0设计. 结果经仪器配制软件分析; (6)Western blot法检测HMGB1蛋白表达: 将适量肝组织置于预冷研钵中, 加入蛋白裂解液, 提取蛋白. 取上清液进行蛋白定量(BCA定量), 在590 nm的波长下测定吸光值, 绘制标准曲线, 计算蛋白浓度. 经电泳、转膜、封闭、一抗二抗孵育、曝光得到条带. 以GAPDH为内参进行分析.

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行统计分析, 计量资料用mean±SD表示, 对数据进行正态性检验和方差齐性检验. 若呈正态

表 1　4组大鼠血清ALT、AST、IL-6和TNF-α水平 (mean±SD)

分组	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	IL-6(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
S组	52.23±5.72	200.53±20.25	147.49±7.08	62.26±6.52
AOLT组	1380.87±72.79[b]	2274.90±114.63[b]	304.03±27.67[b]	110.96±18.75[b]
L组	853.43±39.10[bd]	585.87±52.56[bd]	153.67±4.41[d]	76.30±17.88[c]
H组	1106.20±15.07[bd]	1421.20±236.15[bc]	223.19±36.38[bd]	83.29±12.68[ac]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* S组; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* AOLT组. S组: 假手术组; AOLT组: 自体原位肝移植组; L组: AOLT+FK506低剂量处理组; H组: AOLT+FK506高剂量处理组. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; IL-6: 白介素-6; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; FK506: 他克莫司.

创新盘点

本文通过建立经门静脉灌注的自体原位肝移植(autologous orthotopic liver transplantation, AOLT)模型模拟肝移植过程中的IR, 发现FK506预处理对肝脏IR损伤的保护作用与HMGB1的释放减少有关.

分布, 则两两间比较采用*t*检验; 若呈偏态分布, 则采用秩和检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同处理组大鼠血清ALT、AST水平变化 比较不同处理组大鼠血清ALT、AST水平的变化, 结果表明S组大鼠血清ALT和AST水平分别在52.23 IU/L±5.72 IU/L和200.53 IU/L±20.25 IU/L之间. 与S组相比, AOLT组、L组和H组的ALT和AST水平均显著升高, 其中, AOLT组(ALT: 1380.87 IU/L±72.79 IU/L, AST: 2274.90 IU/L±114.63 IU/L)最高; L组和H组大鼠血清ALT和AST水平均显著低于AOLT组, 差异有统计学意义; 而L组和H组之间, 差异并无统计学意义(表1).

2.2 不同处理组大鼠血清TNF-α、IL-6水平变化 对4组不同处理的大鼠血清中炎症因子TNF-α、IL-6进行分析, 结果表明, TNF-α、IL-6含量在S组最低, 其他各个实验组均显示出明显增高的TNF-α、IL-6水平, 而AOLT组含量最高; L组和H组大鼠在FK506预处理后血清中TNF-α、IL-6 2种炎症因子的水平较AOLT组均显著降低, 而L组和H组之间相比, 差异无统计学意义(表1).

2.3 不同处理组大鼠肝组织形态学变化 光镜下, S组肝组织结构清晰, 细胞形态基本正常, 无明显淤血(图1A). AOLT组表现为肝血窦淤血、肝细胞片状坏死且炎症细胞明显浸润(图1B); 而L组和H组与AOLT组相比, 肝血窦淤血、肝细胞坏死及炎症细胞浸润程度明显减轻(图1C, D).

2.4 不同处理组大鼠肝组织中HMGB1变化 免疫组织化学染色结果表明, 在S组中, HMGB1蛋白主要定位于细胞核内, 细胞质中几乎没有(图2A); 在AOLT组中, HMGB1蛋白在细胞核内的表达降低, 而在细胞质内的表达明显增强(图2B), 这表明经IR处理, 部分肝细胞核内的HMGB1蛋白可能释放到细胞质中; 在L组和H组中, HMGB1蛋白在细胞质中部分表达, 但较AOLT组显著减弱(图2C, D). 对不同处理的SD大鼠肝细胞质内HMGB1表达的阳性细胞进行定量分析, 结果以mean±SD表示, AOLT组、L组和H组与S组相比, 有显著差异; L组和H组与AOLT组比较, 有显著差异(图3).

2.5 不同处理组大鼠肝脏中HMGB1 mRNA表达变化 肝脏移植术后6 h, 对4组不同处理的肝组织中HMGB1的mRNA水平进行定量分析, 结果显示: 与S组相比, AOLT组、L组和H组的HMGB1 mRNA表达明显升高, 尤其AOLT组(*P*<0.01, 图4); FK506预处理组(L组和H组)的HMGB1 mRNA水平较AOLT组均显著降低(*P*<0.01, 图4); L组与H组之间并无明显差异.

2.6 不同处理组大鼠肝脏中HMGB1蛋白表达变化 Western blot检测不同处理组大鼠肝脏中HMGB1蛋白表达水平. 结果表明, S组肝组织中显示最低的HMGB1表达水平, AOLT组中HMGB1蛋白表达最高(*P*<0.01, 图5B). L组与H组HMGB1蛋白水平均显著低于AOLT组, 而L组与H组之间, 没有明显差异(图5).

3 讨论

肝移植是当前解决肝脏晚期病变、肝外伤、肝衰竭等急重症肝脏疾病的唯一有效方法. 临床上, 移植肝需要经历热缺血、冷灌注、低温保存、复温、再灌注等多个环节, 而每一环节都可能对移植肝造成不同程度的损伤[19]. 其中, 肝脏的IR损伤是导致移植肝损害的重要环节, 但目前其具体机制仍未完全阐明. 另外, 由于

应用要点
FK506是临床常用的免疫抑制剂, 本实验表明了FK506预处理减轻肝脏IR损伤的作用与HMGB1的表达有关, 对临床诊断IR损伤程度具有一定的参考价值, 并有助于临床对FK506治疗剂量的调整.

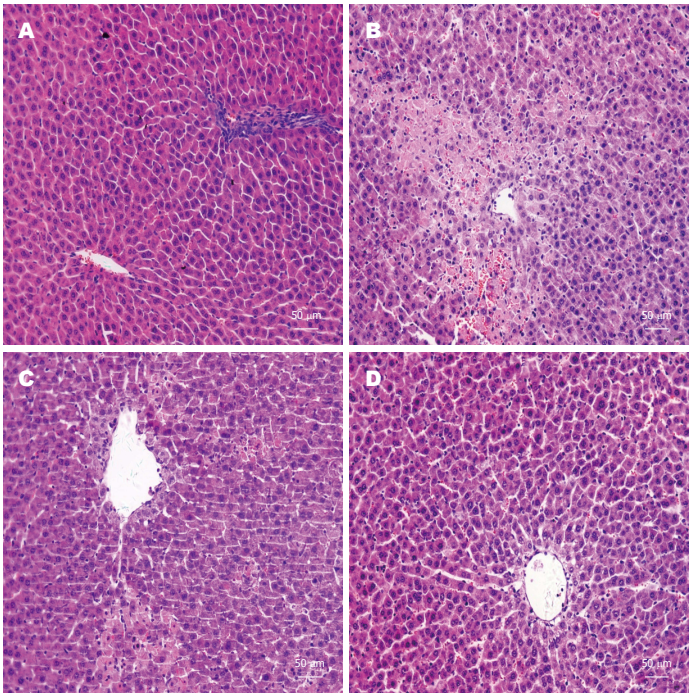


图 1　4组大鼠肝脏镜下病理变化(HE×200). A: 假手术组(S组); B: AOLT组; C: AOLT+FK506低剂量处理组(L组); D: AOLT+FK506高剂量处理组(H组). S组肝组织结构清晰, 细胞形态基本正常, 无明显淤血; AOLT组肝血窦淤血、肝细胞呈片状坏死且炎症细胞浸润明显; L组和H组肝细胞损伤明显减轻. AOLT: 自体原位肝移植; FK506: 他克莫司.

器官短缺, 使得边缘器官移植被不断接受. 然而, 研究指出边缘供体会增加肝移植术后急性IR损伤的风险[20], 降低移植物存活率[21]. 因此, 深入研究如何防治供体IR带来的损伤, 降低移植风险, 将对临床实践产生深远意义.

肝脏IR损伤涉及乏氧代谢、氧自由基的产生以及炎症反应等多种病理生理变化, 机制十分复杂. 但目前学者认为, 肝脏IR损伤的核心仍然是炎症反应[22]. 多种细胞因子被证实参与了肝脏IR损伤, 其中HMGB1在肝脏IR损伤中的作用引起广泛关注. HMGB1是一种存在于真核生物细胞核内的具有高迁移能力的非组DNA结合蛋白, 包括A、B、C 3个结构域. 生理情况下, HMGB1存在于细胞质和细胞核内, 处于动态平衡中. 由于HMGB1的入核是主动机制, 因此其主要位于细胞核内[23], 并维持在较低的基础水平[24]. 细胞核内的HMGB1跟DNA结合, 通过与多种因子相互作用, 参与靶基因的转录、翻译等生命活动[25,26]. 最近, 研究发现HMGB1在IR时表达增加并被动释放至胞外, 介导炎症反应引起相应组织、器官损伤, 即当细胞受损或坏死时, HMGB1便从核内转移至胞外, 引起炎症细胞分泌促炎细胞因子, 后者进而促进HMGB1的分泌, 由此形成正反馈[7,27], 进而介导肝细胞损害的发生. HMGB1的相关受体-Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在多种细胞内表达[28]. 研究发现, TLR4在大鼠肝移植后的枯否细胞内表达上调; 在敲除*TLR4*基因的小鼠模型中, 肝脏IR损伤程度明显减弱[29]. 并且, 在敲除HMGB1第106位氨基酸基因的模型中, 发现其与TLR4的结合受到抑制, 导致下游细胞因子的释放减少[30]. 这些研究表明HMGB1/TLR4信号通路可能参与了肝脏IR损伤. 然而, 有报道[31]指出, FK506能够降低移植物IR损伤后TLR4的含量, 减轻缺血器官的损伤. FK506是一种新型免疫抑制剂, 通过多种机制减轻或防止肝脏IR损伤. 但是关于FK506预处理对肝脏IR损伤的具体作用, 及其与HMGB1蛋白的关系目前尚无报道. 因此本研究构建了FK506预处理的大鼠模型, 以探讨FK506预处理对肝脏IR损伤的影响, 及其与炎症介质HMGB1的关系, 以期为临床治疗提供新的思路.

本研究首先检测了4组不同处理的大鼠血清ALT、AST水平. 结果显示, FK506预处理组(L组和H组)大鼠血清中ALT、AST含量明显低于AOLT组, 表明FK506预处理对移植肝脏具有保护作用. 炎症因子TNF-α、IL-6在

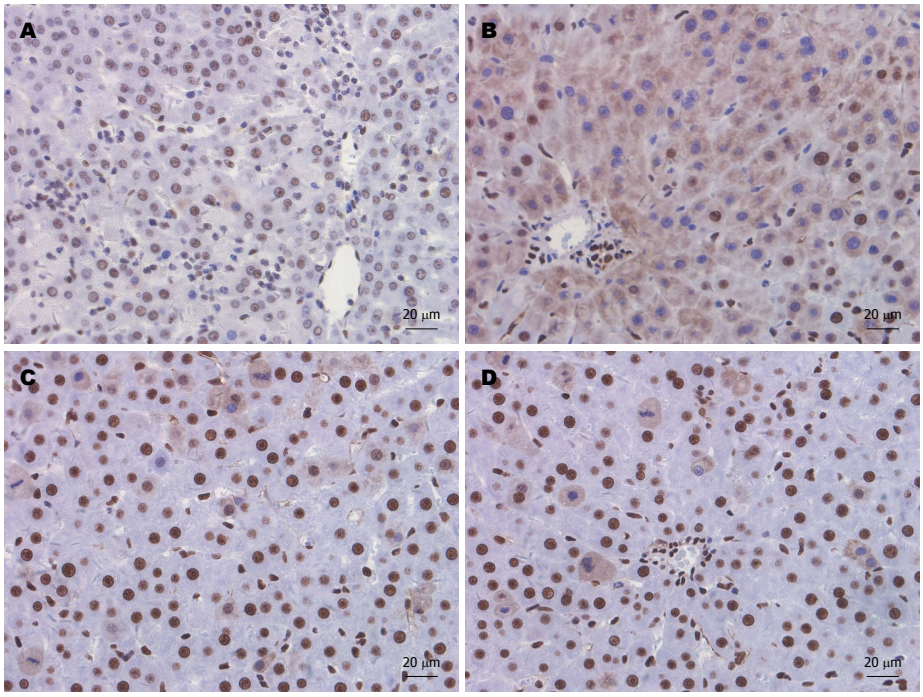


图 2　4组大鼠肝脏HMGB1蛋白变化(×400). A: 假手术组(S组); B: AOLT组; C: AOLT+FK506低剂量处理组(L组); D: AOLT+FK506高剂量处理组(H组). S组中HMGB1蛋白主要集中在细胞核内, 细胞质内几乎无表达; AOLT组中HMGB1蛋白主要在细胞质中表达, 胞核中少量表达; L组和H组中, HMGB1蛋白在细胞质内少量表达, 但胞质内表达的阳性细胞数少于AOLT组, 多于S组. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; AOLT: 自体原位肝移植; FK506: 他克莫司.

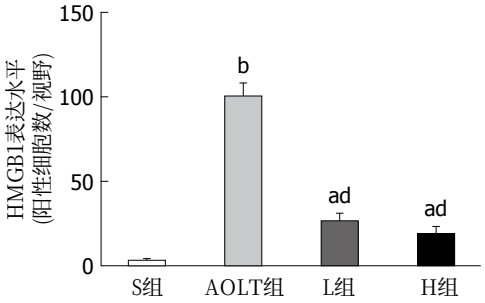


图 3　肝细胞质内HMGB1阳性细胞定量分析结果(mean±SD). $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* S组; $^{d}P<0.01$ *vs* AOLT组. S组: 假手术组; AOLT组: 自体原位肝移植组; L组: AOLT+FK506低剂量处理组; H组: AOLT+FK506高剂量处理组. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1.

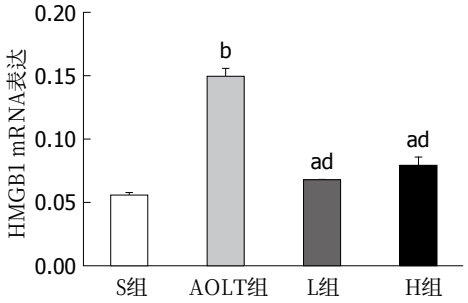


图 4　4组大鼠肝脏HMGB1 mRNA变化(mean±SD). $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* S组; $^{d}P<0.01$ *vs* AOLT组. S组: 假手术组; AOLT组: 自体原位肝移植组; L组: AOLT+FK506低剂量处理组; H组: AOLT+FK506高剂量处理组. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1.

肝脏受到损伤时表达增加, 而FK506预处理后TNF-α、IL-6含量明显降低, 并且肝细胞坏死和炎症细胞浸润程度较FK506未处理组(AOLT组)明显减轻, 说明FK506通过抑制炎症因子的释放减轻了肝脏IR引起的肝细胞损伤.

接下来, 利用免疫组织化学技术对不同处理的肝组织切片中HMGB1蛋白表达进行分析比较, 结果显示, AOLT组中IR诱导肝细胞核内HMGB1转位到细胞质, 加重肝细胞损伤; 经FK506预处理(L组和H组)后, HMGB1释放到胞质中的细胞数明显减少, 肝细胞损伤明显减轻. 随后, 采用RT-qPCR和Western blot技术检测4组不同处理的大鼠肝组织中HMGB1 mRNA和蛋白表达水平. 结果表明, FK506预处理组(L组和H组), HMGB1 mRNA和蛋白表达较AOLT组均显著降低, 说明FK506预处理对HMGB1的表达有明显的抑制作用. 上述结果表明, FK506预处理可通过降低移植肝脏再灌注后HMGB1的表达减轻肝细胞损伤, 从而对肝脏IR损伤发挥保护作用. 这一保护作用可能与FK506降低TLR4水平, 阻碍HMGB1与TLR4结合, 继而抑制HMGB1的表达有关, 但具体机制仍需进一

名词解释

高迁移率族蛋白B1(HMGB1): 一种存在于真核生物细胞核内的具有高迁移能力的非组DNA结合蛋白, 在IR时表达增加并被释放至胞外, 介导炎症反应引起相应组织、器官损伤.

同行评价

本文通过建立大鼠AOLT模型, 观察FK506不同剂量对模型建立过程中肝脏IR损伤的防治作用及其对HMGB1表达的影响, 具有一定的临床应用指导意义, 并有助于进一步研究HMGB1在肝移植术后的免疫调节作用.

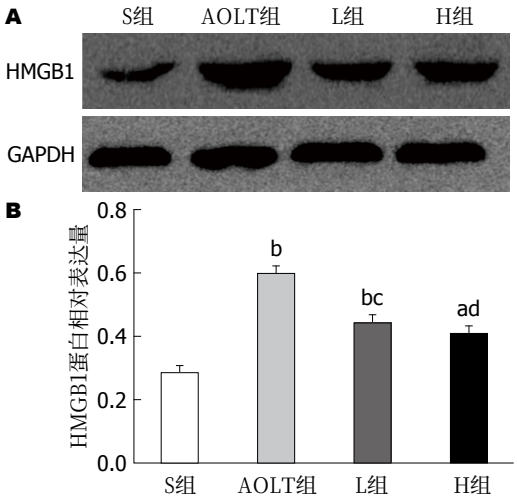


图 5 4组大鼠肝脏HMGB1蛋白表达水平(mean±SD). A: HMGB1蛋白表达; B: HMGB1蛋白相对表达量(灰度值). [a]$P<0.05$, [b]$P<0.01$ *vs* S组; [c]$P<0.05$, [d]$P<0.01$ *vs* AOLT组. S组: 假手术组; AOLT组: 自体原位肝移植组; L组: AOLT+FK506低剂量处理组; H组: AOLT+FK506高剂量处理组. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶.

步探讨. 另外, 分别对FK506低剂量处理组(L组)和FK506高剂量处理组(H组)的上述实验结果进行分析显示, L组和H组之间的差异并无统计学意义, 这说明FK506对移植肝脏的保护作用不存在剂量依赖性.

总之, 本研究通过建立AOLT模型来模拟肝移植过程中的IR损伤, 探讨FK506预处理对肝脏的保护作用. 结果表明FK506预处理对肝脏IR损伤具有保护作用, 该作用与减轻HMGB1介导的炎症反应有关. 但是, FK506通过抑制HMGB1的表达、减轻缺血及再灌注带来的肝损伤的具体机制仍需进一步的研究.

4 参考文献

1 Papadopoulos D, Siempis T, Theodorakou E, Tsoulfas G. Hepatic ischemia and reperfusion injury and trauma: current concepts. *Arch Trauma Res* 2013; 2: 63-70 [PMID: 24396796 DOI: 10.5812/atr.12501]

2 Tashiro H, Kuroda S, Mikuriya Y, Ohdan H. Ischemia-reperfusion injury in patients with fatty liver and the clinical impact of steatotic liver on hepatic surgery. *Surg Today* 2014; 44: 1611-1625 [PMID: 24078000 DOI: 10.1007/s00595-013-0736-9]

3 Gehrau RC, Mas VR, Dumur CI, Ladie DE, Suh JL, Luebbert S, Maluf DG. Regulation of molecular pathways in ischemia-reperfusion injury after liver transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 926-934 [PMID: 23985720 DOI: 10.1097/TP.0b013e3182a20398]

4 Elias-Miró M, Jiménez-Castro MB, Rodés J, Peralta C. Current knowledge on oxidative stress in hepatic ischemia/reperfusion. *Free Radic Res* 2013; 47: 555-568 [PMID: 23738581 DOI: 10.3109/10715762.2013.811721]

5 Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation--from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 79-89 [PMID: 23229329 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.225]

6 Ogiku M, Kono H, Hara M, Tsuchiya M, Fujii H. Glycyrrhizin prevents liver injury by inhibition of high-mobility group box 1 production by Kupffer cells after ischemia-reperfusion in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339: 93-98 [PMID: 21737537 DOI: 10.1124/jpet.111.182592]

7 Tsung A, Sahai R, Tanaka H, Nakao A, Fink MP, Lotze MT, Yang H, Li J, Tracey KJ, Geller DA, Billiar TR. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J Exp Med* 2005; 201: 1135-1143 [PMID: 15795240 DOI: 10.1084/jem.20042614]

8 Klune JR, Dhupar R, Cardinal J, Billiar TR, Tsung A. HMGB1: endogenous danger signaling. *Mol Med* 2008; 14: 476-484 [PMID: 18431461 DOI: 10.2119/2008-00034.Klune]

9 Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992; 357: 695-697 [PMID: 1377362 DOI: 10.1038/357695a0]

10 Suzuki S, Toledo-Pereyra LH, Rodriguez FJ, Cejalvo D. Neutrophil infiltration as an important factor in liver ischemia and reperfusion injury. Modulating effects of FK506 and cyclosporine. *Transplantation* 1993; 55: 1265-1272 [PMID: 7685932 DOI: 10.1097/00007890-199306000-00011]

11 St Peter SD, Moss AA, Mulligan DC. Effects of tacrolimus on ischemia-reperfusion injury. *Liver Transpl* 2003; 9: 105-116 [PMID: 12548502 DOI: 10.1053/jlts.2003.50020]

12 Pratschke S, Bilzer M, Grützner U, Angele M, Tufman A, Jauch KW, Schauer RJ. Tacrolimus preconditioning of rat liver allografts impacts glutathione homeostasis and early reperfusion injury. *J Surg Res* 2012; 176: 309-316 [PMID: 21962731 DOI: 10.1016/j.jss.2011.07.045]

13 Jin C, Zhang PJ, Wu XM, Zhou B, Li Y, Liu XY, Feng M, Tao LD. Impact of hypoxic preconditioning on apoptosis and its possible mechanism in orthotopic liver autotransplantation in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 40-45 [PMID: 19208513]

14 熊力, 王玉柱, 叶启发, 明英姿, 文宇. 大鼠自体原位肝移植灌注模型的技术改良. 中国普通外科杂志 2008; 17: 716-717

15 金成, 张培建, 冯敏, 刘新颜, 周斌, 李勇. 经门静脉灌注法大鼠自体原位肝移植模型的建立. 中国普外基础与临床杂志 2009; 16: 184-186

16 罗刚健, 赵伟成, 朱国松, 池信锦, 黑子清. 大鼠自体肝移植模型的改良-附216例分析. 实用医学杂志 2012; 28: 1605-1607

17 Tamura A, Li XK, Funeshima N, Enosawa S, Amemiya H, Kitajima M, Suzuki S. Immunosuppressive therapy using FTY720 combined with tacrolimus in rat liver transplantation. *Surgery* 2000; 127: 47-54 [PMID: 10660758 DOI: 10.1067/msy.2000.100884]

18 Crenesse D, Laurens M, Heurteaux C, Cursio R, Saint-Paul MC, Schmid-Alliana A, Gugenheim J.

Rat liver ischemia-reperfusion-induced apoptosis and necrosis are decreased by FK506 pretreatment. *Eur J Pharmacol* 2003; 473: 177-184 [PMID: 12892836 DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01977-0]
19 Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 1992; 53: 957-978 [PMID: 1585489 DOI: 10.1097/00007890-199205000-00001]
20 Angele MK, Rentsch M, Hartl WH, Wittmann B, Graeb C, Jauch KW, Loehe F. Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation. *Am J Surg* 2008; 195: 214-220 [PMID: 18154767 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.02.023]
21 McCormack L, Dutkowski P, El-Badry AM, Clavien PA. Liver transplantation using fatty livers: always feasible? *J Hepatol* 2011; 54: 1055-1062 [PMID: 21145846 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.004]
22 Tomiyama K, Ikeda A, Ueki S, Nakao A, Stolz DB, Koike Y, Afrazi A, Gandhi C, Tokita D, Geller DA, Murase N. Inhibition of Kupffer cell-mediated early proinflammatory response with carbon monoxide in transplant-induced hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Hepatology* 2008; 48: 1608-1620 [PMID: 18972563 DOI: 10.1002/hep.22482]
23 李晓璟, 叶啟发, 王彦峰, 李玲, 刘倩雯. 高迁移率族蛋白B1: 肝脏缺血再灌注损伤中的重要靶点. 中华医学杂志 2014; 94: 793-796
24 Li J, Kokkola R, Tabibzadeh S, Yang R, Ochani M, Qiang X, Harris HE, Czura CJ, Wang H, Ulloa L, Wang H, Warren HS, Moldawer LL, Fink MP, Andersson U, Tracey KJ, Yang H. Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box 1. *Mol Med* 2003; 9: 37-45 [PMID: 12765338]
25 尹朝奇, 罗成群, 周建大, 贺全勇, 朱颉, 李萍, 陈铁夫, 彭浩, 徐阳成. HSF-1抑制HMGB1所致炎症反应的作用及机制. 中国普通外科杂志 2014; 23: 1207-1212
26 唐道林, 康睿, 肖献忠. 晚期炎症介质HMGB1的病理生理作用. 中国病理生理杂志 2005; 21: 1426-1430
27 Liu A, Jin H, Dirsch O, Deng M, Huang H, Bröcker-Preuss M, Dahmen U. Release of danger signals during ischemic storage of the liver: a potential marker of organ damage? *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 436145 [PMID: 21197406 DOI: 10.1155/2010/436145]
28 Tsung A, Hoffman RA, Izuishi K, Critchlow ND, Nakao A, Chan MH, Lotze MT, Geller DA, Billiar TR. Hepatic ischemia/reperfusion injury involves functional TLR4 signaling in nonparenchymal cells. *J Immunol* 2005; 175: 7661-7668 [PMID: 16301676 DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7661]
29 Vardanian AJ, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Molecular mediators of liver ischemia and reperfusion injury: a brief review. *Mol Med* 2008; 14: 337-345 [PMID: 18292799 DOI: 10.2119/2007-00134.Vardanian]
30 Yang H, Hreggvidsdottir HS, Palmblad K, Wang H, Ochani M, Li J, Lu B, Chavan S, Rosas-Ballina M, Al-Abed Y, Akira S, Bierhaus A, Erlandsson-Harris H, Andersson U, Tracey KJ. A critical cysteine is required for HMGB1 binding to Toll-like receptor 4 and activation of macrophage cytokine release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11942-11947 [PMID: 20547845 DOI: 10.1073/pnas.1003893107]
31 Kilinc S, Tan S, Kolatan EH, Ruscuklu D, Satici E, Kemiksiz M, Dalkilic L, Erdogdu UE, Karaca C. The effects of preoperative immunosuppressive therapy on ischemia and reperfusion (I/R) injury in healthy rats. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 389-393 [PMID: 24014133 DOI: 10.1007/s11255-013-0548-2]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.334

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 334-339
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

二甲双胍对胰腺癌细胞转移相关基因S100A4和MMP-9 mRNA表达的影响

王 璇, 张玉彪, 刘江伟, 李 鹏

背景资料
胰腺癌是极具侵袭潜能的恶性肿瘤, 早期可发生淋巴转移和远处转移, 胰腺癌已成为全球第4大死因, 由于诊断困难、预后差、发生率高成为了一个世界性的健康问题. 二甲双胍是治疗二型糖尿的一线药物, 近年来发现其具有明显的抗肿瘤作用, 从而成为研究的热点.

王璇, 新疆军区总医院干部病房老年病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

张玉彪, 解放军69220部队医院, 新疆维吾尔自治区库车县 842000

刘江伟, 李鹏, 新疆军区总医院肝胆外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

王璇, 副主任医师, 主要从事消化疾病的诊治工作.

基金项目: 新疆自然科学基金资助项目, No. 2013211A073.

作者贡献分布: 王璇与刘江伟对此文所作贡献均等; 此课题由刘江伟与王璇设计; 研究过程由王璇、张玉彪及李鹏操作完成; 研究所用试剂由刘江伟提供; 数据分析由李鹏完成; 本论文写作由王璇与刘江伟完成.

通讯作者: 刘江伟, 主任医师, 博士生导师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市友好北路359号, 新疆军区总医院肝胆外科. ljw273273@163.com

收稿日期: 2016-10-29
修回日期: 2016-11-27
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-02-08

Expression of metastasis related genes S100A4 and MMP-9 in pancreatic cancer cells treated with metformin

Xuan Wang, Yu-Biao Zhang, Jiang-Wei Liu, Peng Li

同行评议者
杜奕奇, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院; 王雅棣, 教授, 主任医师, 北京军区总医院放疗科

Xuan Wang, Department of Gerontology, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yu-Biao Zhang, Hospital of No. 69220 Army, PLA, Kuche 842000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Jiang-Wei Liu, Peng Li, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Xinjiang Natural Science Foundation, No. 2013211A073.

Correspondence to: Jiang-Wei Liu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Xinjiang Military Region, 359 Youhao North Road, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ljw273273@163.com

Received: 2016-10-29
Revised: 2016-11-27
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-02-08

Abstract

AIM

To investigate the expression of metastasis related genes S100A4 and matrix metalloproteinase (MMP)-9 in pancreatic cancer cell lines BxPC-3 and AsPC-1 treated with metformin.

METHODS

Cells were incubated with metformin at different concentrations for 24, 48, or 72 h. Then, cell viability was measured by MTT assay, and IC_{50} values were calculated. The two cell lines were then treated with metformin at IC_{50} concentrations for 48 h, and RT-PCR was used to detect the expression of S100A4 and MMP-9 mRNAs.

RESULTS

Cell viability was apparently inhibited by metformin in both cell lines, and the inhibitory effect showed a time- and dose-dependent manner. The IC_{50} values for BxPC-3 cells at

24, 48, and 72 h were 12.13 mmol/L, 10.43 mmol/L, and 9.55 mmol/L, respectively, and the corresponding values for AsPC-1 cells were 23.45 mmol/L, 15.44 mmol/L, and 11.30 mmol/L. After treatment with metformin for 48 h, the expression of S100A4 and MMP-9 mRNAs in the two cell lines was significantly decreased compared with control cells ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Metformin inhibits pancreatic cancer cell growth in a time- and dose-dependent manner. Metformin may exert anti-metastasis effects by decreasing the expression of S100A4 and MMP-9 in pancreatic cancer cell lines.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metformin; Pancreatic cancer; S100A4; MMP-9

Wang X, Zhang YB, Liu JW, Li P. Expression of metastasis related genes S100A4 and MMP-9 in pancreatic cancer cells treated with metformin. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 334-339 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/334.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.334

摘要

目的

研究二甲双胍对人胰腺癌细胞系BxPC-3、AsPC-1的侵袭和转移相关基因S100A4和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 mRNA表达的影响.

方法

体外培养胰腺癌BxPC-3、AsPC-1细胞, 用不同浓度二甲双胍与细胞培养液孵育后, 利用四甲基偶氮唑盐法测定细胞活性, 计算IC_{50}值后, 应用IC_{50}浓度二甲双胍作用于胰腺癌细胞48 h, 应用RT-PCR测定S100A4和MMP-9 mRNA表达的变化.

结果

二甲双胍对2种细胞生长呈时间和剂量依赖性抑制; 二甲双胍处理后2种细胞在24、48、72 h的IC_{50}值: BxPC-3细胞分别为12.13、10.43、9.55 mmol/L; AsPC-1的细胞分别为23.45、15.44、11.30 mmol/L. IC_{50}浓度的二甲双胍作用48 h, BxPC-3、AsPC-1细胞S100A4和MMP-9 mRNA均较对照组明显下降($P<0.01$).

结论

二甲双胍可抑制胰腺癌细胞生长呈时间和剂量依赖性, 二甲双胍可能通过抑制转移相关基因S100A4和MMP-9的表达来抑制胰腺癌的侵袭和转移.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 二甲双胍; 胰腺癌; S100A4; 基质金属蛋白酶-9

核心提要: 本研究探讨二甲双胍抑制胰腺癌细胞的侵袭和转移是否通过抑制转移相关基因S100A4和MMP-9来实现.

王璇, 张玉彪, 刘江伟, 李鹏. 二甲双胍对胰腺癌细胞转移相关基因S100A4和MMP-9 mRNA表达的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 334-339 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/334.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.334

0 引言

胰腺癌是极具侵袭潜能的恶性肿瘤, 早期可发生淋巴转移和远处转移, 即使早期行根治性切除其5年生存率仅24%, 不能行根治性切除的胰腺癌5年生存率低于2%. 胰腺癌患者中位生存时间<6 mo, 在西方国家, 肿瘤引起的死亡中, 胰腺癌继肺癌、大肠癌、乳腺癌之后居第4位[1-3], 胰腺癌预后较差的主要原因除了胰腺癌固有的对放疗、化疗的不敏感性, 还可能与其易侵袭、转移的自然特性有关, 因此如何抑制胰腺癌侵袭和转移可能是提高胰腺癌治疗效果的重要战略.

二甲双胍为一种胰岛素增敏剂被广泛用于II型糖尿病的一线治疗, 近年来发现二甲双胍可明显降低乳腺癌, 前列腺癌, 胰腺癌, 肝细胞癌等的发生率, 并与抑制肿瘤的增殖、侵袭、转移和促进肿瘤细胞凋亡关系密切[3-7]. S100A4是S100家族的成员, 因其主要参与肿瘤的侵袭和转移为特征, 故又名转移素[8,9], S100A4在乳腺癌, 尤其是消化系肿瘤包括结肠癌、胃癌、食管癌和胰腺癌中高表达, 其高表达与肿瘤的转移和预后不良密切相关[10-15]. 基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)与肿瘤的生长密切相关并被认为是肿瘤侵袭、转移和血管生成的重要候选基因[16],

研发前沿
二甲双胍抑制肿瘤的增殖、侵袭和转移是近年研究的热点, 但其在抑制胰腺癌侵袭转移的机制尚未完全阐明.

相关报道
Donadon等研究发现, 二甲双胍可明显降低乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、肝细胞癌等的发生率, 并与抑制肿瘤的增殖、侵袭、转移和促进肿瘤细胞凋亡关系密切.

创新盘点
本研究首次发现二甲双胍可明显降低胰腺癌细胞转移相关基因S100A4和MMP-9表达.

其家族成员MMP-9是一个与肿瘤侵袭、转移和在血管生成过程中降解细胞外基质和基底膜的重要蛋白酶[17], 胰腺癌中淋巴结转移以局部高表达的MMP-9为特征[16].

二甲双胍抑制肿瘤的增殖、侵袭和转移是近年研究的热点, 但其在抑制胰腺癌侵袭转移的机制尚未完全阐明, 本研究探讨其侵袭和转移是否通过抑制转移相关基因S100A4和MMP-9来实现.

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺癌细胞株BxPC-3、AsPC-1由新疆军区总医院动物实验科保存. 二甲双胍购自Sigma公司; 胎牛血清和高糖DMEM培养基购自Gibco公司; 二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)和四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)购自Amersco; TRIzol及琼脂糖购自Invitrogen; RT-PCR试剂盒、Marker购自TaKaRa; β-actin、S100A4和MMP-9引物由上海生工合成; 所用仪器包括酶标仪、C1000核酸扩增仪、电泳槽为Bio-Rad公司产品.

1.2 方法

1.2.1 细胞系和细胞培养: BxPC-3、AsPC-1在37 ℃、50 mL/L CO_2、95%湿度培养箱中培养. 培养液为含10%胎牛血清和双抗(100 U/mL链霉素和100 U/mL青霉素)的DMEM高糖培养基. 当细胞融合90%时, 用0.25%胰酶消化传代, 取对数生长期的细胞进行实验.

1.2.2 二甲双胍药液配置: 二甲双胍用高糖DMEM稀释为5、10、15、20、30 mmol/L不同浓度, 针式过滤后, 4 ℃保存.

1.2.3 MTT法检测药物对细胞抑制率: 消化收集对数生长期的BxPC-3、AsPC-1细胞进行计数, 调整细胞浓度2.5×10^4个/mL接种于96孔板中(5×10^3/孔). 贴壁24 h后, 分别加入含有不同浓度(5、10、15、20、30 mmol/L)二甲双胍孵育24、48、72 h, 分别加入MTT, 37 ℃孵育4 h, 弃去液体, 加入DMSO 150 μL, 震荡混匀, 在酶标仪490 nm波长处检测各孔吸光度(A)值, 抑制率 = (1-$A_{实验组}$/$A_{对照组}$)×100%, 同样实验重复3次, 取50%抑制率的药物浓度进行干预实验.

1.2.4 RT-PCR法检测S100A4、MMP-9的mRNA表达: 细胞接种于6孔板中, 贴壁后分别用二甲双胍IC_{50}浓度孵育48 h. 收获细胞1×10^6, TRIzol法提取RNA后反转录为cDNA, 反转录体系为: 5×PrimeScript Buffer 5 μL, PrimeScript Enzyme Mix Ⅰ 1.25 μL, Oligo dT primer 1.25 μL, Random 6 mers 5 μL, RNA 500/检测浓度, dd H_2O(免酶)补齐至25 μL. PCR反应体系: TaKaRa Ex Taq 0.125 μL, 10×Ex Taq Buffer 2.5 μL, $Mgcl_2$ 0.5, d NTP MIX, 2 μL, cDNA 1 μL, Primer forward 1 μL, Primer reverse 1 Primer reverse, 加H_2O补齐至25 μL. S100A4引物(上游: 5'-ATCCCGTGCCCTCTGGAGAA-3'; 下游: 5'-TCATTTCTTCCTGGGCTGCT-3'), MMP-9引物(上游5'-CAACATCACCTATTGGATCC-3'; 下游: 5'-CTGTAGAGTCTCTCGCT-3'); β-actin为内参(上游: 5'-GGACTTCGAGCAGGAGATGG-3'; 下游: 5'-GCACCGTGTTGGCGTAGAGG-3'). PCR产物扩增条件为: 94 ℃, 5 min; 94 ℃ 30 s; 60.5 ℃, 30 s; 72 ℃ 1 min, 35个循环, 72 ℃, 5 min, S100A4扩增产物320 bp; MMP-9扩增产物400 bp, β-actin产物233 bp. 电泳后凝胶成像仪紫外成像, Quantity One软件行灰度扫描.

统计学处理 数据采用SPSS23.0软件分析. 计量资料以mean±SD表示, 多个样本比较采用单因素方差分析, 两样本均数采用t检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 二甲双胍对胰腺癌BxPC-3、AsPC-1细胞增殖的影响 随着药物浓度升高和时间延长, 2种细胞活性均明显下降, 二甲双胍干预24、48、72 h的IC_{50}值: BxPC-3细胞系分别为12.13 mmol/L±1.56 mmol/L、10.43 mmol/L±1.02 mmol/L、9.55 mmol/L±0.67 mmol/L; AsPC-1的细胞系分别为分别为23.45 mmol/L±1.35 mmol/L、15.44 mmol/L±0.76 mmol/L、11.30 mmol/L±0.94 mmol/L(图1).

2.2 RT-PCR检测S100A4、MMP-9 mRNA表达变化 分别用接近IC_{50}浓度的二甲双胍浓度10 mmol/L和15 mmol/L作用于BxPC-3、AsPC-1细胞, S100A4 mRNA和MMP-9 mRNA的表达均较对照组明显下降(图2), S100A4 mRNA相对灰度值: BxPC-3细胞的对照组0.683±0.025, 二甲双胍组0.362±0.054(P<0.01); AsPC-1细胞的对照组0.621±0.021, 二甲双胍组0.397±

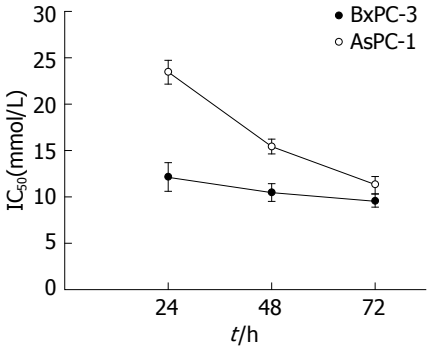


图 1　二甲双胍干预后人胰腺癌BxPC-3、AsPC-1细胞IC_{50}值.

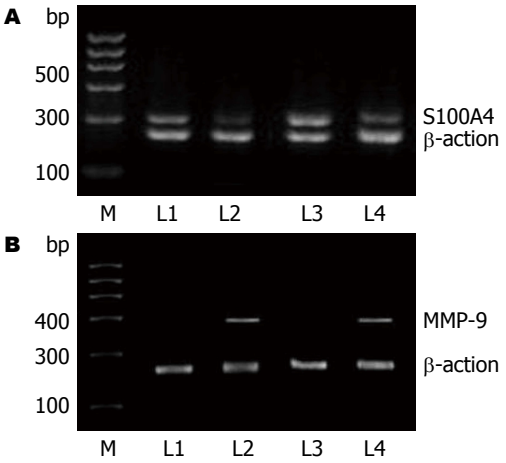


图 2　二甲双胍对BxPC-3、AsPC-1细胞S100A4 mRNA和MMP-9 mRNA表达的影响. A: S100A4 mRNA(M: Marker; L1: BxPC-3正常对照组; L2: BxPC-3二甲双胍实验组; L3: AsPC-1正常对照组; L4: AsPC-1二甲双胍干预组); B: MMP-9 mRNA(M: Marker; L1: BxPC-3二甲双胍实验组; L2: BxPC-3正常对照组; L3: AsPC-1二甲双胍实验组; L4: AsPC-1正常对照组). MMP-9: 基质金属蛋白酶-9.

0.049(P<0.01). MMP-9 mRNA相对灰度值: BxPC-3细胞的二甲双胍组0.038±0.017, 对照组0.673±0.029(P<0.01); AsPC-1细胞的二甲双胍组0.041±0.025, 对照组0.636±0.031(P<0.01, 图3).

3 讨论

二甲双胍是治疗二型糖尿的一线药物, 近年来发现其具有明显的抗肿瘤作用, 从而成为研究的热点[18]. 先前研究[19]表明二甲双胍对包括胰腺癌在内的多种肿瘤发挥作用, 一些应用裸鼠的体内体外实验[20-22]表明, 二甲双胍通过抑制肿瘤细胞增殖、迁徙、浸润和促进肿瘤细胞凋亡来抑制肿瘤生长. 高侵袭、易复发和转移是胰腺癌的重要特征之一, 如何抑制肿瘤的生

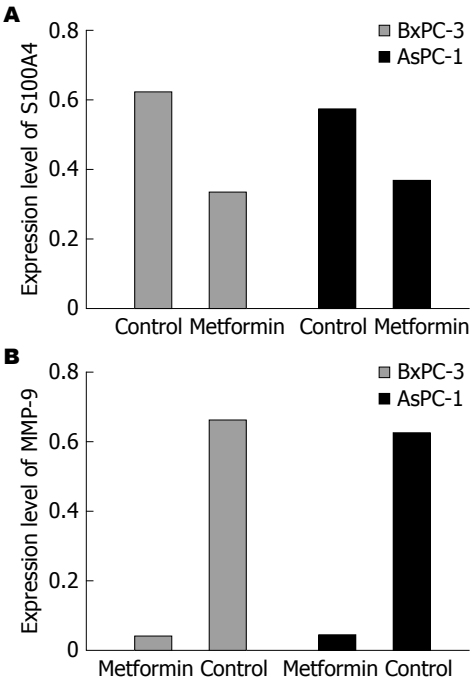


图 3　BxPC-3、AsPC-1细胞S100A4 mRNA和MMP-9 mRNA灰度值比较. A: S100A4 mRNA; B: MMP-9 mRNA. MMP-9: 基质金属蛋白酶-9.

长、减少其侵袭和转移可能是肿瘤治疗的重要方向, 最新研究表明二甲双胍能够减少乳腺癌术后转移例数[23]、减少分化型甲状腺癌颈部淋巴结的转移复发率[24]、减少前列腺癌复发风险[25], 能够阻止非小细胞肺癌由细胞转化生长因子-β诱导的上皮向间质细胞转化, 从而抑制肿瘤的转移[26], 二甲双胍还以可通过上调E-钙黏蛋白来抑制黑色素瘤B16F10细胞的运动、迁徙和侵袭[27].

我们选择BxPC-3和AsPC-1细胞用于本研究, BxPC-3来源于人胰体部腺癌, 是一种中-低分化腺癌, 可在肿瘤周围出现淋巴细胞浸润[28]; AsPC-1细胞来源于胰头腺癌患者的腹水, 分化程度为高-低分化腺癌, 可出现局部淋巴细胞浸润[29]. 本研究发现, 二甲双胍可明显降低胰腺癌BxPC-3、AsPC-1细胞S100A4和MMP-9 mRNA的表达, 由此可以推测二甲双胍可以通过抑制转移相关基因S100A4和MMP-9来发挥抑制肿瘤侵袭和转移.

S100A4蛋白与S100家族的共同特点在于其结构上具有EF双螺旋结构的氨基酸序列(手型钙离子结合区), 当此区与钙离子结合后其构象就发生变化, 暴露出其结合位点, 进而通过与相应靶蛋白的结合发挥其特定的生物学

应用要点

本文研究提示二甲双胍可能通过S100A4和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9通路发挥抗侵袭和转移机制, 为二甲双胍抗肿瘤研究和临床应用提供新思路及实验基础.

名词解释
肿瘤转移基因: 指某基因改变和表达能够促进或导致肿瘤转移的基因. 主要指一些编码细胞表面受体的基因, 他们的突变或失活会导致细胞黏附能力的下降, 促使肿瘤的发生和转移.

效应, 在细胞的运动、侵袭、细胞分裂、存活中发挥重要作用. S100A4被公认为肿瘤转移的标志物, S100A4过表达与乳腺癌、胰腺癌、肺癌、膀胱癌、胃癌的高侵袭性和预后不良有关[30]. MMPs属于锌和钙依赖性肽链内切酶家族, 其主要功能是降解细胞外基质, 尤其是MMP-9被确认为肿瘤细胞转移的重要分子, 在人类前列腺癌细胞系研究中发现, 当S100A4因RNA干涉表达降低后, MMP-9的表达随之降低[31], 研究表明, 人S100A4高表达可以提高MMP-9活性并使其分泌增加, 因而认为MMPs的活性与S100A4的迁移性密切相关. 其他学者应用骨肉瘤细胞系和软骨细胞研究发现S100A4和MMPs活性相关, 因此S100A4能够参与控制内皮细胞基底膜降解并且破坏细胞外基质以促进肿瘤细胞的侵袭[32], 另外, 有研究[9]表明S100A4能够降低MMPs的抑制剂E-钙黏蛋白来促使细胞的侵袭和转移.

总之, 根据所查国内外文献报道, 我们首次发现了二甲双胍可以抑制胰腺癌细胞S100A4及MMP 9 mRNA表达, 推测二甲双胍可能通过S100A4/MMP-9途径发挥抗肿瘤侵袭和转移, 为二甲双胍抗肿瘤研究和临床应用提供新思路及实验基础.

4 参考文献

1 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
2 Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]
3 Ambe CM, Mahipal A, Fulp J, Chen L, Malafa MP. Effect of Metformin Use on Survival in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience and Review of the Literature. *PLoS One* 2016; 11: e0151632 [PMID: 26967162 DOI: 10.1371/journal.pone.0151632]
4 Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010; 33: 1304-1308 [PMID: 20299480 DOI: 10.2337/dc09-1791]
5 Donadon V, Balbi M, Ghersetti M, Grazioli S, Perciaccante A, Della Valentina G, Gardenal R, Dal Mas M, Casarin P, Zanette G, Miranda C. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2506-2511 [PMID: 19469001 DOI: 10.3748/WJG.15.2506]
6 McAuliffe JC, Christein JD. Type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 619-627 [PMID: 23632148 DOI: 10.1016/j.suc.2013.02.003]
7 Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1617-1622 [PMID: 19653109 DOI: 10.1007/s10552-009-9407-y]
8 Salama I, Malone PS, Mihaimeed F, Jones JL. A review of the S100 proteins in cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 357-364 [PMID: 17566693 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.04.009]
9 Huang S, Zheng J, Huang Y, Song L, Yin Y, Ou D, He S, Chen X, Ouyang X. Impact of S100A4 Expression on Clinicopathological Characteristics and Prognosis in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Markers* 2016; 2016: 1-9 [PMID: 26903691 DOI: 10.1155/2016/8137378]
10 Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y, Qin X, Li S. Clinicopathological and prognostic significance of S100A4 overexpression in colorectal cancer: a meta-analysis. *Diagn Pathol* 2013; 8: 181 [PMID: 24188373 DOI: 10.1186/1746-1596-8-181]
11 Lee SJ, Choi SY, Kim WJ, Ji M, Lee TG, Son BR, Yoon SM, Sung R, Lee EJ, Youn SJ, Park SM. Combined aberrant expression of E-cadherin and S100A4, but not β-catenin is associated with disease-free survival and overall survival in colorectal cancer patients. *Diagn Pathol* 2013; 8: 99 [PMID: 23783026 DOI: 10.1186/1746-1596-8-99]
12 Xuan X, Li Q, Zhang Z, Du Y, Liu P. Increased expression levels of S100A4 associated with hypoxia-induced invasion and metastasis in esophageal squamous cell cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 12535-12543 [PMID: 25217321 DOI: 10.1007/s13277-014-2573-x]
13 Chai J, Jamal MM. S100A4 in esophageal cancer: is this the one to blame? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3931-3935 [PMID: 22912541 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.3931]
14 Zhai X, Zhu H, Wang W, Zhang S, Zhang Y, Mao G. Abnormal expression of EMT-related proteins, S100A4, vimentin and E-cadherin, is correlated with clinicopathological features and prognosis in HCC. *Med Oncol* 2014; 31: 970 [PMID: 24781336 DOI: 10.1007/s12032-014-0970-z]
15 Ji YF, Huang H, Jiang F, Ni RZ, Xiao MB. S100 family signaling network and related proteins in pancreatic cancer (Review). *Int J Mol Med* 2014; 33: 769-776 [PMID: 24481067 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1633]
16 Xu Y, Li Z, Jiang P, Wu G, Chen K, Zhang X, Li X. The co-expression of MMP-9 and Tenascin-C is significantly associated with the progression and prognosis of pancreatic cancer. *Diagn Pathol* 2015; 10: 211 [PMID: 26652622 DOI: 10.1186/s13000-015-0445-3]
17 Yang N, Cui H, Han F, Zhang L, Huang T, Zhou Y, Zhou J. Paeoniflorin inhibits human pancreatic cancer cell apoptosis via suppression of MMP-9 and ERK signaling. *Oncol Lett* 2016; 12: 1471-1476 [PMID: 27446455 DOI: 10.3892/ol.2016.4761]
18 He H, Ke R, Lin H, Ying Y, Liu D, Luo Z. Metformin, an old drug, brings a new era to cancer therapy. *Cancer J* 2015; 21: 70-74 [PMID: 25815846 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000103]
19 Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 17-29 [PMID: 25386929 DOI: 10.1146/annurev-

med-062613-093128]
20 Kisfalvi K, Moro A, Sinnett-Smith J, Eibl G, Rozengurt E. Metformin inhibits the growth of human pancreatic cancer xenografts. *Pancreas* 2013; 42: 781-785 [PMID: 23462329 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31827aec40]
21 Bao B, Wang Z, Ali S, Ahmad A, Azmi AS, Sarkar SH, Banerjee S, Kong D, Li Y, Thakur S, Sarkar FH. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells. *Cancer Prev Res* (Phila) 2012; 5: 355-364 [PMID: 22086681 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0299]
22 Wang LW, Li ZS, Zou DW, Jin ZD, Gao J, Xu GM. Metformin induces apoptosis of pancreatic cancer cells. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7192-7198 [PMID: 19084933 DOI: 10.3748/wjg.14.7192]
23 El-Haggar SM, El-Shitany NA, Mostafa MF, El-Bassiouny NA. Metformin may protect nondiabetic breast cancer women from metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2016; 33: 339-357 [PMID: 26902691 DOI: 10.1007/s10585-016-9782-1]
24 Jang EK, Kim WG, Kwon H, Choi YM, Jeon MJ, Kim TY, Shong YK, Kim WB, Kim EY. Metformin Is Associated with a Favorable Outcome in Diabetic Patients with Cervical Lymph Node Metastasis of Differentiated Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2015; 4: 181-188 [PMID: 26558235 DOI: 10.1159/000437365]
25 Raval AD, Thakker D, Vyas A, Salkini M, Madhavan S, Sambamoorthi U. Impact of metformin on clinical outcomes among men with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015; 18: 110-121 [PMID: 25667109 DOI: 10.1038/pcan.2014.52]
26 Koeck S, Amann A, Huber JM, Gamerith G, Hilbe W, Zwierzina H. The impact of metformin and salinomycin on transforming growth factor β-induced epithelial-to-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer cell lines. *Oncol Lett* 2016; 11: 2946-2952 [PMID: 27073581 DOI: 10.3892/ol.2016.4323]
27 Liang G, Ding M, Lu H, Cao NA, Niu Y, Gao Y, Lu J. Metformin upregulates E-cadherin and inhibits B16F10 cell motility, invasion and migration. *Oncol Lett* 2015; 10: 1527-1532 [PMID: 26622703 DOI: 10.3892/ol.2015.3475]
28 Jendrzejewski J, Thomas A, Liyanarachchi S, Eiterman A, Tomsic J, He H, Radomska HS, Li W, Nagy R, Sworczak K, de la Chapelle A. PTCSC3 Is Involved in Papillary Thyroid Carcinoma Development by Modulating S100A4 Gene Expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E1370-E1377 [PMID: 26274343 DOI: 10.1210/jc.2015-2247]
29 Tan MH, Nowak NJ, Loor R, Ochi H, Sandberg AA, Lopez C, Pickren JW, Berjian R, Douglass HO, Chu TM. Characterization of a new primary human pancreatic tumor line. *Cancer Invest* 1986; 4: 15-23 [PMID: 3754176 DOI: 10.3109/07357908609039823]
30 Chen WH, Horoszewicz JS, Leong SS, Shimano T, Penetrante R, Sanders WH, Berjian R, Douglass HO, Martin EW, Chu TM. Human pancreatic adenocarcinoma: in vitro and in vivo morphology of a new tumor line established from ascites. *In Vitro* 1982; 18: 24-34 [PMID: 7182348 DOI: 10.1007/BF02796382]
31 Huang L, Xu Y, Cai G, Guan Z, Cai S. Downregulation of S100A4 expression by RNA interference suppresses cell growth and invasion in human colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2012; 27: 917-922 [PMID: 22200787 DOI: 10.3892/or.2011.1598]
32 Hernández JL, Padilla L, Dakhel S, Coll T, Hervas R, Adan J, Masa M, Mitjans F, Martinez JM, Coma S, Rodríguez L, Noé V, Ciudad CJ, Blasco F, Messeguer R. Therapeutic targeting of tumor growth and angiogenesis with a novel anti-S100A4 monoclonal antibody. *PLoS One* 2013; 8: e72480 [PMID: 24023743 DOI: 10.1371/journal.pone.0072480]

同行评价

本文研究了二甲双胍对胰腺癌细胞转移相关基因S100A4和MMP-9 mRNA表达的影响, 结果表明二甲双胍可抑制胰腺癌细胞生长呈时间和剂量依赖性, 在研究设计上有一定创新性.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.340

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 340-350
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

贝伐单抗对转移性结直肠癌维持治疗的系统评价

马文华, 安永辉, 张勇乾, 郭 英, 李 娜

背景资料
结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 中、晚期肿瘤失去手术的机会. 为了提高肿瘤患者的治疗效果提出了维持治疗概念, 贝伐单抗是一种直接作用于血管内皮生长因子的人源化单克隆抗体, 本文探讨贝伐单抗在维持治疗中作用与安全性.

马文华, 安永辉, 张勇乾, 郭英, 李娜, 河北医科大学第一医院肿瘤科 河北省石家庄市 050000

马文华, 主治医师, 主要从事肿瘤化疗、循证医学的研究.

作者贡献分布: 马文华与李娜对本文所作贡献均等; 此课题由马文华、安永辉、张勇乾、郭英及李娜设计; 研究过程由安永辉、张勇乾、郭英及操作完成; 安永辉与张勇乾完成文章录入; 数据分析由马文华与李娜完成; 本文写作由安永辉与郭英完成.

通讯作者: 李娜, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市裕华区东岗路89号, 河北医科大学第一医院肿瘤科.
lina19742000@sina.com
电话: 0311-85917272

收稿日期: 2016-11-08
修回日期: 2016-11-28
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-02-08

Bevacizumab maintenance treatment for colorectal cancer: A meta-analysis

Wen-Hua Ma, Yong-Hui An, Yong-Qian Zhang, Ying Guo, Na Li

Wen-Hua Ma, Yong-Hui An, Yong-Qian Zhang, Ying Guo, Na Li, Department of Oncology, the First Hospital of Hebei Medicine University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Na Li, Chief Physician, Department of Oncology, the First Hospital of Hebei Medicine University, 89 Donggang Road, Yuhua District, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. lina19742000@sina.com

Received: 2016-11-08
Revised: 2016-11-28
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-02-08

Abstract

AIM

To perform a meta-analysis to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in the maintenance treatment of colorectal cancer.

METHODS

Literature retrieval was conducted by searching Cochrane Controlled Trials Register (CCTR), MEDLINE (1994-August 2016), Chinese Biomedical database (1978-August 2016) and CNKI (1994-August 2016). The quality of included articles was assessed based on the approach commended by the International Cochrane Collaboration. Statistical analysis was performed using RevMan5.0 software.

RESULTS

Eight randomized controlled clinical trials were included, but concealed allocation was not mentioned in all of them. Although loss to follow-up was reported and intention-to-treat analysis was conducted in all the included articles, blinding method was covered only in one paper. Compared with chemotherapy alone, chemotherapy combined with bevacizumab was associated with prolonged progression free survival (PFS; HR = 0.76, 95%CI: 0.64-0.90) and median overall survival (OS; HR = 0.82, 95%CI: 0.74-0.89). After six cycles of XELOX (capecitabine, oxaliplatin, and fluorouracil) + bevacizumab, the patients received maintenance therapy comprising either XELOX + bevacizumab or capecitabine + bevacizumab (PFS: HR = 1.68, 95%CI: 1.21-2.35; OS: HR = 1.38, 95%CI: 0.91-2.08). In patients who had disease progression after first-line chemotherapy combined with bevacizumab, bevacizumab combined with second-line maintenance chemotherapy provided survival advantage (PFS: HR = 0.76, 95%CI: 0.69-0.83; OS: HR = 0.83, 95%CI: 0.72-0.95). Chemotherapy plus bevacizumab increased the incidence of

同行评议者
卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科; 齐晓薇, 副主任医师, 江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)病理科; 孙学刚, 教授, 南方医科大学中医药学院; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

grade 3-4 toxicities (RR = 1.19, 95%CI: 1.11-1.28).

CONCLUSION

Bevacizumab combined with chemotherapy can improve the PFS and OS in the treatment of metastatic colorectal cancer, but increases the incidence of grade 3-4 toxicities.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Clinical trials; Bevacizumab; Metastatic colorectal cancer; Maintenance treatment

Ma WH, An YH, Zhang YQ, Guo Y, Li N. Bevacizumab maintenance treatment for colorectal cancer: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 340-350 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/340.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.340

摘要

目的

评价贝伐单抗在晚期结直肠癌患者维持治疗中的有效性和安全性, 并根据现有证据优选出最佳维持治疗方案.

方法

电子检索Cochrane图书馆临床对照试验资料库、MEDLINE(1994/2016-08)、中国生物医学文献数据库(CBM, 1978/2016.08)、中文科技期刊全文数据库(CNKI, 1994/2016-08)根据纳入排除标准进一步筛选文献, 纳入文献均为随机对照试验, 试验组贝伐单抗联用化疗或其他靶向药, 对照组单用化疗加或不加安慰剂, 单用贝伐单抗; 或贝伐单抗联用不同药物之间疗效比较. 按照Cochrane系统评价员手册5.0版推荐的质量评价标准对纳入研究进行质量学评价. 并应用RevMan5.0软件进行统计分析.

结果

共纳入8篇文献, 均为平行随机对照试验, 均未提及实施分配隐藏. 1篇报道采用了盲法. 均报道了脱落失访, 并行意向性分析, 所有文献对生存期及安全性进行比较, 化疗联合贝伐单抗组对比化疗组中位无进展生存期(progression free survival, PFS)、中位总生存期(overall survival, OS)均有延长, PFS(HR = 0.76, 95%CI: 0.64-0.90), OS(HR = 0.82, 95%CI: 0.74-0.89); XELOX方案(卡培他滨、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂)联合贝伐单抗化疗6 wk后, 分为XELOX联合贝伐单抗组、卡培他滨联合贝伐单抗组, PFS(HR = 1.68, 95%CI: 1.21-2.35)、OS(HR = 1.38, 95%CI: 0.91-2.08); 应用标准一线化疗方案联合贝伐单抗进展后, 二线化疗方案联合贝伐单抗维持治疗对比化疗维持组更具生存优势, PFS(HR = 0.76, 95%CI: 0.69-0.83)、OS(HR = 0.83, 95%CI: 0.72-0.95). 化疗联合贝伐单抗3-4级不良反应增加(RR = 1.19, 95%CI: 1.11-1.28).

结论

贝伐单抗联合化疗在转移性结直肠癌维持治疗中可以提高患者PFS、OS, 但同时3-4级不良反应增加.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 临床试验; 贝伐单抗; 转移性结直肠癌; 维持治疗

核心提要: 在晚期结直肠癌维持治疗中, 根据目前现有证据, 推荐应用XELOX联合贝伐单抗6 wk后达到稳定以上效果, 以卡培他滨联合贝伐单抗方案作为维持治疗这一治疗模式作为维持治疗优选方案; 在给予一线标准化疗联合贝伐单抗进展后, 二线化疗方案联合贝伐单抗维持治疗可为患者带来生存获益.

马文华, 安永辉, 张勇乾, 郭英, 李娜. 贝伐单抗对转移性结直肠癌维持治疗的系统评价. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 340-350 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/340.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.340

0 引言

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 中国结直肠癌发病率上升趋势明显[1]. 居恶性肿瘤发病率及死亡率第2位、第5位[2,3], 我国40岁以下人群发病率和死亡率处于较低水平, 从50岁开始呈现快速增长的趋势[4,5]. 结直肠起病隐匿, 由于结直肠癌的早期症状不明显, 一旦确诊大部分已属中、晚期, 失去手术的机会. 为了提高肿瘤患者的治疗效果提出了维持治疗概念[6], 维持治疗目的是最大限度提高疗效, 减少毒性反应, 即应用化疗药物和/或靶向药物维持治疗, 直至病情进展或不可耐受的毒性. 贝伐单抗属于分子靶向药物, 是一种直接作用于血管内皮生长因子的人源化单克隆抗体[7,8], 多个临

研发前沿

维持治疗一直是中晚期肿瘤研究的重点, 目的是最大限度提高疗效, 减少毒性反应, 在本研究中没有来自中国本土研究, 而国人与西方人体质的差异也是影响治疗效果的一个因素, 期待进行相关的临床试验, 为临床应用提供更多高级别循证医学证据.

相关报道 一些研究表明, 使用贝伐单抗为基础的维持治疗与终止治疗相比增加了TFS, 无进展生存期, 虽然无统计上的差异, 但维持治疗与终止治疗相比仍有倾向维持治疗的趋势. 建议维持治疗是一线诱导治疗后晚期结直肠癌患者的标准方案.

床试验结果显示联合贝伐单抗方案可以明显提高有效率, 并延长无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)[9-13]. 目前贝伐单抗是治疗晚期结直肠癌的一线药物[14,15].

本研究对贝伐单抗在治疗转移性结直肠癌的随机对照试验进行系统评价, 以评估贝伐单抗在维持治疗中的有效性和安全性.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 年龄>18岁, 经病理确诊的转移性结直肠癌患者, 有可测量可评估的肿瘤病灶, 预计生存期>3 mo, ECOG评分0-2分.

随机对照试验是指采用随机分配方法, 将符合要求的纳入对象分别分配到实验组和对照组, 然后接受相应的试验措施, 同步的进行研究并观察试验效应, 采用客观的效应指标, 对实验结果进行测量和评价的试验设计.

1.1.2 干预措施: 试验组贝伐单抗联用化疗或其他靶向药, 对照组单用化疗加或不加安慰剂, 单用贝伐单抗, 或贝伐单抗联用不同药物之间疗效比较.

1.1.3 纳入和排除标准: 主要从试验类型, 研究对象特点, 干预采取的措施几个方面进行评价是否符合纳入标准. 排除标准为孕期及哺乳期妇女; 控制不佳高血压及胃肠穿孔病史, 有脑瘤或中枢神经系统转移病情未控者; 肝、肾功能不全及严重心、脑血管疾病的患者.

1.1.4 结局指标: 肿瘤PFS: 自随机之日开始, 随访至肿瘤进展, 或临床进展, 死亡. 从随机之日开始到患者死亡为OS. 不良反应评价: 按照NCI-CTCAE毒性反应分度标准进行评价[16].

1.2 方法

1.2.1 检索策略: 电子检索Cochrane图书馆临床对照试验资料库、PubMed(1994/2014-12)中国生物医学文献数据库(CBM, 1978/2014-12)外文数据库检索语种限制为英文.

检索词为: 转移性结直肠癌, 晚期结直肠癌, 转移性结肠癌, 晚期结肠癌, 转移性直肠癌, 晚期直肠癌, 临床试验、贝伐单抗、维持治疗, 将检索词1-6逐个检索合并, 在联合检索词7、8、9进行检索, 英文检索词为: Clinical rials、bevacizumab、metastatic colorectal cancer、maintenance treatment, 对其用“and”合并检索, 并对参考文献进行追溯检索, 并联系罗氏公司索取相关文献.

1.2.2 资料提取: 所有研究人员评价前均接受了正规的方法学培训, 充分理解系统评价的概念、方法学和技术. 由2位研究者独立阅读所获文献题目和摘要, 在排除明显不符合纳入标准的试验后, 对可能符合纳入标准的试验阅读全文, 以确定是否真正符合纳入标准. 而后交叉核对纳入试验的结果, 对有分歧而难以确定其是否纳入的试验通过讨论决定其是否纳入.

资料提取表格内容主要包括: 一般信息, 包括编号、评价员、文献题目、作者、原始文献出处、文种和是否有资助. 患者的一般情况, 包括平均性别、年龄、干预措施, 包括所用药物及方法、药物剂量、干预时间、随访周期. 临床结局指标.

1.2.3 质量评价标准: 根据Cochrane系统评价员手册5.0版推荐的质量评价标准评价对纳入研究进行质量学评价[17,18]. 主要从6个方面进行评价, 随机分配产生、分配隐藏实施、盲法应用、数据完整性、有无选择性报告结果、其他偏倚. 对于每一个条目如果满足是yes, 意味着低度偏倚, 不满足是no, 意味着高度偏倚. 当文献中没有充足的细节详细报告, 或风险未知, 或该条目与研究结果不相关是unclear, 意味着中度风险. 质量评价由2位研究者独立完成并交叉核对如有分歧, 进行讨论或由第3位研究者协助解决.

统计学处理 应用Cochrane系统提供的RevMan5.0进行统计分析, 此软件可对文献同时行质量学评价及数据合并分析, 生存资料(PFS、OS)用HR表示, 计数资料用RR及95%置信区间表示. 在无临床异质的条件下, 当试验之间存在统计学异质性时, 使用随机效应模型, 反之则采用固定效应模型[19]. 异质性检验水准设为P>0.05. 若试验间存在临床异质性, 则资料不做合并分析. 潜在的发表偏倚用漏斗图表示.

2 结果

2.1 检索结果 共检索相关文献128篇(中文20篇, 英文108篇)重复文献2篇, 排除非随机对照试验文献, 研究对象、干预措施、结果不符合

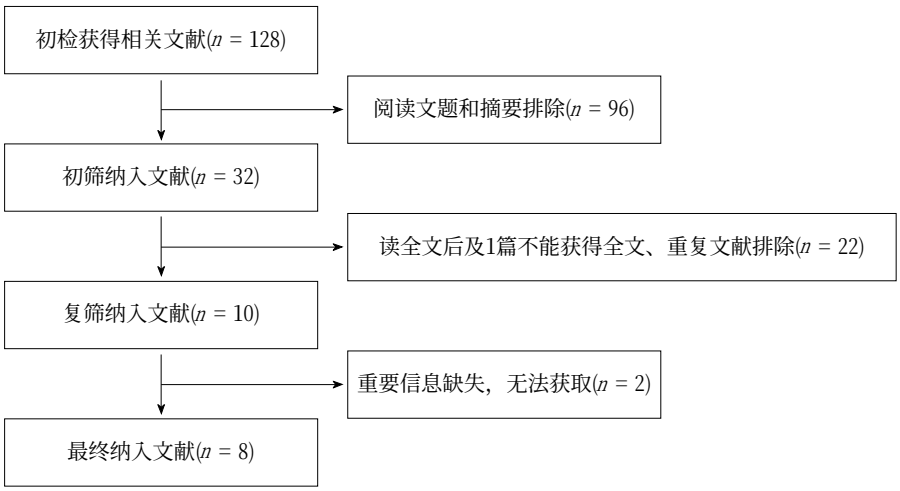


图 1　文献筛选流程图.

创新盘点

一些研究数据表明, 厄洛替尼联合贝伐单抗可能有临床获益, 但在本文中并未得出此结论, 故仍然建议以化疗药物联合贝伐单抗方案作为维持治疗优选方案.

纳入标准, 最终纳入8篇. 文献筛选流程图(图1)

2.2 文献基本信息 主要包括纳入病例数、应用方案、肿瘤类型, 年龄、性别、ECOG评分、转移部位的基本情况(表1).

2.3 质量评价 试验干预措施2篇[20-21]为2种靶向药物联合疗效比较. 6篇[22-27]化疗联合贝伐单抗疗效比较. 均为平行随机对照试验, 所有文章均未提及实施分配隐藏. 所有文献只有1篇报道采用了盲法[22]. 所有研究均报道了脱落失访, 并行意向性分析. 所有研究均行区组随机, 保证了组间基线平衡, 均对基线情况进行比较, 组间平衡具有可比性, 所有文献对生存期及安全性进行比较(图2).

2.4 患者的PFS 2个研究对靶向药物联合应用做了研究, 其中一个研究[20]在给予诱导化疗达到稳定以上疗效分为氟尿嘧啶(fluorouridine, Fu)联合贝伐单抗、Enzastaurin对Fu、贝伐单抗、安慰剂组, PFS分别为5.8、8.1 mo, 结果示(HR = 1.16, 95%CI: 0.79-1.72), 无统计学意义; 一个研究[21]给予诱导化疗达到稳定以上疗效随机分为贝伐单抗联合厄洛替尼和单用贝伐单抗组, PFS是5.73 mo对4.23 mo(HR = 0.84, 95%CI: 0.65-1.09), 无统计学意义; 一个临床试验[9]在给予一线标准化疗联合贝伐单抗进展后, 如患者中断治疗不超过3 mo, 二线化疗方案联合贝伐单抗维持治疗对比单纯化疗维持治疗组, PFS延长(HR = 0.76, 95%CI: 0.69-0.83), 有统计学意义; 一个研究[23]在给予XELOX方案联合贝伐单抗化疗6 wk后, 分为XELOX联合贝伐单抗组和卡培他滨联合贝伐单抗组, PFS(HR = 1.68, 95%CI: 1.21-2.35), 有统计学意义; 在化疗联合贝伐单抗组对比化疗研究中[24-26], PFS(HR = 0.76, 95%CI: 0.64, 0.90), 有统计学意义; 在2个化疗联合贝伐单抗与贝伐单抗单独应用对比研究中[24-27], 因存在临床异质性, 未合并分析, PFS分别为(HR = 0.61, 95%CI: 0.52-0.71)、(HR = 0.96, 0.81-1.15, 图3A).

2.5 患者的OS 一个研究[20]在给予诱导化疗达到稳定以上疗效分为, Fu联合贝伐单抗、Enzastaurin对Fu、贝伐单抗、安慰剂组OS分别为21.5和22.8 mo(HR = 1.16, 95%CI: 0.79-1.72); 另一个研究[21]给予诱导化疗达到稳定以上疗效随机分为贝伐单抗联合厄洛替尼和单用贝伐单抗组, OS是24.7和26.7 mo(HR = 0.90, 95%CI: 0.62-1.31), 均无统计学意义; 一个研究[22]在给予一线标准化疗联合贝伐单抗进展后, 如患者中断治疗不超过3 mo, 二线化疗方案联合贝伐单抗维持治疗对比单纯化疗维持治疗组OS延长(HR = 0.83, 95%CI: 0.72-0.95), 有统计学意义; 一个研究[10]在给予XELOX方案联合贝伐单抗化疗6 wk后, 分为XELOX联合贝伐单抗组和卡培他滨联合贝伐单抗组, OS(HR = 1.38, 95%CI: 0.91-2.08), 无统计学意义; 在化疗联合贝伐单抗组对比化疗组[24-26], PFS(HR = 0.82, 95%CI: 0.74-0.89), 有统计学意义; 在2个化疗联合贝伐单抗与贝伐单抗单独应用对比研究中[24,27], OS分别为(HR = 0.80, 95%CI: 0.67-0.96)、(HR = 0.90, 95%CI: 0.79-1.04, 图3B).

2.6 安全性 在靶向药物的联合应用3-4毒性反应, 一个研究[20](RR = 1.63, 95%CI: 1.07-2.48), 无统计学意义, Fu联合贝伐单抗、Enzastaurin

应用要点
晚期结直肠癌患者在给予化疗联合贝伐单抗4-6 wk后达到稳定以上效果, 以卡培他滨联合贝伐单抗方案作为维持治疗模式, 并根据患者年龄及身体情况, 适当减少卡培他滨剂量, 减少化疗不良反应, 以期给晚期结直肠癌患者带来生存获益.

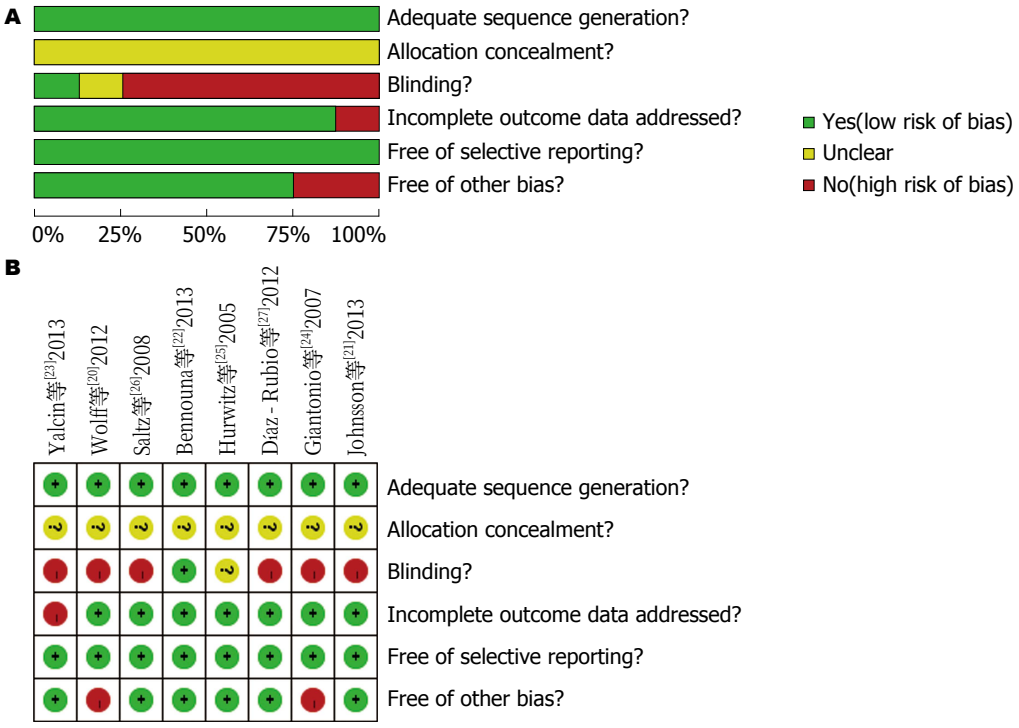


图 2 偏倚图. A: 偏倚风险图; B: 偏倚风险总结图.

联合未增加不良反应; 另一个研究[21]中贝伐单抗联合厄洛替尼明显增加毒性反应, 但不良反应病例总数大于样本量故未能行分析(图3C); 在化疗联合贝伐单抗研究中, 一个研究[22]中(RR = 1.16, 95%CI: 0.97-1.38), 无统计学意义; 化疗联合贝伐单抗对比卡培他滨联合贝伐单抗组[23](RR = 2.46, 95%CI: 1.62-3.73), 卡培他滨联合组毒性反应较小. 在化疗联合贝伐单抗与单独化疗比较中[24-27], (RR = 1.9, 95%CI: 1.11-1.28, 图3D), 亚组分析显示在胃肠道出血、穿孔、高血压、血栓方面为(RR = 1.84, 95%CI: 1.53-2.20), 均有统计学意义(图3E).

3 讨论

目前对于晚期结直肠癌患者治疗的最佳时间仍在争论. 一些医生主张维持治疗, 直到不可接受的毒性和/或进展发生时, 另一些医生则在患者治疗达到最佳效果后4-6 mo停止所有或部分药物, 以限制化疗的毒性, 达到最大获益, 这正是这篇文章所要探讨的问题.

靶向药物的联合并未带来PFS的延长, 而贝伐单抗联合厄洛替尼明显增加毒性反应, 在GERCOR DREAM[28]研究同样给予诱导化疗后, 贝伐单抗联合厄洛替尼维持治疗对单用贝伐单抗PFS(HR = 0.73, P = 0.005), 但OS没有延长, 目前试验结果并不推荐靶向药物联合应用.

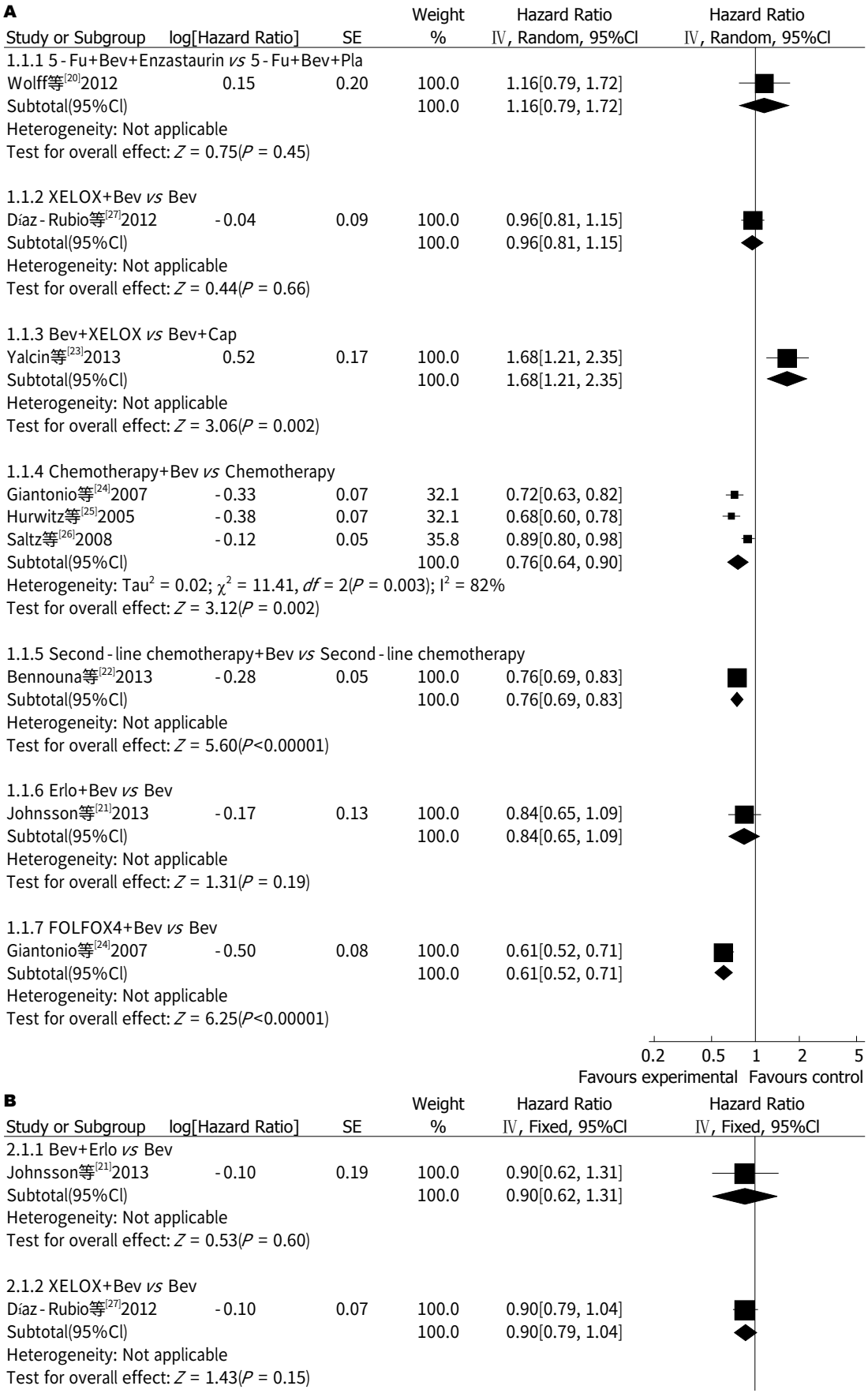
在3个化疗联合贝伐单抗与单独化疗汇总分析显示, 化疗联用贝伐单抗组无论PFS、OS均优于对照组, 因文献没有对不同化疗方案联合组(以奥沙利铂为基础的化疗方案和以伊立替康为基础的方案)分别比较, 未能得出两者之间的疗效差异, 但通过森林图可以看出, 无论奥沙利铂为基础的化疗方案[11,13]还是伊立替康为基础的化疗[25]方案联合贝伐单抗组都更具生存优势, 显示了贝伐单抗与化疗的联合应用增强了化疗的效果, 展示了贝伐单抗在维持治疗中的优势. 在另一个研究中予6个周期的XELOX方案联合贝伐单抗治疗后, 给予卡培他滨联合贝伐单抗维持治疗优于继续XELOX联合贝伐单抗方案, 而且卡培他滨组毒性反应明显少于XELOX组, 其原因主要为奥沙利铂的累计应用导致的神经毒性限制了其在维持治疗中的长期应用[29,30], 而且口服化疗药物患者的依从性更好, 总之, 根据目前证据, 作者建议应用XELOX联合贝伐单抗6 wk后达到稳定以上效果, 以卡培他滨联合贝伐单抗方案作为维持治疗这一治疗模式作为维持治疗优选方案; 在给予一线标准化疗联合贝伐单抗进展后, 二线化疗方案联合贝伐单抗维持治疗对比单纯化疗维持治疗组PFS、OS均有延长, 提示

同行评价
本文通过Meta分析, 评价贝伐单抗在晚期结直肠癌患者维持治疗中的有效性和安全性, 并根据现有证据优选出相当好的维持治疗方案. 结果提示贝伐单抗联合化疗在转移性结直肠癌维持治疗中可以提高患者PFS、OS, 但同时3-4级不良反应增加. 内容客观, 分析方法成熟, 观点真实, 具有一定的科学意义.

表 1 文献基本信息

纳入研究	病例数 T/C	治疗方案 T/C	年龄 T/C	性别	T	C	ECOG评分	T	C	肿瘤类型	T	C	转移部位	T	C
Díaz-Rubio等[27]2012	239/241	XELOX+Bev/XELOX	63(30-80)/64(33-82)	男	152	154	0	116	143	结肠癌	136	160	肝脏	198	193
							1	116	93	直肠癌	74	56	局部侵犯	39	40
				女	87	87	2	6	4	结直肠癌	29	25	肺脏	98	91
							无资料	1	1						
Saltz等[26]2008	699/701	FOLFOX4 or XELOX+Bev/FOLFOX4 or XELOX+Pla	60(18-86)/64(18-83)	男	418	391	0	405	418	结肠癌	459	466	局部侵犯	39	40
							1	289	218	直肠癌	180	181			
				女	281	310	2	1	0	结直肠癌	60	55	远处转移	98	91
Wolff等[20]2012	58/59	LV+5-Fu+Enzastaurin+Bev/LV+5-Fu+Pla+Bev	63(34-82)/65(33-82)	男	21	21	0	42	45						
							1	16	13						
				女	37	38	2	0	1						
Yalcin等[23]2013	62/61	XELOX+Bev/Capecitabine+Bev	59(25-77)/56(34-82)	男	39	38	0	38	34				肝脏	3	4
													肝脏+其他	47	42
				男	23	23	1	24	27				其他	12	15
Johnsson等[21]2013	80/79	Erlotinib+Bev/Bev	64(48-80)/65(43-82)	男	53	43	0	58	53	结肠癌	44	53	肝脏	62	58
										直肠癌	30	19	肺脏	33	37
				女	27	36	1	22	26	结直肠癌	6	7	其他	5	9
Hurwitz等[25]2005	402/411	ILF+Bev/ILF+Pla	64(48-80)/65(43-82)	男	237	247	0	233	226	结肠癌	310	333			
							1	165	181						
				女	165	164	2	4	4	直肠癌	92	78			
Giantonio等[24]2007	286/291/243	FOLFOX4+Bev/FOLFOX4/Bev	62(21-85)/60.8(25-84)/59.6(23-82)	男	173	177	144	0	140	149	118			肝脏	210	221	172
								1	134	125	106						
				女	113	114	99	2	12	17	19			肺脏	159	149	145
Bennouna等[22]2013	409/411	Irinotecan-based or oxaliplatin-based+Bev/Bev	63(27-84)/63(21-84)	男	267	259	0	179	178				肝脏	300	292	
							1	209	212						
				女	142	152	2	19	19						

5-Fu: 5-氟尿嘧啶; Bev: 贝伐单抗; Pla: 安慰剂; Cap: 卡培他滨.


A
Study or Subgroup log[Hazard Ratio] SE Weight % Hazard Ratio IV, Random, 95%CI Hazard Ratio IV, Random, 95%CI
1.1.1 5-Fu+Bev+Enzastaurin vs 5-Fu+Bev+Pla
Wolff等[20]2012 0.15 0.20 100.0 1.16[0.79, 1.72]
Subtotal(95%CI) 100.0 1.16[0.79, 1.72]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.75(P = 0.45)
1.1.2 XELOX+Bev vs Bev
Díaz-Rubio等[27]2012 -0.04 0.09 100.0 0.96[0.81, 1.15]
Subtotal(95%CI) 100.0 0.96[0.81, 1.15]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.44(P = 0.66)
1.1.3 Bev+XELOX vs Bev+Cap
Yalcin等[23]2013 0.52 0.17 100.0 1.68[1.21, 2.35]
Subtotal(95%CI) 100.0 1.68[1.21, 2.35]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 3.06(P = 0.002)
1.1.4 Chemotherapy+Bev vs Chemotherapy
Giantonio等[24]2007 -0.33 0.07 32.1 0.72[0.63, 0.82]
Hurwitz等[25]2005 -0.38 0.07 32.1 0.68[0.60, 0.78]
Saltz等[26]2008 -0.12 0.05 35.8 0.89[0.80, 0.98]
Subtotal(95%CI) 100.0 0.76[0.64, 0.90]
Heterogeneity: Tau² = 0.02; χ² = 11.41, df = 2(P = 0.003); I² = 82%
Test for overall effect: Z = 3.12(P = 0.002)
1.1.5 Second-line chemotherapy+Bev vs Second-line chemotherapy
Bennouna等[22]2013 -0.28 0.05 100.0 0.76[0.69, 0.83]
Subtotal(95%CI) 100.0 0.76[0.69, 0.83]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 5.60(P<0.00001)
1.1.6 Erlo+Bev vs Bev
Johnsson等[21]2013 -0.17 0.13 100.0 0.84[0.65, 1.09]
Subtotal(95%CI) 100.0 0.84[0.65, 1.09]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.31(P = 0.19)
1.1.7 FOLFOX4+Bev vs Bev
Giantonio等[24]2007 -0.50 0.08 100.0 0.61[0.52, 0.71]
Subtotal(95%CI) 100.0 0.61[0.52, 0.71]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 6.25(P<0.00001)
0.2 0.5 1 2 5
Favours experimental Favours control
B
Study or Subgroup log[Hazard Ratio] SE Weight % Hazard Ratio IV, Fixed, 95%CI Hazard Ratio IV, Fixed, 95%CI
2.1.1 Bev+Erlo vs Bev
Johnsson等[21]2013 -0.10 0.19 100.0 0.90[0.62, 1.31]
Subtotal(95%CI) 100.0 0.90[0.62, 1.31]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.53(P = 0.60)
2.1.2 XELOX+Bev vs Bev
Díaz-Rubio等[27]2012 -0.10 0.07 100.0 0.90[0.79, 1.04]
Subtotal(95%CI) 100.0 0.90[0.79, 1.04]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.43(P = 0.15)

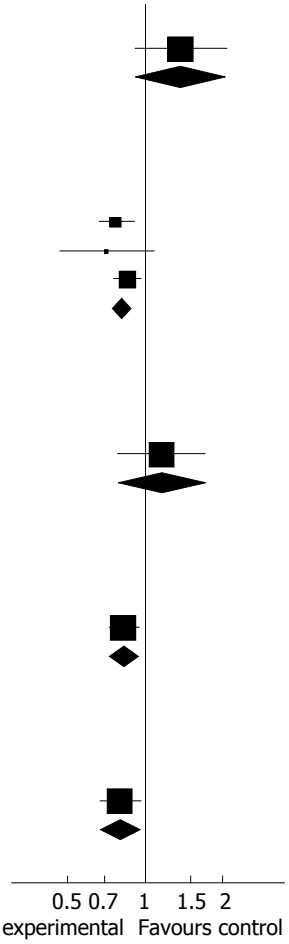
2.1.3 Bev+XELOX *vs* Bev+Cap
Yalcin等[23]2013 0.32 0.21 100.0 1.38[0.91, 2.08]
Subtotal(95%CI) 100.0 1.38[0.91, 2.08]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.52(P = 0.13)

2.1.4 Chemotherapy+Bev *vs* Chemotherapy
Giantonio等[24]2007 -0.26 0.08 34.2 0.77[0.66, 0.90]
Hurwitz等[25]2005 -0.34 0.21 5.0 0.71[0.47, 1.07]
Saltz等[26]2008 -0.16 0.06 60.8 0.85[0.76, 0.96]
Subtotal(95%CI) 100.0 0.82[0.74, 0.89]
Heterogeneity: χ^2 = 1.45, df = 2(P = 0.49); I^2 = 0%
Test for overall effect: Z = 4.34(P<0.0001)

2.1.5 5-Fu+Bev+Enzastaurin *vs* 5-Fu+Bev+Enzastaurin+Pla
Wolff等[20]2012 0.15 0.20 100.0 1.16[0.79, 1.72]
Subtotal(95%CI) 100.0 1.16[0.79, 1.72]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.75(P = 0.45)

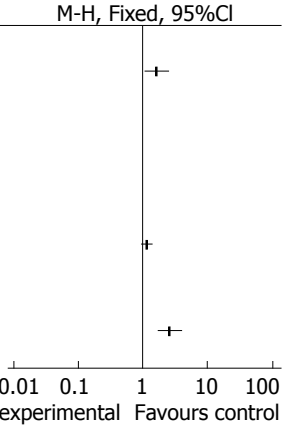
2.1.6 Second-line chemotherapy+Bev *vs* Second-line chemotherapy
Bennouna等[22]2013 -0.19 0.07 100.0 0.83[0.72, 0.95]
Subtotal(95%CI) 100.0 0.83[0.72, 0.95]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.71(P = 0.007)

2.1.7 FOLFOX4+Bev *vs* Bev
Giantonio等[24]2007 -0.22 0.09 100.0 0.80[0.68, 0.96]
Subtotal(95%CI) 100.0 0.80[0.68, 0.96]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.44(P = 0.01)



C

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
3.1.1 5-Fu+Bev+Enzastaurin *vs* 5-Fu+Bev+Enzastaurin+Pla					
Wolff等[20]2012	32	57	20	58	1.63[1.07, 2.48]
3.1.2 Bev+Erlo *vs* Bev					
Johnsson等[21]2013	98	80	38	79	Not estimable
3.1.3 XELOX+Bev *vs* Bev					
Bennouna等[22]2013	132	238	114	238	1.16[0.97, 1.38]
3.1.4 Bev+XELOX *vs* Bev+Cap					
Yalcin等[23]2013	45	62	18	61	2.46[1.62, 3.73]



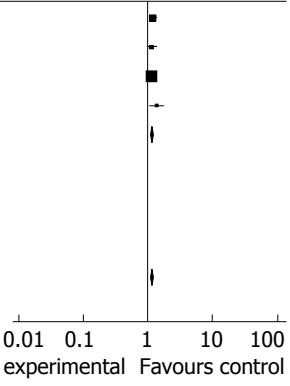
D

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight %	Risk Ratio M-H, Random, 95%CI
Giantonio等[24]2007	216	287	174	285	27.7	1.23[1.10, 1.38]
Díaz-Rubio等[27]2012	132	239	114	241	13.8	1.17[0.98, 1.39]
Hurwitz等[25]2005	334	393	294	397	50.1	1.15[1.07, 1.23]
Saltz等[26]2008	145	694	101	675	8.4	1.40[1.11, 1.76]
Subtotal(95%CI)		1613		1598	100.0	1.19[1.11, 1.28]
Total events	827		683			

Heterogeneity: Tau^2 = 0.00; χ^2 = 3.84, df = 3(P = 0.28); I^2 = 22%
Test for overall effect: Z = 4.95(P<0.00001)

Total(95%CI)		1613		1598	100.0	1.19[1.11, 1.28]
Total events	827		683			

Heterogeneity: Tau^2 = 0.00; χ^2 = 3.84, df = 3(P = 0.28); I^2 = 22%
Test for overall effect: Z = 4.95(P<0.00001)
Test for subgroup differences: Not applicable



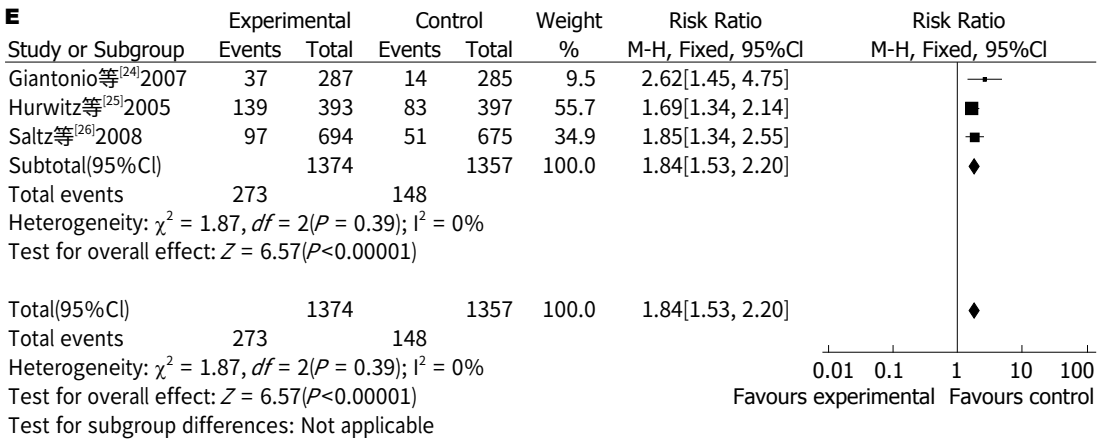


图 3 统计结果. A: 转移性结直肠癌应用贝伐单抗PFS比较; B: 转移性结直肠癌应用贝伐单抗OS比较; C: 贝伐单抗联合不同药物安全性比较; D: 转移性结直肠癌化疗联合贝伐单抗安全性比较; E: 应用贝伐单抗后高血压、胃肠道穿孔、出血、血栓性疾病发生率比较. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶; Bev: 贝伐单抗; Pla: 安慰剂; Cap: 卡培他滨; Chemotherapy: 包括所有以伊立替康、奥沙利铂为基础用药的化疗方案; PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期.

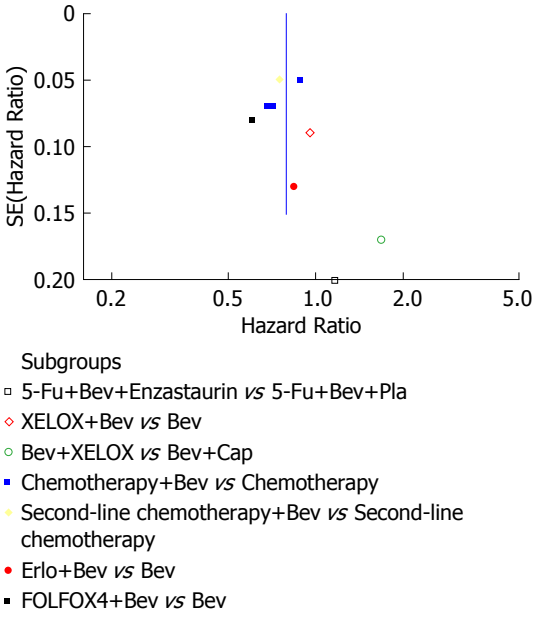


图 4 漏斗图. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶; Bev: 贝伐单抗; Pla: 安慰剂; Cap: 卡培他滨; Chemotherapy: 包括所有以伊立替康、奥沙利铂为基础用药的化疗方案.

一线方案进展后可给予二线化疗方案联用贝伐单抗作为维持治疗, 可为患者带来生存获益. 其理论基础是肿瘤细胞对化疗药物和贝伐单抗产生耐药分子通路不同[31], 而且贝伐单抗很少产生耐药, 所以在病情进展后仍可继续应用. 在化疗和贝伐单抗联合组与贝伐单抗单药组比较中, 一个研究[27]PFS、OS 2组间未见差异, 而另一研究[24]显示出联合组的优势, 因2组间存在临床异质性, 故未合并分析, 目前临床上并不推荐贝伐单抗单独应用[24]期望可行进一步临床试验. 在化疗联合贝伐单抗3-4级不良反应明显增加, 主要为高血压、胃肠道穿孔、出血、血栓性疾病, 所以要根据患者情况严格控制适应证, 减少毒性反应的发生, 总之, 证实了贝伐单抗在晚期结直肠癌患者维持治疗中的意义与价值.

本文局限性在于临床同质性文献较少, 未能证明单独应用贝伐单抗在维持治疗中的作用与意义, 纳入文献均为英文, 漏斗图(图4)示图形非对称分布, 不可避免存在发表偏倚.

4 参考文献

1 万德森. 结直肠癌流行病学与预防. 中国中西医结合外科杂志 2011; 17: 3-7
2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]
3 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
4 陈琼, 刘志才, 程兰平, 宋国慧, 孙喜斌, 郑荣寿. 2003-2007年中国结直肠癌发病与死亡分析. 中国肿瘤杂志 2012; 21: 179-182
5 石菊芳, 张玥, 黄慧瑶, 任建松, 李霓, 代敏. 中国人群结直肠癌疾病负担分析. 中华流行病学杂志 2015; 7: 709-7014
6 Day RS. Treatment sequencing, asymmetry, and uncertainty: protocol strategies for combination chemotherapy. *Cancer Res* 1986; 46: 3876-3885 [PMID: 3731062]
7 Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676 [PMID: 12778165 DOI: 10.1038/nm0603-669]
8 Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001; 7: 987-989 [PMID: 11533692 DOI: 10.1038/nm0901-987]
9 Infante JR, Reid TR, Cohn AL, Edenfield WJ, Cescon TP, Hamm JT, Malik IA, Rado TA, McGee

PJ, Richards DA, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Cartwright TH. Axitinib and/or bevacizumab with modified FOLFOX-6 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2 study. *Cancer* 2013; 119: 2555-2563 [PMID: 23605883 DOI: 10.1002/cncr.28112]

10 Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-3712 [PMID: 15867200 DOI: 10.1200/JCO.2005.00.232]

11 Garcia-Alfonso P, Chaves M, Muñoz A, Salud A, García-Gonzalez M, Grávalos C, Massuti B, González-Flores E, Queralt B, López-Ladrón A, Losa F, Gómez MJ, Oltra A, Aranda E. Capecitabine and irinotecan with bevacizumab 2-weekly for metastatic colorectal cancer: the phase II AVAXIRI study. *BMC Cancer* 2015; 15: 327 [PMID: 25925749 DOI: 10.1186/S12885-015-1293-y]

12 Tebbutt NC, Wilson K, Gebski VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, Robinson B, Broad A, Ganju V, Ackland SP, Forgeson G, Cunningham D, Saunders MP, Stockler MR, Chua Y, Zalcberg JR, Simes RJ, Price TJ. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3191-3198 [PMID: 20516443 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.7723]

13 Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077-1085 [PMID: 24028813 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2]

14 Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3523-3529 [PMID: 18640933 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4138]

15 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065-1075 [PMID: 25088940 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4]

16 Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB, Mitchell SA, Mendoza TR, Willis G, Minasian LM, Clauser SB, Denicoff A, O'Mara A, Chen A, Bennett AV, Paul DB, Gagne J, Rogak L, Sit L, Viswanath V, Schrag D, Basch E. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Qual Life Res* 2014; 23: 257-269 [PMID: 23868457 DOI: 10.1007/s11136-013-0470-1]

17 马捷, 刘莹, 钟来平, 张陈平, 张志愿. Jadad量表与Cochrane偏倚风险图评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较. 中国口腔颌面外科杂志 2012; 10: 417-418

18 Delaney A, Bagshaw SM, Ferland A, Manns B, Laupland KB, Doig CJ. A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature. *Crit Care* 2005; 9: R575-R582 [PMID: 16277721 DOI: 10.1186/cc3803]

19 Nikolakopoulou A, Mavridis D, Salanti G. How to interpret meta-analysis models: fixed effect and random effects meta-analyses. *Evid Based Ment Health* 2014; 17: 64 [PMID: 24778439 DOI: 10.1136/eb-2014-101794]

20 Wolff RA, Fuchs M, Di Bartolomeo M, Hossain AM, Stoffregen C, Nicol S, Heinemann V. A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 study of maintenance enzastaurin with 5-fluorouracil/leucovorin plus bevacizumab after first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2012; 118: 4132-4138 [PMID: 22213153 DOI: 10.1002/cncr.26692]

21 Johnsson A, Hagman H, Frödin JE, Berglund A, Keldsen N, Fernebro E, Sundberg J, De Pont Christensen R, Garm Spindler KL, Bergström D, Jakobsen A. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT Trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 2335-2341 [PMID: 23788755 DOI: 10.1093/annonc/mdt236]

22 Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37 [PMID: 23168366 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1]

23 Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, Buyukberber S, Camci C, Sencan O, Kilickap S, Ozdener F, Cevik D. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 2013; 85: 328-335 [PMID: 24247559 DOI: 10.1159/000355914]

24 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544 [PMID: 17442997 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305]

25 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for

metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342 [PMID: 15175435 DOI: 10.1056/NEJMoa032691]
26 Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019 [PMID: 18421054 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930]
27 Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Abad A, Valladares M, Rivera F, Safont MJ, Martínez de Prado P, Gallén M, González E, Marcuello E, Benavides M, Fernández-Martos C, Losa F, Escudero P, Arrivi A, Cervantes A, Dueñas R, López-Ladrón A, Lacasta A, Llanos M, Tabernero JM, Antón A, Aranda E. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012; 17: 15-25 [PMID: 22234633 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0249]
28 Samson B, Tournigand C, Scheithauer W, Lledo G, Viret F, Andre T. Bevacizumab (Bev) with or without erlotinib as maintenance therapy, following induction first-line chemotherapy plus Bev, in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy and safety results of the International GERCOR DREAM Phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: Suppl: Abstract LBA3500
29 Velasco R, Bruna J. Oxaliplatin Neurotoxicity. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2014; 10: 303-312 [DOI: 10.1007/s11888-014-0230-9]
30 Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, André T, Tabah-Fisch I, de Gramont A. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394-400 [PMID: 16421419 DOI: 10.1200/JCO.2005.03.0106]
31 Giantonio BJ. Targeted therapies: Goldie-Coldman and bevacizumab beyond disease progression. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 311-312 [PMID: 19483736 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.66]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.351

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 351-357
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

胃癌肿瘤干细胞相关信号通路及靶向治疗研究进展

高云鹤, 马连港, 蔡爱珍, 郗洪庆, 陈 凛

高云鹤, 马连港, 蔡爱珍, 郗洪庆, 陈凛, 中国人民解放军总医院普通外科 普通外科研究所 北京市 100853

高云鹤, 在读硕士, 主要从事胃癌肿瘤干细胞的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81272698, 81672319.

作者贡献分布: 本文由高云鹤与马连港撰写; 郗洪庆负责修改; 蔡爱珍与陈凛负责审校.

通讯作者: 陈凛, 教授, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院普通外科; 普通外科研究所.
chenlinbj@sina.com
电话: 010-66939775

收稿日期: 2016-11-03
修回日期: 2016-12-06
接受日期: 2016-12-12
在线出版日期: 2017-02-08

Gastric cancer stem cells: Signal pathways and targeted therapies

Yun-He Gao, Lian-Gang Ma, Ai-Zhen Cai, Hong-Qing Xi, Lin Chen

Yun-He Gao, Lian-Gang Ma, Ai-Zhen Cai, Hong-Qing Xi, Lin Chen, Department of General Surgery, Chinese PLA General Hospital; Institute of General Surgery, Beijing 100853, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81272698 and 81672319.

Correspondence to: Lin Chen, Professor, Department of General Surgery, Chinese PLA General Hospital; Institute of General Surgery, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. chenlinbj@sina.com

Received: 2016-11-03
Revised: 2016-12-06
Accepted: 2016-12-12
Published online: 2017-02-08

Abstract

Gastric cancer is still one of the most common malignant neoplasms worldwide and the third leading cause of cancer-related death. Therefore, it is of great significance to clarify the mechanism of gastric cancer oncogenesis. In the past decades, the theory of cancer stem cell has enhanced our knowledge of gastric cancer. Cancer stem cells are defined as cells within a tumor that possess the capacity to self-renew and to cause the heterogeneous lineages of cancer cells that comprise the tumor. The dysregulation of certain signal pathways occurs during tumor formation. Recently, the research on gastric cancer stem cells (GCSCs) and related signal pathways has provided a new theoretical basis for clarifying the mechanism of gastric cancer and treating this malignancy. This review will discuss the role of related signal pathways in GCSCs and therapies targeting the key molecules of these pathways.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Cancer stem cell; Singal pathways; Targeted therapy

Gao YH, Ma LG, Cai AZ, Xi HQ, Chen L. Gastric cancer stem cells: Signal pathways and targeted therapies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 351-357 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/351.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.351

摘要

胃癌是世界范围内最常见的肿瘤之一, 其死亡率在全球所有肿瘤中居第3位. 因此, 探究

背景资料
肿瘤干细胞在肿瘤形成和演化中往往会导致不同的信号通路改变, 常见的干细胞相关信号通路有Wnt、Hedgehog、Notch、转化生长因子-β、Hippo等. 其异常对干细胞的自我更新、多向分化、化疗耐药、上皮间质转化等方面起到不同的作用.

同行评议者
沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科; 张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院

研发前沿
研究胃癌干细胞(gastric cancer stem cell, GCSC)的不同信号通路及关键靶点的异常变化, 为设计及应用靶向药物治疗提供了可能. 现阶段, 靶向肿瘤干细胞的药物主要有单克隆抗体、小分子化合物和中药提取物等.

胃癌的发病及演变机制, 为治疗胃癌提供理论依据尤为必要. 过去数十年中, 肿瘤干细胞的学说的提出与发展大大深化了人们对胃癌的认识. 肿瘤干细胞是一类具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的细胞, 胃癌干细胞(gastric cancer stem cell, GCSC)在发生进展过程中都会伴随干细胞相关信号通路的异常, 随着研究的深入, 特别是针对GCSC及相关信号通路的研究取得了一定的成果, 为阐明和治疗胃癌提供新的理论基础和实验依据. 本文就干细胞相关的几条信号通路对GCSC影响与机制和靶向抑制信号通路关键靶点的治疗进行了综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 肿瘤干细胞; 信号通路; 靶向治疗

核心提要: 靶向胃癌干细胞(gastric cancer stem cells, GCSC)相关信号通路及关键靶点的药物的出现, 以及近来数个临床试验的开展, 为提高胃癌诊疗水平, 改善胃癌患者的生存率带来了新的曙光. 本文从综述GCSC内相关信号通路的异常改变入手, 对上市或处于研发阶段的干细胞靶向药物作一综述, 为今后的肿瘤干细胞信号通路及靶向治疗研究提供基础.

高云鹤, 马连港, 蔡爱珍, 郁洪庆, 陈凛. 胃癌肿瘤干细胞相关信号通路及靶向治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 351-357 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/351.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.351

0 引言

目前认为胃癌干细胞(gastric cancer stem cells, GCSC)的起源主要有2种可能[1]: (1)正常的胃黏膜干细胞经过突变产生“干性”重激活产生[2,3]; (2)骨髓间充质干细胞易位到胃黏膜位置, 由于炎症因素刺激导致微环境改变和基因变化, 进而经过化生/不典型增生等过程产生[4]. GCSC可通过不对称分裂, 产生具有较强增殖能力和异质性的子代肿瘤细胞, 而干细胞自身则保持相对幼稚/未分化的状态, 从而保持自我更新能力[5,6]; GCSC也同上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)现象密切相关, 具有多向分化潜能的GCSC可分化出具有间质特性的肿瘤细胞[7], 从而为肿瘤的转移提供基础. 因此, GCSC既是肿瘤发生的起源, 也同时在肿瘤的转移、复发和化疗耐药中起到重要作用.

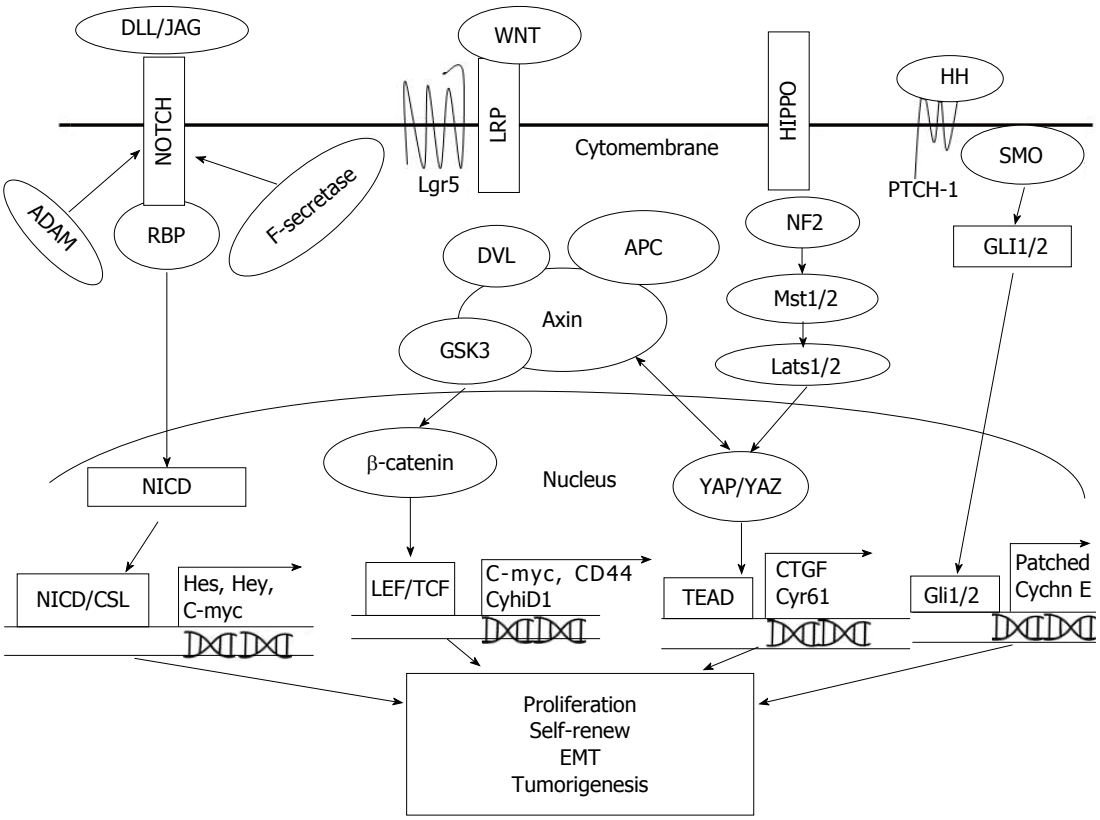
1 胃癌肿瘤干细胞的分离、培养与鉴定

目前, 胃癌肿瘤干细胞的分离提取来源主要有人胃癌肿瘤组织和已建成的胃癌细胞系2种[8], 亦有从胃癌患者外周血中分离的报道, 但应用较少[9]. 在胃癌原代细胞或胃癌细胞系中, 应用流式细胞术或磁性活化细胞分选术分选出表达特定表面标志物的细胞, 无血清悬浮培养于超低吸附板中, 再进行干细胞特性鉴定, 是GCSC常见的培养鉴定流程. 现阶段GCSC的表面标志物比较公认的有CD44, 另外有学者分别提出CD24、CD54、CD133、EpCAM、ALDH1、Lgr5、Musashi-1等可作为GCSC的候选表面标志物[10-17], 上述标志物可单独或组合作为分选GCSC的表面标志物. 但是由于目前GCSC的表面标志物仍缺乏特异性, 因此部分文献也将分选出的GCSC称为胃癌干样细胞.

在分选出特定群体的胃癌细胞后, 需要进行干细胞特性的鉴定, 目前较为常用的实体瘤干细胞鉴定方法主要包括以下几种[18]: (1)细胞悬浮成球/克隆形成能力: 在无血清超低吸附环境中培养, 只有具有自我更新能力的干细胞能够形成悬浮球并且稳定传代; (2)放化疗耐药性: 经过一定剂量的放疗或化疗药物处理, 依然能够存活的细胞亚群可认为具有一定“干性”; (3)干性相关基因及蛋白表达情况: 应用流式细胞仪或qPCR检测“干性”相关基因[19], 包括了*CD44*、*SOX-2*、*Oct-4*、*Nanog*、*Bmi1*等, 上述基因的高表达代表细胞具有较强的增殖和自我更新能力; (4)细胞分化能力: 肿瘤干细胞可在不同的培养环境中产生EMT或者间质上皮转化现象; (5)免疫缺陷小鼠体内成瘤能力: 少量肿瘤干细胞即可在免疫缺陷小鼠(裸小鼠、SCID小鼠、NSG小鼠等)体内成瘤并稳定传代被认为是肿瘤干细胞鉴定的“金标准”, 结合现有文献报道和我们的经验, 最少100个胃癌悬浮球即可在8 wk内形成体积达500 mm^3的皮下移植瘤. 经过以上方法培养与鉴定的胃癌细胞, 可认为是GCSC或富集GCSC的胃癌干样细胞.

2 胃癌肿瘤干细胞与异常信号通路

2.1 Notch信号通路与GCSC *Notch*基因最早于1917年由Morgan在果蝇中发现, 因其功能缺



相关报道 胃癌肿瘤干细胞起源于正常的胃黏膜Lgr5$^+$或Mist1$^+$正常干细胞, 亦有报道其起源于骨髓源性间充质干细胞. 在肿瘤干细胞形成之后, 同普通体细胞相比, 往往存在信号通路的异常改变.

图 1　GCSCs内信号通路机制图. GCSC: 胃癌干细胞.

失可造成果蝇翅膀产生切迹命名. 在哺乳动物中, Notch信号通路由其配体(Delta-like1,3,4及Jagged1,2)、受体(Notch1-4)及细胞内效应机器-重组结合蛋白κ3部分组成[20]. Notch配体与受体的结合会启动由ADAM金属蛋白酶家族成员介导的级联蛋白分裂和由γ分泌酶介导的内部分裂, 从而促使Notch细胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD)易位进入细胞核. 入核后的NICD与其转录因子结合从而激活其下游靶基因(*Hes*/*Hey*家族基因、*CyclinD1*、*PI3K*、*AKT*、*C-Myc*)等的表达(图1)[21].

Notch信号通路在肿瘤中经常处于活化状态. 在GCSC中, 抑制Notch信号受体与配体结合, 或者使用γ分泌酶抑制剂DAPT均可导致肿瘤干细胞的克隆形成能力降低[22]. Sun等[23]以免疫组化和蛋白印记等方法检测胃癌标本和细胞系中Notch受体及其关键下游基因的表达水平, 发现了肠型胃癌与Notch1异常激活密切相关, 而且Notch1的活性受Delta-like1配体的调节; 而在Notch2高表达的胃癌病例中, *Hes*基因及其翻译产物Hes1蛋白则异常高表达, 但是在这些组织中Notch1的表达水平较低(或表达缺失), 提示不同的Notch受体可能与不同的胃癌病理分型有关. 在肿瘤干细胞的起源方面, Notch通路的关键基因*Hath1*是GCSC的来源-胃黏膜主细胞中的重要转录调节因子, Hath1可调控胃正常干细胞的增殖分化, 其异常表达同肿瘤发生进展也密切相关[24]. 并且Notch通路相关基因(*Hes*/*Hey*等)在GCSC中异常高表达, 以上一系列发现均提示Notch通路可能在从正常胃黏膜细胞向肿瘤细胞转变过程中起到重要的作用.

DAPT可以通过阻断Notch受体的内部分裂来抑制信号通路的传导, 临床前研究发现其同糖皮质激素的联合使用能够降低药物的胃肠道副反应等不良作用, 这为后期临床试验的开展奠定了基础[25]. Li等[22]研究发现DAPT能够抑制CD44$^+$ MKN45胃癌干样细胞的生长及EMT过程, 而对CD44$^-$ MKN45细胞则未发现上述改变, 提示DAPT可能选择性地针对胃癌干样细胞起到抑制作用. 然而, 不同Notch受体的表达与胃癌的病理分型紧密相关, 因此明确患者的病理类型以及选择合适的Notch受体抑制剂也尤为重要. 除此之外, 由于Notch信号通路在人体正常干细胞(somatic stem cells, SSCs)中也同样激活, 因此在抑制该信号通路时应选择合适的靶

创新盘点

GCSC的起源和发展同干细胞信号通路的改变近来逐步为研究者所关注. 随着“精准医疗”概念的产生和应用, 特异性靶向肿瘤干细胞的药物必将成为今后研究的热点.

向位置以避免对正常SSCs产生影响[25].

2.2 Hedgehog信号通路与GCSC *Hedgehog*基因是一种具有分节极性的基因, Hedgehog信号通路以Hedgehog-Ptch-Smo-Gli1为信号转导轴, 以细胞自分泌或旁分泌的3种配体Sonic(Shh)、Desert(Dhh)、Indian(Ihh)为起点[26]. 在Hedgehog(HH)配体缺失的情况下, 跨膜受体Ptch1与下游的Smo蛋白结合并抑制其活性; 当HH配体与Ptch1受体结合后, 则解除对Smo蛋白的抑制, 活化的Smo将信号传递到核转录因子Gli1/2, 从而启动下游基因(*Bcl-2*、*Cyclins*、*Snail*等)转录[27].

一般认为胃癌肿瘤干细胞的HH配体是通过自身分泌产生的配体来启动Hedgehog信号通路的, 该信号通路在肿瘤干细胞的特性维持、EMT过程中起到重要作用[28]. Song等[29]发现在人胃癌组织和细胞系分离的GCSC中, HH信号通路及下游关键蛋白(Ptch和Gli1)异常高表达, 随后使用药物环巴胺抑制HH通路并降低了干细胞悬浮球形成能力和化疗耐药能力. 在$CD44^+$/Musashi-1^+的胃癌干样细胞中, Hedgehog信号通路下游分子Gli1、ABCG2对干细胞的化疗耐药能力起到维持的作用. 研究者在小鼠$Lgr5^+$的胃正常干细胞中过表达Gli2A(Gli2激活态), 3 wk后成功诱导小鼠胃癌发生(65%原位癌, 23%浸润癌), 同时在肿瘤中可发现$Lgr5^+$的胃癌细胞产生肿瘤干细胞特性, 其形态发生间质样改变, 即产生EMT现象, 从而为肿瘤的侵袭转移提供可能[14,30].

第一种应用于临床的Hh通路的靶向抑制药物为环靶明-一种小分子的SMO蛋白抑制剂, 现阶段该药物主要应用于基底细胞肿瘤和髓母细胞瘤, 在胃癌中的应用已有体外实验证实其效果[31], 我们的前期研究也证实了环靶明可选择性诱导$CD44^+CD54^+$胃癌干样细胞的凋亡. GDC-0449同样是一种抑制SMO蛋白的药物, 目前正在多种包括胃癌等多种实体肿瘤中进行临床实验. 针对Hh受体与Ptch1的结合所开发的多种单克隆抗体, 在体外实验中也被证实有效[32]. 鉴于Hh信号通路与胃癌的密切关系, 以及已应用的靶向药物安全性、有效性的证实, 使得针对胃癌的靶向Hh通道的药物前景尤为令人期待.

2.3 Wnt/β-catenin信号通路与GCSC Wnt信号通路包括经典(Wnt/β-catenin通路)和非经典(细胞极性通路、Wnt/Ca^{2+}途径等)途径, 通过自分泌或旁分泌发挥作用. 近年来的研究证实经典Wnt信号通路在肿瘤干细胞的特性维持和肿瘤增殖中起到重要作用. 其信号传导主要通过Wnt蛋白配体与胞膜上的卷曲蛇纹石受体和低密度脂蛋白受体5/6结合, 激活胞质中的松散蛋白后将糖原合成酶3β磷酸化, 从而抑制β-catenin的降解, 导致β-catenin数量累积并进入细胞核内与转录因子(TCF/LEF)发生相互作用, 激活下游干性相关靶基因(如*C-myc*、*CyclinD1*、*CD44*、*Lgr5*等)从而引起干细胞特性的改变[32,33].

Mao等[34]和Xi等[35]研究者分别发现在胃癌组织和胃癌细胞系中, Wnt蛋白较正常组织和细胞高表达. 并且进一步过表达Wnt1蛋白或者上游受体Lgr5可以提高胃癌肿瘤干细胞的悬浮成球能力以及细胞化疗耐药性. 而通过DKK-1抑制Wnt/β-catenin通路后, $CD44^+$的胃癌干样细胞悬浮成球能力、裸鼠成瘤能力也显著降低. 深入机制研究发现此现象可能是通过改变下游的β-catenin入核, 调节*CD44*等干性相关靶基因的转录有关. 另外, 胃癌发展过程中的重要治病菌-幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染胃癌干样细胞后, 其悬浮成球能力较未感染者有显著提高[35], 而抑制Wnt信号通路之后可逆转上述现象. 机制研究发现, *H. pylori*可通过激活Wnt/β-catenin信号通路导致胃癌细胞干细胞相关蛋白(Nanog, Oct-4)的高表达, 这提示在*H. pylori*感染者体内, Wnt通路异常可能促进GCSC的进展过程.

靶向该信号通路的药物主要通过阻断β-catenin等关键蛋白以及各类Wnt分子的抗体, 这些药物尚处于研究向临床应用转换的阶段[36]. 沙利霉素是一种聚醚类抗生素, 其可通过选择性抑制钾离子载体从而抑制Wnt/β-catenin信号通路的活性. 在乳腺癌和淋巴细胞白血病中, 沙利霉素可选择性的抑制肿瘤干细胞和诱导肿瘤干细胞凋亡[37]. 而在胃癌中, 沙利霉素可选择性地抑制干细胞特性较高的胃癌细胞亚群[38], 对正常胃黏膜细胞系则影响较小, 这为该药今后的临床应用提供了基础. 另外, 一种植物来源的化合物-吴茱萸碱被证实可以在胃癌细胞系中抑制β-catenin的形成从而抑制Wnt信号通路, 并使得胃癌细胞干细胞特性减弱. 使用吴茱萸碱处理后, 胃癌干样细胞的悬

浮成球能力明显降低, 干细胞相关基因(*Sox2*、*Oct4*、*Bmi-1*)等转录减少, 细胞迁移能力也明显降低, 并且使得胃癌细胞对铂类化疗药物更加敏感, 显示出其潜在的临床药用价值[39].

2.4 Hippo-Yap信号通路与GCSC Hippo信号通路是一种抑制细胞生长、增殖和促进凋亡的抑癌信号通路[40]. 近年来的研究[41,42]表明, Hippo信号通路中的失活可能导致细胞生长调控失衡, 进而导致肿瘤发生. 在哺乳动物中, Hippo信号通路其组成成分依次为NF2、Mst1/2、Lats1/2、WW45, 以及核心蛋白-转录共激活因子YAP及其同源物转录共活化因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ). Hippo通路经过级联反应依次活化关键分子, 最终导致YAP/TAZ磷酸化及泛素化并发生降解, 从而发挥抑制细胞生长的作用; 在Hippo上游无相关激活因子或通路异常时, 非磷酸化状态的YAP/TAZ转移入核, 与转录激活因子TEAD/TEF家族结合调节靶基因的表达, 导致细胞增殖异常.

近来研究发现, Hippo/YAP信号通路在肿瘤干细胞形成的自我更新中起到重要作用. Gregorieff等[43]发现在$Lg5^+$的胃肠道干细胞中, 细胞的自我更新能力获得及肿瘤干细胞的形成需要依赖YAP的异常表达. 日本学者Fujimoto等[44]的研究显示, 在胃癌干样细胞中, 抑制Hippo信号通路活性会导致胃癌干样细胞的自我更新能力、裸鼠成瘤能力、化疗耐药能力等明显增强, 并且提出胃癌细胞中蛋白酶激活受体1可能导致Hippo信号通路失活, 进而导致YAP累积随后入核启动下游转录因子, 从而导致细胞增殖并“干性”增强; 而在干细胞的EMT能力方面, Hippo通路的失活可能通过升高转录因子Snail调控E-cadherin表达降低, 从而促使肿瘤干细胞向间质细胞转化, 为细胞的侵袭转移提供基础.

靶向Hippo信号通路的药物尚处于研究阶段, 陆续有更多的Hippo通路抑制化合物被发现. 维替泊芬[45]可以竞争性抑制YAP-TEAD结合从而抑制Hippo通路传导, 在YAP过表达的小鼠中注射维替泊芬可以抑制肿瘤干细胞的增殖而对正常细胞及组织的生长发育没有影响. 另外, 多巴酚丁胺可通过激活异三聚体G蛋白导致YAP出核[46], 从而抑制Hippo下游基因转录表达; C19是一种新发现的小分子化合物, 可诱导TAZ降解, 从而抑制Hippo通路的原癌基因作用[47,48]. 但上述药物或化合物均只在体外实验中证实其效果, 尚需要更多的临床试验验证其疗效.

3 结论

随着研究的深入, 更多的证据支持并证实了胃癌肿瘤干细胞的存在. 诚然, 由于现阶段研究存在的局限, 干细胞的分离鉴定、细胞内各信号通路上下游及相互关系还尚未完全阐明. 然而在探究其分子调控机制的同时, 已有相当部分的靶向药物开始进入临床或临床试验阶段, 虽然其疗效还有待结论验证, 但与传统治疗方法相比, 靶向肿瘤干细胞的药物能够更精确地作用于目标靶点, 更精准地抑制干细胞的特性和恶性生物学行为, 这势必为胃癌的治疗带来新的希望.

应用要点

目前, 已有数种靶向GCSC信号通路关键靶点的药物上市或进入临床试验阶段(如环靶明等). 随着对GCSC发生发展机制的研究深入, 将有更多更具特异性、不良反应更小的GCSC靶向药物问世.

4 参考文献

1 Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 275-291 [PMID: 24607403 DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.006]

2 Karam SM. Lineage commitment and maturation of epithelial cells in the gut. *Front Biosci* 1999; 4: D286-D298 [PMID: 10077541 DOI: 10.2741/A426]

3 Hayakawa Y, Ariyama H, Stancikova J, Sakitani K, Asfaha S, Renz BW, Dubeykovskaya ZA, Shibata W, Wang H, Westphalen CB, Chen X, Takemoto Y, Kim W, Khurana SS, Tailor Y, Nagar K, Tomita H, Hara A, Sepulveda AR, Setlik W, Gershon MD, Saha S, Ding L, Shen Z, Fox JG, Friedman RA, Konieczny SF, Worthley DL, Korinek V, Wang TC. Mist1 Expressing Gastric Stem Cells Maintain the Normal and Neoplastic Gastric Epithelium and Are Supported by a Perivascular Stem Cell Niche. *Cancer Cell* 2015; 28: 800-814 [PMID: 26585400 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.10.003]

4 Li XB, Yang G, Zhu L, Tang YL, Zhang C, Ju Z, Yang X, Teng Y. Gastric Lgr5(+) stem cells are the cellular origin of invasive intestinal-type gastric cancer in mice. *Cell Res* 2016; 26: 838-849 [PMID: 27091432 DOI: 10.1038/cr.2016.47]

5 Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, Cai X, Fox JG, Goldenring JR, Wang TC. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306: 1568-1571 [PMID: 15567866 DOI: 10.1126/science.1099513]

6 Kasashima H, Yashiro M, Nakamae H, Masuda G, Kinoshita H, Morisaki T, Fukuoka T, Hasegawa T, Sakurai K, Toyokawa T, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Ohira M, Nakane T, Hino M, Hirakawa K. Bone marrow-derived stromal cells are associated with gastric cancer progression. *Br J Cancer* 2015; 113: 443-452 [PMID: 26125445 DOI: 10.1038/bjc.2015.236]

7 Sato R, Semba T, Saya H, Arima Y. Concise Review: Stem Cells and Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: Biological Implications and

名词解释

胃癌干细胞(GCSC): 指胃癌中存在的一群具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞群. 理论上, 单个GCSC即可增殖分化出肿瘤所包含的肿瘤细胞和间质细胞.

Therapeutic Targets. *Stem Cells* 2016; 34: 1997-2007 [PMID: 27251010 DOI: 10.1002/stem.2406]

8 张海宏, 王雪晶, 石玮. 胃癌干细胞分离鉴定研究进展. 空军医学杂志 2012; 28: 21-23

9 Chen T, Yang K, Yu J, Meng W, Yuan D, Bi F, Liu F, Liu J, Dai B, Chen X, Wang F, Zeng F, Xu H, Hu J, Mo X. Identification and expansion of cancer stem cells in tumor tissues and peripheral blood derived from gastric adenocarcinoma patients. *Cell Res* 2012; 22: 248-258 [PMID: 21727908 DOI: 10.1038/cr.2011.109]

10 Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, Gordon SA, Shimada Y, Wang TC. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 2009; 27: 1006-1020 [PMID: 19415765 DOI: 10.1002/stem.30]

11 Zhang C, Li C, He F, Cai Y, Yang H. Identification of CD44+CD24+ gastric cancer stem cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1679-1686 [PMID: 21882047 DOI: 10.1007/s00432-011-1038-5]

12 Nosrati A, Naghshvar F, Khanari S. Cancer Stem Cell Markers CD44, CD133 in Primary Gastric Adenocarcinoma. *Int J Mol Cell Med* 2014; 3: 279-286 [PMID: 25635255]

13 Nishikawa S, Konno M, Hamabe A, Hasegawa S, Kano Y, Fukusumi T, Satoh T, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Ishii H. Surgically resected human tumors reveal the biological significance of the gastric cancer stem cell markers CD44 and CD26. *Oncol Lett* 2015; 9: 2361-2367 [PMID: 26137071 DOI: 10.3892/ol.2015.3063]

14 Xu M, Gong A, Yang H, George SK, Jiao Z, Huang H, Jiang X, Zhang Y. Sonic hedgehog-glioma associated oncogene homolog 1 signaling enhances drug resistance in CD44(+)/Musashi-1(+) gastric cancer stem cells. *Cancer Lett* 2015; 369: 124-133 [PMID: 26276718 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.005]

15 Goldenring JR, Nam KT, Mills JC. The origin of pre-neoplastic metaplasia in the stomach: chief cells emerge from the Mist. *Exp Cell Res* 2011; 317: 2759-2764 [PMID: 21907708 DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.08.017]

16 Chen XL, Chen XZ, Wang YG, He D, Lu ZH, Liu K, Zhang WH, Wang W, Li CC, Xue L, Zhao LY, Yang K, Liu JP, Zhou ZG, Hu JK, Mo XM. Clinical significance of putative markers of cancer stem cells in gastric cancer: A retrospective cohort study. *Oncotarget* 2016; 7: 62049-62069 [PMID: 27557490 DOI: 10.18632/oncotarget.11384]

17 Nguyen PH, Giraud J, Chambonnier L, Dubus P, Wittkop L, Belleannée G, Collet D, Soubeyran I, Evrard S, Rousseau B, Dugot-Senant N, Mégraud F, Mazurier F, Varon C. Characterization of biomarkers of tumorigenic and chemoresistant cancer stem cells in human gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016 Sep 12. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27620279 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2157]

18 杨东, 钱海利, 李贵新. 胃癌干细胞鉴定和治疗的研究进展. 中国肿瘤临床 2011; 38: 1412-1414

19 Zhang W, Sui Y, Ni J, Yang T. Insights into the Nanog gene: A propeller for stemness in primitive stem cells. *Int J Biol Sci* 2016; 12: 1372-1381 [PMID: 27877089 DOI: 10.7150/ijbs.16349]

20 Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999; 284: 770-776 [PMID: 10221902 DOI: 10.1126/science.284.5415.770]

21 Borggrefe T, Oswald F. The Notch signaling pathway: transcriptional regulation at Notch target genes. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 1631-1646 [PMID: 19165418 DOI: 10.1007/s00018-009-8668-7]

22 Li LC, Peng Y, Liu YM, Wang LL, Wu XL. Gastric cancer cell growth and epithelial-mesenchymal transition are inhibited by γ-secretase inhibitor DAPT. *Oncol Lett* 2014; 7: 2160-2164 [PMID: 24932308 DOI: 10.3892/ol.2014.1980]

23 Sun Y, Gao X, Liu J, Kong QY, Wang XW, Chen XY, Wang Q, Cheng YF, Qu XX, Li H. Differential Notch1 and Notch2 expression and frequent activation of Notch signaling in gastric cancers. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 451-458 [PMID: 21466361 DOI: 10.1043/2009-0665-OA.1]

24 Sekine A, Akiyama Y, Yanagihara K, Yuasa Y. Hath1 up-regulates gastric mucin gene expression in gastric cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 344: 1166-1171 [PMID: 16647036 DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.03.238]

25 Real PJ, Ferrando AA. NOTCH inhibition and glucocorticoid therapy in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1374-1377 [PMID: 19357700 DOI: 10.1038/nature04703]

26 Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev* 2001; 15: 3059-3087 [PMID: 11731473 DOI: 10.1101/gad.938601]

27 Wang B, Fallon JF, Beachy PA. Hedgehog-regulated processing of Gli3 produces an anterior/posterior repressor gradient in the developing vertebrate limb. *Cell* 2000; 100: 423-434 [PMID: 10693759 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80678-9]

28 Katoh Y, Katoh M. Hedgehog signaling pathway and gastric cancer. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 1050-1054 [PMID: 16258256 DOI: 10.4161/cbt.4.10.2184]

29 Song Z, Yue W, Wei B, Wang N, Li T, Guan L, Shi S, Zeng Q, Pei X, Chen L. Sonic hedgehog pathway is essential for maintenance of cancer stem-like cells in human gastric cancer. *PLoS One* 2011; 6: e17687 [PMID: 21394208 DOI: 10.1371/journal.pone.0017687]

30 Syu LJ, Zhao X, Zhang Y, Grachtchouk M, Demitrack E, Ermilov A, Wilbert DM, Zheng X, Kaatz A, Greenson JK, Gumucio DL, Merchant JL, di Magliano MP, Samuelson LC, Dlugosz AA. Invasive mouse gastric adenocarcinomas arising from Lgr5+ stem cells are dependent on crosstalk between the Hedgehog/GLI2 and mTOR pathways. *Oncotarget* 2016; 7: 10255-10270 [PMID: 26859571 DOI: 10.18632/oncotarget.7182]

31 任雪萍, 姜藻, 张全安. 环巴胺对人胃癌SGC-7901细胞中β-catenin及E-cadherin基因表达的影响. 实用癌症杂志 2013; 28: 331-334

32 Scales SJ, de Sauvage FJ. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 303-312 [PMID: 19443052 DOI: 10.1016/j.tips.2009.03.007]

33 Krausova M, Korinek V. Wnt signaling in adult intestinal stem cells and cancer. *Cell Signal* 2014; 26: 570-579 [PMID: 24308963 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.11.032]

34 Mao J, Fan S, Ma W, Fan P, Wang B, Zhang J,

Wang H, Tang B, Zhang Q, Yu X, Wang L, Song B, Li L. Roles of Wnt/β-catenin signaling in the gastric cancer stem cells proliferation and salinomycin treatment. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1039 [PMID: 24481453 DOI: 10.1038/cddis.2013.515]

35 Xi HQ, Cai AZ, Wu XS, Cui JX, Shen WS, Bian SB, Wang N, Li JY, Lu CR, Song Z, Wei B, Chen L. Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 is associated with invasion, metastasis, and could be a potential therapeutic target in human gastric cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 2011-2020 [PMID: 24594994 DOI: 10.1038/bjc.2014.112]

36 Yong X, Tang B, Xiao YF, Xie R, Qin Y, Luo G, Hu CJ, Dong H, Yang SM. Helicobacter pylori upregulates Nanog and Oct4 via Wnt/β-catenin signaling pathway to promote cancer stem cell-like properties in human gastric cancer. *Cancer Lett* 2016; 374: 292-303 [PMID: 26940070 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.032]

37 Katoh M, Katoh M. WNT signaling pathway and stem cell signaling network. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4042-4045 [PMID: 17634527 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2316]

38 Lu D, Choi MY, Yu J, Castro JE, Kipps TJ, Carson DA. Salinomycin inhibits Wnt signaling and selectively induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 13253-13257 [PMID: 21788521 DOI: 10.1073/pnas.1110431108]

39 Zhi QM, Chen XH, Ji J, Zhang JN, Li JF, Cai Q, Liu BY, Gu QL, Zhu ZG, Yu YY. Salinomycin can effectively kill ALDH(high) stem-like cells on gastric cancer. *Biomed Pharmacother* 2011; 65: 509-515 [PMID: 21996439 DOI: 10.1016/j.biopha.2011.06.006]

40 Wen Z, Feng S, Wei L, Wang Z, Hong D, Wang Q. Evodiamine, a novel inhibitor of the Wnt pathway, inhibits the self-renewal of gastric cancer stem cells. *Int J Mol Med* 2015; 36: 1657-1663 [PMID: 26497016 DOI: 10.3892/ijmm.2015.2383]

41 Edgar BA. From cell structure to transcription: Hippo forges a new path. *Cell* 2006; 124: 267-273 [PMID: 16439203 DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.005]

42 Hong W, Guan KL. The YAP and TAZ transcription co-activators: key downstream effectors of the mammalian Hippo pathway. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23: 785-793 [PMID: 22659496 DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.05.004]

43 Gregorieff A, Liu Y, Inanlou MR, Khomchuk Y, Wrana JL. Yap-dependent reprogramming of Lgr5(+) stem cells drives intestinal regeneration and cancer. *Nature* 2015; 526: 715-718 [PMID: 26503053 DOI: 10.1038/nature15382]

44 Fujimoto D, Ueda Y, Hirono Y, Goi T, Yamaguchi A. PAR1 participates in the ability of multidrug resistance and tumorigenesis by controlling Hippo-YAP pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 34788-34799 [PMID: 26431277 DOI: 10.18632/oncotarget.5858]

45 Steinhardt AA, Gayyed MF, Klein AP, Dong J, Maitra A, Pan D, Montgomery EA, Anders RA. Expression of Yes-associated protein in common solid tumors. *Hum Pathol* 2008; 39: 1582-1589 [PMID: 18703216 DOI: 10.1016/j.humpath.2008.04.012]

46 Liu-Chittenden Y, Huang B, Shim JS, Chen Q, Lee SJ, Anders RA, Liu JO, Pan D. Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP. *Genes Dev* 2012; 26: 1300-1305 [PMID: 22677547 DOI: 10.1101/gad.192856.112]

47 Bao Y, Nakagawa K, Yang Z, Ikeda M, Withanage K, Ishigami-Yuasa M, Okuno Y, Hata S, Nishina H, Hata Y. A cell-based assay to screen stimulators of the Hippo pathway reveals the inhibitory effect of dobutamine on the YAP-dependent gene transcription. *J Biochem* 2011; 150: 199-208 [PMID: 21586534 DOI: 10.1093/jb/mvr063]

48 Jiao S, Wang H, Shi Z, Dong A, Zhang W, Song X, He F, Wang Y, Zhang Z, Wang W, Wang X, Guo T, Li P, Zhao Y, Ji H, Zhang L, Zhou Z. A peptide mimicking VGLL4 function acts as a YAP antagonist therapy against gastric cancer. *Cancer Cell* 2014; 25: 166-180 [PMID: 24525233 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.010]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

同行评价

本文对胃癌肿瘤干细胞相关的信号通路进行了系统的分类论述, 是利用胃癌肿瘤干细胞应用于胃癌治疗靶点的基础所在, 为阐明和治疗胃癌提供了新的理论基础和依据, 有较好的学术价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.358

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 358-363
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

胃印戒细胞癌研究新进展

王久利, 凌志强

背景资料
胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 胃印戒细胞癌是一种特殊类型的胃癌. 随着新的胃癌组织分型的不断产生, 胃印戒细胞癌的发病率在逐年上升. 胃印戒细胞癌进展快、低分化、早期不易诊断、临床预后较差. 了解胃印戒细胞癌的独特病理特征与肿瘤形成对诊断和治疗提供了一定帮助.

王久利, 凌志强, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

王久利, 凌志强, 浙江省肿瘤医院 浙江省肿瘤研究所 浙江省杭州市 310022

王久利, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤的基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81372332, 81572822; 浙江省自然科学基金重点资助项目, No. LZ13H160002.

作者贡献分布: 王久利与凌志强对此文所作贡献均等; 本文文献查找、总结分析及写作由王久利完成; 文章校正由凌志强完成.

通讯作者: 凌志强, 研究员, 310022, 浙江省杭州市拱墅区半山东路1号, 浙江省肿瘤医院, 浙江省肿瘤研究所.
lingzq@zjcc.org.cn
电话: 0571-88122423

收稿日期: 2016-11-11
修回日期: 2016-12-02
接受日期: 2016-12-12
在线出版日期: 2017-02-08

Progress in research of gastric signet ring cell carcinoma

Jiu-Li Wang, Zhi-Qiang Ling

Jiu-Li Wang, Zhi-Qiang Ling, the Second Clinical Medical College of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Jiu-Li Wang, Zhi-Qiang Ling, Zhejiang Cancer Research Institute of Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81372332 and 81572822; Key Project of Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LZ13H160002.

Correspondence to: Zhi-Qiang Ling, Researcher, Zhejiang Cancer Research Institute of Zhejiang Cancer Hospital, 1 Banshan East Road, Gongshu District, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China. lingzq@zjcc.org.cn

Received: 2016-11-11
Revised: 2016-12-02
Accepted: 2016-12-12
Published online: 2017-02-08

Abstract
Gastric signet ring cell carcinoma is a special type of gastric cancer. In recent years the incidence of gastric cancer has decreased, but the incidence of gastric signet ring cell carcinoma is still rising. Although a large number of studies reported the clinicopathologic features and oncogenesis of gastric signet ring cell carcinoma, the results are inconsistent. This article mainly discusses the clinicopathologic features, prognosis, and molecular characteristics of oncogenesis of gastric signet ring cell carcinoma to provide a basis and strategy for individualized treatment of this malignancy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric signet ring cell carcinoma; Prognosis; Oncogenesis

Wang JL, Ling ZQ. Progress in research of gastric signet ring cell carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 358-363 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/358.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.358

摘要
胃印戒细胞癌是一种特殊类型的胃癌. 近年来胃癌的发病率有所降低, 但胃印戒细胞癌的发病率仍不断上升. 尽管大量的研究报道了胃印戒细胞癌特殊的临床病理特征、预后及肿瘤分子特征, 但结果却不一致. 这篇文章我们主要阐述胃印戒细胞癌的临床病

同行评议者
陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科

理特征、早期与进展期胃癌的预后及肿瘤形成的分子特征. 以便为后续胃印戒细胞癌个体化治疗提供依据与策略.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃印戒细胞癌; 预后; 肿瘤形成

核心提要: 与其他类型胃癌相比, 胃印戒细胞癌的流行病学及肿瘤形成方面有很大差异. 本文分别从早期胃癌与进展期胃癌2个方面阐述了胃印戒细胞癌独特的临床病理特征与预后. 并且在分子水平上重点讲述了*CDH1*基因在胃印戒细胞癌形成过程的机制.

王久利, 凌志强. 胃印戒细胞癌研究新进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 358-363 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/358.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.358

0 引言

尽管胃癌的发病率已下降了几十年, 但一直是死亡相关肿瘤的主要原因之一. 据文献报道[1]2012年全球每年新增951600胃癌病例(占总数的6.8%), 发病率位居全球恶性肿瘤第5位, 死亡率居全球恶性肿瘤的第3位. 严重威胁到世界人民的生命健康. 胃印戒细胞癌是一种含有大量黏液的特殊类型胃癌. 近年来胃印戒细胞癌的发病率不断上升[2]. Henson等[3]分析了1973-2000年肠型和弥漫型胃癌的发病趋势, 结果发现弥漫型胃癌的发生率增加了近10倍. 发病率增加的可能原因是新的组织分型方法的产生. 根据WTO分型, 在胃癌中印戒细胞癌能够更好的被诊断. 先前的研究中印戒细胞癌属于Lauren分型的“弥漫型”[4]、Ming分型的“浸润性”[5]、Nakamura的“未分化型”[6].

1 胃印戒细胞癌特殊的临床病理特征

胃印戒细胞癌具有独特的流行病学和肿瘤生成特征. 他分为2种形式: 早期胃癌和进展期胃癌. 研究[7,8]证实胃印戒细胞癌在胃癌中占3.4%-39.0%. 胃印戒细胞癌与其他类型胃癌在临床病理特征及危险因素方面存在明显差异. 早期发现胃印戒细胞癌好发于青年、女性, 年龄一般平均在57岁左右[9], 这可能与体内性激素水平有关. Kim等[10]回顾性分析了4722例胃癌患者, 结果发现女性患者更倾向于青年人、低分化、印戒细胞癌, 而且在女性印戒细胞癌中ER-β表达明显不同, 但具体机制尚不清楚. 同时胃印戒细胞癌同其他类型胃癌解剖位置有所差异, 胃印戒细胞癌好发于胃中1/3处[11], 但是早期的研究认为胃印戒细胞癌与其他类型胃癌解剖位置不存在差异. 胃印戒细胞癌趋向于弥漫型胃癌, 分化差, 一般患者发现时已处于Ⅲ期或Ⅳ期[12]. 胃癌的发生是多因素, 多阶段演进的过程. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌发生的主要原因. 但是*H. pylori*感染在胃印戒细胞癌存在争议. 另外引起胃癌的危险因素(如高盐饮食、吸烟、肥胖等)在胃印戒细胞癌中也很少被研究.

2 不同分期的临床预后

2.1 早期胃印戒细胞癌的预后 不同临床分期的胃印戒细胞癌临床预后具有一定争议. 对于早期胃癌, 最近的研究认为与其他类型相比, 胃印戒细胞癌具有更好的预后[13-15]. 有研究认为对于早期胃癌患者, 印戒细胞癌与其他类型胃癌相比, 黏膜下淋巴结转移程度相近, 患者的3年生存率无统计学差异[16]. Kim等[17]研究认为对于黏膜内癌, 印戒细胞癌和低分化管状腺癌有相近的淋巴结转移率, 这种转移率明显高于高分化腺癌. 早期胃印戒细胞癌具有良好预后可能的原因是由于早期胃癌患者年龄多倾向于青年, 而且早期胃印戒细胞癌多局限于黏膜层, 很少有淋巴结的浸润.

2.2 进展期胃印戒细胞癌的预后 对于进展期胃癌, 患者的预后存在很大差异. 一些临床医生认为胃印戒细胞癌与其他类型胃癌相比具有不良的预后[18]. Liu等[11]回顾性分析了1464例胃癌患者, 结果发现胃印戒细胞癌患者的5年生存率明显低于其他类型胃癌. 他们通过多因素分析认为印戒细胞组织类型是预后不良的独立因素. 另外Li等[19]发现进展期胃印戒细胞癌相比于其他类型胃癌组织更倾向于肿瘤浸润和淋巴结转移. 还有研究认为对于进展期胃癌患者, 印戒细胞癌与其他类型胃癌临床预后无统计学差异[20]. 存在这些差异的可能是早期的印戒细胞癌虽然能够在黏膜层内广泛播散, 但进一步侵犯至黏膜下层却比其他类型胃癌慢. 一旦其癌细胞浸润超出黏膜下层, 将发生快速广泛播散、远处转移、盆腔种植.

研发前沿

目前研究较多的为印戒细胞癌中*CDH1*基因的突变及表达情况. *CDH1*的突变与胃印戒细胞癌的形成与发展有着密切的联系. 同时, 最近的研究中也发现了其他基因在胃印戒细胞癌中的表达, 如*RhoA*、间变性淋巴瘤激酶基因.

相关报道 Mimata等与Park等的研究利用转基因小鼠模型, 分别证实了CDH1的缺失能够引起胃黏膜的癌变和CDH1的表达缺失发生在弥漫型胃癌的早期阶段. 这让我们更好的了解到CDH1的研究在肿瘤的进展和上皮间质转化方面的应用.

3 胃印戒细胞癌相关的生物标志

3.1 *CDH1*基因 胃印戒细胞癌与胃腺癌的肿瘤生成特征有一定差异. 其中病理过程中表现为细胞水平上细胞-细胞间黏附分子损失. E-cadherin(CDH1)是经典的钙黏蛋白基因超家族成员之一. 该蛋白是一种细胞-细胞间黏附因子, 由*CDH1*基因编码, 在肿瘤生成过程中起重要作用.

在其他肿瘤类型中CDH1的研究主要在肿瘤的进展和上皮间质转化方面, 但在胃印戒细胞癌中主要涉及肿瘤的早期生成. Mimata等[21]使用*CDH1*基因敲除的转基因小鼠, 发现CDH1蛋白表达缺损或质子泵表达降低使壁细胞变圆, 从腺体中挤出并在间质区域堆积. 12 mo后发现印戒细胞样细胞簇, 其在形态上类似于印戒细胞癌, 而24 mo后CDH1缺失型小鼠中没有发现浸润性胃癌. 他们认为CDH1的缺失可能引起胃黏膜的癌前病变但不足以恶性转化. Park等[22]通过复合条件下敲除*CDH1*、*Smad4*、*p53*基因创建一种特殊的转基因小鼠模型, 他们发现*CDH1*的表达缺失发生在弥漫型胃癌的早期阶段, *CDH1*和*Smad4*连同*p53*的缺失共同促进弥漫型胃癌的发生发展, 从而导致印戒细胞癌的形成. 另外*CDH1*的突变破坏细胞间黏附连接, 最近的研究表明*CDH1*突变可能使ErbB2和MUC4相互作用. 这一结果建立ErbB2/ErbB3-MUC4-ErbB2/ErbB3活化循环通路[23], 从而导致印戒细胞癌的形成.

过去的报道[24,25]中CDH1在弥漫型胃癌中突变率为3%-50%, 主要发生在家族性遗传性弥漫型胃癌, 早期的研究发现18%-40%家族性弥漫型胃癌发现有CDH1突变[26,27]. CDH1突变的频率高度不同可能的原因是由于不同地理区域胃癌的发生率不同. 在低发病率国家CDH1突变检测率约10%, 但是在新西兰毛利人种中有很高的检出率[27,28]. 在散发性胃印戒细胞癌中CDH1突变也有发生, 大多数涉及到启动子甲基化.

3.2 miRNA的表达 异常的miRNA表达通过促进早期癌基因的表达、抑制抑癌基因的表达导致肿瘤形成. 通过胃癌的劳伦分型和miRNA芯片分析表明在弥漫型胃癌中有8种miRNA表达上调, 而在肠型胃癌中有4种miRNA表达上调[29]. 进一步的研究[30]发现在印戒细胞癌和管状腺癌种有13种miRNA表达存在差异, 其中尤为突出的是Hsa-let-7i. 同期的研究[31]发现hsa-miR-665和hsa-miR-95在早期胃印戒细胞癌中表达下调而在腺癌中表达上调. Yan等[32]发现miR-935在胃印戒细胞癌中表达降低, 增加miR-935的表达抑制细胞的增殖和转移, 且他抑制细胞增殖转移主要是调节Notch信号途径另外miRNA被认为调节多种生物进程, miRNA通过直接作用代谢途径的关键酶调节细胞代谢或者间接通过影响重要的转录因子的表达来影响细胞代谢. Pinweha等[33]认为不同肿瘤中代谢途径和关键酶的改变由miRNA所调控. 以上实验表明, miRNA表达水平可以判断胃癌的组织学分型, 某些特异性miRNA的表达失调可能促进印戒细胞癌的发生, 这为我们了解胃癌的发生发展, 为后续的个体化治疗提供依据.

3.3 其他基因在胃印戒细胞癌中表达 Wang等[34]完成了100对肿瘤-正常组织配对的全基因测序, 发现过去已知的(*TP53*、*ARID1A*和*CDH1*)和新的(*MUC6*、*CTNNA2*、*GLI3*和*RNF43*等)重要的突变驱动基因. 而且他们还发现了*RhoA*基因突变只存在于弥漫型胃癌, 而在肠型胃癌中无突变. 同期Kakiuchi等[35]通过全外显子测序和后续靶向深度测序, 认为RhoA在弥漫型胃癌中复发性突变. 多个功能实验揭示RhoA突变体在弥漫型胃癌中作为致癌驱动基因. 另外他们还认为*RhoA*基因突变可能在癌症发展的初始阶段发挥关键作用. 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)是受体激酶家族成员之一. Chon等[36]运用IHC和FISH的方法发现, 在455例胃癌手术切除的病例中, 38例(8.4%)ALK融合基因阳性, 而这些患者多为年轻患者和印戒细胞组织类型, 而且ALK阳性患者的临床预后比ALK阴性患者较差. 然而Alese等[37]实验发现的ALK融合基因的阳性率比上述实验低, 他们用FISH的方法检测仅发现2.3%(1/42)的ALK融合基因阳性. 这些基因均可称为胃印戒细胞癌的候选靶基因, 为胃癌的分子靶向治疗提供帮助.

4 胃印戒细胞癌的临床治疗

早期胃癌治疗的首要方法为手术治疗, 通过标准的胃切除术可以达到很高的治愈率[38,39]. 内镜下黏膜切除术是近年来使用较多的一种有效治疗早期胃癌患者的手术方式. 因此对于中/高分化的肿瘤组织, 大小在3 cm以内而无黏膜下浸润的患者, 内镜治疗能够代替根治性手术[40]. 在亚洲, 胃癌内镜黏膜切除术定义为局限于中/高

度分化的肿瘤、直径<2 cm、局限于黏膜层和无溃疡灶[41]. 在欧洲和美国, 专家共识定义了早期胃癌内镜黏膜切除术适应证, 大多延续JGCA指南, 除了弥漫型胃癌组织, 认为必须手术切除[42]. 对于早期的肿瘤患者, 内镜下黏膜切除是可行的, 但是大多数患者为进展期胃癌, 肿瘤组织已浸润至固有肌层或出现淋巴结的转移, 内镜治疗无效时, 应该进行手术切除. 在亚洲D2切除术是常规术式, 而在西方国家则行D0或D1切除术[43]. 尽管进展期胃印戒细胞癌有很高的淋巴结转移率, 但没有特别的淋巴切除术推荐是可用的. 由于在进展期胃印戒细胞癌手术切除中发现高的腹膜转移率, 一些专家认为常规腹腔镜手术可以跟踪到腹膜肿瘤的扩散并因此改变治疗方案. 如果在术中发现可切除的腹膜转移癌, 不推荐姑息性切除术. 因为相较于其他组织类型, 术后产生3倍以上死亡率风险[44].

目前越来越多的报道认为辅助化疗可以延长患者的生存时间并改善患者预后, 大部分的辅助方案采用了氟尿嘧啶[45-47]. 较新的方案包括了丝裂霉素或铂类[48]. 然而胃印戒细胞癌的化疗敏感性不如其他类型胃癌, 但没有具体的研究支持这个假设. 最近的数据表明紫杉醇为基础的化疗方案在胃印戒细胞癌中有一定疗效, 几种胃癌样本体外化疗敏感性分析显示, 胃印戒细胞癌和弥漫型胃癌对丝裂霉素C, 阿霉素和多烯紫杉醇等药物更敏感, 但对氟尿嘧啶类和铂类不敏感[49]. Chen等[50]发现多烯紫杉醇为基础的化疗在混合型胃印戒细胞癌中有效. 但是与纯印戒细胞癌组织的结果相矛盾.

5 结论

胃印戒细胞癌是一种特殊类型的胃癌, 临床上好发于青年女性. 具有分化差、转移率高、预后差等特点. 胃印戒细胞癌在流行病学和肿瘤生成方面与其他类型胃癌存在差异. 随着近年来对印戒细胞癌的研究逐年增多, 了解印戒细胞癌的临床病理特征、基因学和表观遗传学的改变将对这种特殊类型胃癌的诊断和治疗起指导性意义.

6 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Bamboat ZM, Tang LH, Vinuela E, Kuk D, Gonen M, Shah MA, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Stage-stratified prognosis of signet ring cell histology in patients undergoing curative resection for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1678-1685 [PMID: 24394986 DOI: 10.1245/s10434-013-3466-8]

3 Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 765-770 [PMID: 15214826 DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128<765: DTITIA>2.0.CO; 2]

4 Lauren P. The Two Histological Main Types Of Gastric Carcinoma: Diffuse And So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt At A Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49 [PMID: 14320675]

5 Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475-2485 [PMID: 872047 DOI: 10.1002/1097-0142(197706)39:6<2475::AID-CNCR2820390626>3.0.CO;2-L]

6 Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gan* 1968; 59: 251-258 [PMID: 5726267]

7 Kwon KJ, Shim KN, Song EM, Choi JY, Kim SE, Jung HK, Jung SA. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2014; 17: 43-53 [PMID: 23389081 DOI: 10.1007/s10120-013-0234-1]

8 Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11428-11438 [PMID: 26523107 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11428]

9 Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3493-3498 [PMID: 22927530 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.6635]

10 Kim HW, Kim JH, Lim BJ, Kim H, Kim H, Park JJ, Youn YH, Park H, Noh SH, Kim JW, Choi SH. Sex Disparity in Gastric Cancer: Female Sex is a Poor Prognostic Factor for Advanced Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 4344-4351 [PMID: 27469120 DOI: 10.1245/s10434-016-5448-0]

11 Liu X, Cai H, Sheng W, Yu L, Long Z, Shi Y, Wang Y. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Primary Signet Ring Cell Carcinoma in the Stomach: Retrospective Analysis of Single Center Database. *PLoS One* 2015; 10: e0144420 [PMID: 26642199 DOI: 10.1371/journal.pone.0144420]

12 Zu H, Wang H, Li C, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognostic value of various histological types in advanced gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 5692-5700 [PMID: 25337210]

13 Zhang M, Zhu G, Zhang H, Gao H, Xue Y. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 601-606 [PMID: 20033340 DOI: 10.1007/s11605-009-1127-9]

14 Huh CW, Jung DH, Kim JH, Lee YC, Kim H, Kim H, Yoon SO, Youn YH, Park H, Lee SI, Choi

创新盘点

本文系统地从临床病理特征、不同时期的预后、肿瘤形成及治疗方面做了综合阐述. 其中重点阐述了CDH1在胃印戒细胞癌早期肿瘤形成中的作用及机制研究. 同时也讲述了miRNA在胃印戒细胞癌中的研究.

应用要点

本文分析了胃印戒细胞独特的临床病理特征, 这为早期诊断提供一定帮助. 同时从胃癌手术切除及对化疗的不敏感性进行了讲述, 这对临床上治疗方法的选择也有一定的参考价值.

SH, Cheong JH, Noh SH. Signet ring cell mixed histology may show more aggressive behavior than other histologies in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 124-129 [PMID: 22991272 DOI: 10.1002/jso.23261]

15 Imamura T, Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Kosuga T, Okamoto K, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Otsuji E. Early signet ring cell carcinoma of the stomach is related to favorable prognosis and low incidence of lymph node metastasis. *J Surg Oncol* 2016; 114: 607-612 [PMID: 27562147 DOI: 10.1002/jso.24377]

16 Triboulet JP, Gronnier C, Messager M, Piessen G, Mariette C. Does early signet ring cell gastric carcinoma carry a worse prognosis?. *Bull Acad Natl Med* 2013; 197: 443-455; discussion 455-456 [PMID: 24919373]

17 Kim BS, Oh ST, Yook JH, Kim BS. Signet ring cell type and other histologic types: differing clinical course and prognosis in T1 gastric cancer. *Surgery* 2014; 155: 1030-1035 [PMID: 24792508 DOI: 10.1016/j.surg.2013.08.016]

18 Voron T, Messager M, Duhamel A, Lefevre J, Mabrut JY, Goere D, Meunier B, Brigand C, Hamy A, Glehen O, Mariette C, Paye F. Is signet-ring cell carcinoma a specific entity among gastric cancers? *Gastric Cancer* 2016; 19: 1027-1040 [PMID: 26606931 DOI: 10.1007/s10120-015-0564-2]

19 Li C, Kim S, Lai JF, Hyung WJ, Choi WH, Choi SH, Noh SH. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Oncology* 2007; 72: 64-68 [PMID: 18004078 DOI: 10.1159/000111096]

20 Jiang CG, Wang ZN, Sun Z, Liu FN, Yu M, Xu HM. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: results from a Chinese mono-institutional study. *J Surg Oncol* 2011; 103: 700-703 [PMID: 21308685 DOI: 10.1002/jso.21878]

21 Mimata A, Fukamachi H, Eishi Y, Yuasa Y. Loss of E-cadherin in mouse gastric epithelial cells induces signet ring-like cells, a possible precursor lesion of diffuse gastric cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 942-950 [PMID: 21276134 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01890.x]

22 Park JW, Jang SH, Park DM, Lim NJ, Deng C, Kim DY, Green JE, Kim HK. Cooperativity of E-cadherin and Smad4 loss to promote diffuse-type gastric adenocarcinoma and metastasis. *Mol Cancer Res* 2014; 12: 1088-1099 [PMID: 24784840 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0192-T]

23 Fukui Y. Mechanisms behind signet ring cell carcinoma formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450: 1231-1233 [PMID: 25019985 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.025]

24 Carvalho J, van Grieken NC, Pereira PM, Sousa S, Tijssen M, Buffart TE, Diosdado B, Grabsch H, Santos MA, Meijer G, Seruca R, Carvalho B, Oliveira C. Lack of microRNA-101 causes E-cadherin functional deregulation through EZH2 up-regulation in intestinal gastric cancer. *J Pathol* 2012; 228: 31-44 [PMID: 22450781 DOI: 10.1002/path.4032]

25 Corso G, Carvalho J, Marrelli D, Vindigni C, Carvalho B, Seruca R, Roviello F, Oliveira C. Somatic mutations and deletions of the E-cadherin gene predict poor survival of patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 868-875 [PMID: 23341533 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4612]

26 Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, Schrader KA, Schaeffer DF, Shumansky K, Zogopoulos G, Santos TA, Claro I, Carvalho J, Nielsen C, Padilla S, Lum A, Talhouk A, Baker-Lange K, Richardson S, Lewis I, Lindor NM, Pennell E, MacMillan A, Fernandez B, Keller G, Lynch H, Shah SP, Guilford P, Gallinger S, Corso G, Roviello F, Caldas C, Oliveira C, Pharoah PD, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23-32 [PMID: 26182300 DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.168]

27 Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, De Pauw A, Buecher B, Noguès C, Fourme E, Colas C, Coulet F, Warcoin M, Grandjouan S, Sezeur A, Laurent-Puig P, Molière D, Tlemsani C, Di Maria M, Byrde V, Delaloge S, Blayau M, Caron O. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet* 2013; 50: 486-489 [PMID: 23709761 DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101472]

28 van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P, van der Kolk LE, Cats A, van Hest LP, Sijmons R, Aalfs CM, Ausems MG, Gómez García EB, Wagner A, Hes FJ, Arts N, Mensenkamp AR, van Krieken JH, Hoogerbrugge N, Ligtenberg MJ. Accuracy of Hereditary Diffuse Gastric Cancer Testing Criteria and Outcomes in Patients With a Germline Mutation in CDH1. *Gastroenterology* 2015; 149: 897-906.e19 [PMID: 26072394 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.003]

29 Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, Alder H, Liu CG, Oue N, Yasui W, Yoshida K, Sasaki H, Nomura S, Seto Y, Kaminishi M, Calin GA, Croce CM. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 136-146 [PMID: 20022810 DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70343-2]

30 Li FQ, Xu B, Wu YJ, Yang ZL, Qian JJ. Differential microRNA expression in signet-ring cell carcinoma compared with tubular adenocarcinoma of human gastric cancer. *Genet Mol Res* 2015; 14: 739-747 [PMID: 25730011 DOI: 10.4238/2015.January.30.17]

31 Chen J, Sun D, Chu H, Gong Z, Zhang C, Gong B, Li Y, Li N, Jiang L. Screening of differential microRNA expression in gastric signet ring cell carcinoma and gastric adenocarcinoma and target gene prediction. *Oncol Rep* 2015; 33: 2963-2971 [PMID: 25964059 DOI: 10.3892/or.2015.3935]

32 Yan C, Yu J, Kang W, Liu Y, Ma Z, Zhou L. miR-935 suppresses gastric signet ring cell carcinoma tumorigenesis by targeting Notch1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470: 68-74 [PMID: 26742429 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.116]

33 Pinweha P, Rattanapornsompong K, Charoensawan V, Jitrapakdee S. MicroRNAs and oncogenic transcriptional regulatory networks controlling metabolic reprogramming in cancers. *Comput Struct Biotechnol J* 2016; 14: 223-233 [PMID: 27358718 DOI: 10.1016/j.csbj.2016.05.005]

34 Wang K, Yuen ST, Xu J, Lee SP, Yan HH, Shi ST,

Siu HC, Deng S, Chu KM, Law S, Chan KH, Chan AS, Tsui WY, Ho SL, Chan AK, Man JL, Foglizzo V, Ng MK, Chan AS, Ching YP, Cheng GH, Xie T, Fernandez J, Li VS, Clevers H, Rejto PA, Mao M, Leung SY. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet* 2014; 46: 573-582 [PMID: 24816253 DOI: 10.1038/ng.2983]

35 Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, Yamamoto S, Tatsuno K, Katoh H, Watanabe Y, Ichimura T, Ushiku T, Funahashi S, Tateishi K, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Koike K, Seto Y, Fukayama M, Aburatani H, Ishikawa S. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet* 2014; 46: 583-587 [PMID: 24816255 DOI: 10.1038/ng.2984]

36 Chon HJ, Kim HR, Shin E, Kim C, Heo SJ, Lee CK, Park JK, Noh SH, Chung HC, Rha SY. The Clinicopathologic Features and Prognostic Impact of ALK Positivity in Patients with Resected Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3938-3945 [PMID: 25707491 DOI: 10.1245/s10434-015-4376-8]

37 Alese OB, El-Rayes BF, Sica G, Zhang G, Alexis D, La Rosa FG, Varella-Garcia M, Chen Z, Rossi MR, Adsay NV, Khuri FR, Owonikoko TK. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene alteration in signet ring cell carcinoma of the gastrointestinal tract. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7: 56-62 [PMID: 25755678 DOI: 10.1177/1758834014567117]

38 Wadhwa R, Song S, Lee JS, Yao Y, Wei Q, Ajani JA. Gastric cancer-molecular and clinical dimensions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 643-655 [PMID: 24061039 DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.170]

39 Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374: 477-490 [PMID: 19625077 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60617-6]

40 Chiu PW, Teoh AY, To KF, Wong SK, Liu SY, Lam CC, Yung MY, Chan FK, Lau JY, Ng EK. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2012; 26: 3584-3591 [PMID: 22678176 DOI: 10.1007/s00464-012-2371-8]

41 Tong JH, Sun Z, Wang ZN, Zhao YH, Huang BJ, Li K, Xu Y, Xu HM. Early gastric cancer with signet-ring cell histologic type: risk factors of lymph node metastasis and indications of endoscopic surgery. *Surgery* 2011; 149: 356-363 [PMID: 20727560 DOI: 10.1016/j.surg.2010.07.006]

42 Lutz MP, Zalcberg JR, Ducreux M, Ajani JA, Allum W, Aust D, Bang YJ, Cascinu S, Hölscher A, Jankowski J, Jansen EP, Kisslich R, Lordick F, Mariette C, Moehler M, Oyama T, Roth A, Rueschoff J, Ruhstaller T, Seruca R, Stahl M, Sterzing F, van Cutsem E, van der Gaast A, van Lanschot J, Ychou M, Otto F. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer - differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2941-2953 [PMID: 22921186 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.07.029]

43 Tamura S, Takeno A, Miki H. Lymph node dissection in curative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011: 748745 [PMID: 22312521 DOI: 10.1155/2011/748745]

44 Mariette C, Bruyère E, Messager M, Pichot-Delahaye V, Paye F, Dumont F, Brachet D, Piessen G. Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma: which patients will benefit from surgery? *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1240-1249 [PMID: 23064779 DOI: 10.1245/s10434-012-2687-6]

45 Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654-2664 [PMID: 27156933 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3]

46 Peng J, Wei Y, Zhou F, Dai J, Zhong Y, Xie C, Qin Y, Gong J, Xiong B, Zhou Y. D2-resected stage IIIc gastric cancer patients benefit from adjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Med* 2016; 5: 2773-2780 [PMID: 27666138 DOI: 10.1002/cam4.873]

47 Fiteni F, Paget-Bailly S, Messager M, N'Guyen T, Lakkis Z, Mathieu P, Lamfichekh N, Picard A, Benzidane B, Cléau D, Bonnetain F, Borg C, Mariette C, Kim S. Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Med* 2016; 5: 3085-3093 [PMID: 27726290 DOI: 10.1002/cam4.885]

48 Chen XL, Chen XZ, Yang C, Liao YB, Li H, Wang L, Yang K, Li K, Hu JK, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e60320 [PMID: 23593191 DOI: 10.1371/journal.pone.0060320]

49 Hultman B, Mahteme H, Sundbom M, Ljungman M, Larsson R, Nygren P. Benchmarking of gastric cancer sensitivity to anti-cancer drugs ex vivo as a basis for drug selection in systemic and intraperitoneal therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 110 [PMID: 25528067 DOI: 10.1186/s13046-014-0110-9]

50 Chen L, Shi Y, Yuan J, Wu Q, Han Y, Qin R, Jia B, Wei B, Wei L, Dai G, Jiao S. Evaluation of docetaxel- and oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in postgastrectomy gastric cancer patients reveals obvious survival benefits in docetaxel-treated mixed signet ring cell carcinoma patients. *Med Oncol* 2014; 31: 159 [PMID: 25119501 DOI: 10.1007/s12032-014-0159-5]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

同行评价

本文主要对胃印戒细胞癌的流行病学、临床病理、预后和分子生物学等进行了综述, 对于近年来发病率逐渐增多的疾病具有一定意义. 语言流畅, 逻辑性好.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.364

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 364-368
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

原发性胆汁性肝硬化患者抗线粒体抗体亚型、肝功能及其免疫学指标检测意义

林荣跑

背景资料
由于国内对原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)的重视程度不够, 在早期得不到准确的诊断和治疗, 容易延误病情. 近年来, 随着对PBC疾病的不断认识和诊疗技术提高, 该病的检出率逐渐增多, 其中抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)-M2特异性最高, 对PBC的诊断有重要意义.

林荣跑, 浙江中医药大学附属第三医院检验科 浙江省杭州市 310000

林荣跑, 检验技师, 主要从事临床检验方面的工作.

作者贡献分布: 林荣跑独立完成此篇稿件.

通讯作者: 林荣跑, 检验技师, 310000, 浙江省杭州市西湖区莫干山路219号, 浙江中医药大学附属第三医院检验科.
runny0909091@163.com
电话: 0571-88393560

收稿日期: 2016-11-10
修回日期: 2016-11-25
接受日期: 2016-11-29
在线出版日期: 2017-02-08

Changes in serum levels of anti-mitochondrial antibody subtypes, liver function indexes, and immunological indexes in patients with primary biliary cirrhosis

Rong-Pao Lin

Rong-Pao Lin, Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rong-Pao Lin, Inspection Technician, Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 219 Moganshan Road, West Lake District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. runny0909091@163.com

Received: 2016-11-10
Revised: 2016-11-25
Accepted: 2016-11-29

Published online: 2017-02-08

同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科; 向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院; 姚定康, 教授, 第二军医大学附属长征医院内科; 吴晓玲, 副主任医师, 成都军区总医院消化内科

Abstract

AIM

To detect the changes in anti-mitochondrial antibody (AMA) subtypes, liver function, and immunological indexes in patients with primary biliary cirrhosis (PBC) and to analyze their clinical significance.

METHODS

Seventy-two PBC patients treated between January 2014 and August 2016 at our hospital, 88 non-PBC patients and 50 normal healthy controls were included in this study. Serum levels of AMA subtypes, liver function indexes, and immunological indexes were compared between the three groups.

RESULTS

Of all PBC patients, 63.8% were positive for AMA-M2, 38.9% positive for AMA-M4, 22.2% positive for AMA-M9, 30.6% positive for both AMA-M2 and AMA-M4, 25.0% positive for both AMA-M2 and AMA-M9, and 16.7% positive for all three subtypes. The positive rates of AMA subtypes were significantly higher in PBC patients than in the other two groups ($P < 0.05$). Compared with the normal control group, liver function indexes increased to different extents in the PBC and non-PBC groups, and the increase was more significant in the PBC group than in the non-PBC group ($P < 0.05$). Compared with the normal control group, immunological indexes increased to

varying degrees in the other two groups, and the increase was more significant in the PBC group ($P < 0.05$). C3 and C4 had no obvious differences between the three groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

AMA detection has important value in the diagnosis of PBC, and the changes in liver function and immunological indexes are of great significance for evaluation of the condition of patients with PBC.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Anti-mitochondrial antibody; Liver immunology

Lin RP. Changes in serum levels of anti-mitochondrial antibody subtypes, liver function indexes, and immunological indexes in patients with primary biliary cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 364-368 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/364.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.364

摘要

目的

探讨原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)亚型的检测意义及其肝功能、免疫学指标变化分析.

方法

选择2014-01/2016-08在浙江中医药大学附属第三医院门诊或住院的72例PBC患者作为研究对象; 同时选取88例非PBC患者和50例健康正常者进行对照. 观察3组间血清AMA及其亚型的表达水平、肝功能变化及免疫学指标变化情况.

结果

斑点法检测PBC组抗M2抗体、抗M4抗体、抗M9抗体阳性率分别为63.8%、38.9%、22.2%, 抗M2和M4抗体同时阳性为30.6%, 抗M2和M9抗体同时阳性为25.0%, 抗M2、M4和M9抗体同时阳性为16.7%, 检出率均明显高于正常组和非PBC组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与正常组比较, 非PBC组和PBC组患者肝功能指标变化均不同程度增高, 且PBC组明显高于非PBC组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与正常组比较, 非PBC组和PBC组患者免疫学指标均不同程度增高, 且PBC组比非PBC组明显增高, 差异有统计学意义($P<0.05$). 而补体C3、C4在3组间均无明显差异($P>0.05$).

结论

AMA抗体的检测对诊断PBC有重要价值, 其肝功能和免疫学指标的变化对PBC患者的病情评估有重要意义.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 抗线粒体抗体; 肝脏免疫学

核心提要: 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种自身免疫性肝病, 主要以肝内胆管进行性非化脓性破坏为特征. 抗线粒体抗体阳性是诊断PBC的特异性指标, 了解其亚型变化对评估PBC病情有重要临床价值.

林荣跑. 原发性胆汁性肝硬化患者抗线粒体抗体亚型、肝功能及其免疫学指标检测意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 364-368 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/364.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.364

0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种自身免疫性肝病, 主要以肝内胆管进行性非化脓性破坏为特征[1]. 发病在世界范围内均可见, 约37/10^6到144/10^6, 逐渐呈增多趋势[2]. 90%以上多见于35-65岁的中年女性[3]. 抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性是诊断PBC的特异性指标, 了解其亚型变化对评估PBC病情有重要临床价值. 由于该病早期无明显症状和体征, 不能得到及时诊断和治疗, 最终导致肝硬化和器官衰竭[4]. 本研究72例PBC患者的AMA亚型抗M2、M4、M9抗体和肝功能、免疫学指标进行检测分析, 以期为早期诊断PBC提供重要依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2016-08在浙江中医药大学附属第三医院门诊或住院72例PBC患者作为研究对象, 其中男18例, 女54例; 年龄为46-67岁, 平均年龄为54.2岁±8.3岁. 另选取88例非PBC患者, 其中男26例, 女62例; 年龄为

研发前沿

PBC是一种慢性进展性自身免疫性肝病, 最终导致肝硬化和器官衰竭. 近年来研究认为AMA以及AMA-M2抗体的检测对PBC的诊断有重要意义.

相关报道

研究报道, 抗M4抗体阳性表明患者病情较重, 病情多处于进展期, 抗M9抗体阳性表明多处于发病初期. AMA-M4和M9抗体对评估PBC的病情有重要意义.

创新盘点
AMA抗体的检测对诊断PBC有重要价值, 其肝功能和免疫学指标的变化对PBC患者的病情评估有重要意义.

表 1 酶免疫斑点法检测PBC组AMA亚型阳性率情况 (%)

分组	*n*	抗M2	抗M4	抗M9	抗M2+M4	抗M2+M9	抗M2+M4+M9
正常组	70	0	1(1.42)	1(1.42)	0	0	0
非PBC组	88	0	3(3.4)	1(1.14)	1(1.14)	0	0
PBC组	72	46(63.8)[a]	28(38.9)[a]	16(22.2)[a]	22(30.6)[a]	18(25.0)[a]	12(16.7)[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 正常组和非PBC组. PBC: 原发性胆汁性肝硬化; AMA: 抗线粒体抗体.

表 2 3组研究对象肝功能指标变化比较 (mean±SD)

分组	*n*	ALP(U/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常组	70	62.4±25.6	5.7±1.8	1.9±0.8	18.3±6.1	24.1±5.6
非PBC组	88	87.1±34.9[a]	13.2±4.1[a]	5.6±2.6[a]	26.4±8.3[a]	36.4±12.1[a]
PBC组	72	184.2±57.3[ac]	27.4±8.9[ac]	16.2±5.4[ac]	64.3±25.9[ac]	76.3±24.8[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 正常组; [c]*P*<0.05 *vs* 非PBC组. ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; PBC: 原发性胆汁性肝硬化.

44-70岁, 平均年龄为57.4岁±9.2岁; 其中系统性红斑狼疮者24例, 类风湿关节炎者20例, 干燥综合征者25例, 硬皮病者19例. 再选取70例健康正常者, 其中男16例, 女34例; 年龄为41-69岁, 平均年龄为56.7±9.4岁, 均为浙江中医药大学附属第三医院体检中心健康体检者. 3组研究对象性别、年龄等一般资料经统计学分析, 差异无显著性(*P*>0.05).

1.1.1 诊断标准: 参照2009年美国肝病学会制定标准[5]: 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)增高; AMA阳性; 肝组织特征性改变, 满足其中2个即可.

1.1.2 试剂和仪器: 抗核抗体谱检测试剂盒(深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司); 荧光显微镜(OLYMPUS, DP72); 低温高速离心机(LABOGENE丹麦); 全自动免疫印迹分析仪(亚辉龙型号Tenfly Auto-A).

1.2 方法

1.2.1 AMA-M2、M4、M9亚型检测: 采用酶斑点法检测, 分别将高纯度的AMA-M2、AMA-M4、AMA-M9的靶抗原丙酮酸脱氢酶、亚硫酸盐氧化酶、糖原磷酸化酶包被于检测膜条上, 加样、温育、冲洗, 待膜条彻底干燥后判断结果, 具体操作参照说明书.

应用要点
通过检测AMA抗体及其亚型对于诊断PBC和评估PBC病情有较好的临床实际意义.

1.2.2 全自动生化分析仪: 检测ALP、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)A、IgG、IgM等.

统计学处理 采用SPSS21.0统计学软件分析. 计数资料采用χ^2检验; 计量资料采用*t*检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组研究对象AMA亚型检出率 斑点法检测PBC组抗M2抗体、抗M4抗体、抗M9抗体阳性率分别为63.8%、38.9%、22.2%, 抗M2和M4抗体同时阳性为30.6%, 抗M2和M9抗体同时阳性为25.0%, 抗M2、M4和M9抗体同时阳性为16.7%; PBC组检出率均明显高于正常组和非PBC组, 差异有统计学意义(*P*<0.05, 表1).

2.2 3组研究对象肝功能指标变化比较 与正常组比较, 非PBC组和PBC组患者肝功能指标变化均不同程度增高, 且PBC患者增高明显于非PBC患者, 差异有统计学意义(*P*<0.05, 表2).

2.3 3组研究对象免疫学指标变化比较 与正常组比较, 非PBC组和PBC组患者免疫学指标均不同程度增高, 且PBC组比非PBC组明显增高, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 而补体C3、C4在3组间均无明显差异(*P*>0.05, 表3).

表 3　3组研究对象肝功能指标变化比较 (mean±SD)

分组	*n*	IgG(g/L)	IgA(mg/L)	IgM(g/L)	C3(ng/mL)	C4(ng/mL)
正常组	70	8.54±2.34	1503.58±371.9	1.87±0.64	99.24±4.62	14.87±5.01
非PBC组	88	12.45±3.46[a]	2845.92±482.7[a]	2.93±0.95[a]	101.36±4.74	15.02±5.14
PBC组	72	18.05±4.63[ac]	3682.84±572.3[ac]	3.87±1.23[ac]	105.87±4.93	15.14±5.21

[a]*P*<0.05 *vs* 正常组; [c]*P*<0.05 *vs* 非PBC组. Ig: 免疫球蛋白; PBC: 原发性胆汁性肝硬化.

同行评价
本文的设计涉及PBC的临床诊断及病情评估, 内容较重要, 实验设计也具有一定的新颖性和先进性, 统计信息可靠、有意义, 参考文献引用较适当, 对临床工作有一定的指导价值.

3 讨论

PBC是一种由免疫损害介导的慢性进展性自身免疫性肝病, 最终导致肝硬化和器官衰竭. 国内对PBC的重视程度不够, 在早期得不到准确的诊断和治疗, 容易延误病情. 近年来, 随着对PBC疾病的不断认识和诊疗技术提高, 该病的检出率逐渐增多. AMA是PBC患者的特异性抗体, 其有9个亚型, 其中AMA-M2特异性最高, 因此, 对PBC患者AMA以及AMA-M2抗体的检测对PBC的诊断有重要意义[6,7]. 本研究结果表明, 与正常组和非PBC组, PBC患者抗M2抗体、抗M4抗体、抗M9抗体阳性率均增高(*P*<0.05). 说明抗M2、M4和M9抗体在PBC患者中均升高, 其中尤以AMA-M2最高, 可作为实验室诊断PBC的特异性指标. 本研究抗M2和M4抗体同时阳性为30.6%, 抗M2和M9抗体同时阳性为25.0%, 抗M2、M4和M9抗体同时阳性为16.7%. 研究报道[8-10], 抗M4抗体阳性表明患者病情较重, 病情多处于进展期, 抗M9抗体阳性表明多处于发病初期[11,12]. 有报道[13]表明, AMA-M4和M9抗体对评估PBC的病情有重要意义, 可见AMA亚型的表达与PBC患者的病情进展有一定的关系.

本研究结果表明, PBC组患者与正常组和非PBC组比较, 肝功能和免疫学指标明显升高, 可见肝脏有明显损伤表现(*P*<0.05). PBC最突出表现是ALP升高, 可达正常3-4倍, 多可见于疾病早期. 而ALT和AST均不同程度升高, 且AST/ALT≥1, 说明PBC患者肝损伤以肝内胆汁淤积为主, 肝细胞损害较轻[14]. PBC患者TBIL升高, 且TBIL升高明显, 说明胆汁淤积的敏感性高于胆红素. 另外PBC患者中有IgG、IgM、IgA的升高, 其是诊断PBC最突出的免疫学指标和诊断方法, 敏感性和特异性均超过90%[15].

总之, AMA抗体的检测对诊断PBC有重要价值, 其肝功能和免疫学指标的变化对PBC患者的病情评估有重要意义.

4 参考文献

1 王明珠, 张华, 叶震璇, 杨必伟, 何宇晴. 原发性胆汁性肝硬化31例抗线粒体抗体和抗核抗体检测结果分析. 贵州医药 2015; 39: 356-357
2 曹长春. 自身抗体联合检测在原发性胆汁性肝硬化诊断中的意义. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 178-180
3 王琳, 徐娇, 高倩. 30例原发性胆汁性肝硬化临床及病理学特点观察. 中国实用医药 2015; 10: 33-34
4 郝建宏, 郝海燕, 胡忆玲. 94例原发性胆汁性肝硬化临床特征分析. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 352-353
5 Silveira MG, Brunt EM, Heathcote J, Gores GJ, Lindor KD, Mayo MJ. American Association for the Study of Liver Diseases endpoints conference: design and endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52: 349-359 [PMID: 20578151 DOI: 10.1002/hep.23637]
6 Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 303-330 [PMID: 23347352 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164014]
7 Liaskou E, Hirschfield GM, Gershwin ME. Mechanisms of tissue injury in autoimmune liver diseases. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 553-568 [PMID: 25082647 DOI: 10.1007/s00281-014-0439-3]
8 Wang L, Wang FS, Chang C, Gershwin ME. Breach of tolerance: primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 297-317 [PMID: 25057953 DOI: 10.1055/s-0034-1383729]
9 Li Y, Wang W, Tang L, He X, Yan X, Zhang X, Zhu Y, Sun J, Shi Y, Ma X, Mackay IR, Gershwin ME, Han Y, Hou J. Chemokine (C-X-C motif) ligand 13 promotes intrahepatic chemokine (C-X-C motif) receptor 5+ lymphocyte homing and aberrant B-cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61: 1998-2007 [PMID: 25627620 DOI: 10.1002/hep.27725]
10 Yang Z, Liang Y, Qin B, Li C, Zhong R. Clinical significance of conventional serum autoantibodies for various liver diseases in a Chinese population. *Clin Biochem* 2012; 45: 203-206 [PMID: 21933666 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.08.1146]
11 彭雪莲, 史静, 邹麟, 董剑, 王丹. 58例抗线粒体抗体M2亚型阳性患者检测结果分析. 检验医学与临床 2016; 13: 8-10
12 陈刚. 原发性胆汁性肝硬化患者临床特征及预后的分析研究. 合肥: 安徽医科大学, 2016
13 钱晶晶, 王立蓉. 原发性胆汁性肝硬化24例临床分析. 蚌埠医学院学报 2015; 40: 1689-1691

14 王海霞, 张彩彩, 宋其双. 原发性胆汁性肝硬化44例临床和免疫学及病理学特征分析. 中国临床新医学 2016; 9: 876-879

15 Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53-61 [PMID: 12853201 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13808-1]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.369

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 369-373
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

X线下经导丝引导放置三腔喂养管在治疗重症急性胰腺炎的临床观察

袁 林, 江 军, 张 平, 杨桂芳

袁林, 杨桂芳, 武汉大学中南医院病理科 湖北省武汉市 430000

江军, 张平, 武警湖北总队医院消化内科 湖北省武汉市 430061

袁林, 主治医师, 主要从事急性胰腺炎、肝硬化、消化内镜的诊治与研究.

作者贡献分布: 此课题由杨桂芳主持; 杨桂芳、张平、江军及袁林负责设计; 课题中需要的技术操作由张平与江军完成; 资料收集与论文撰写由袁林完成; 杨桂芳资助本研究并对论文校正.

通讯作者: 杨桂芳, 教授, 主任医师, 430000, 湖北省武汉市武昌区东湖路169号, 武汉大学中南医院病理科.
guifangyang61@163.com

收稿日期: 2016-10-20
修回日期: 2016-11-22
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-02-08

X-ray guided placement of Freka Trelumina using a guide wire for treatment of acute pancreatitis

Lin Yuan, Jun Jiang, Ping Zhang, Gui-Fang Yang

Lin Yuan, Gui-Fang Yang, Department of Pathology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Jun Jiang, Ping Zhang, Department of Gastroenterology, Armed Police Corps Hospital of Hubei Province, Wuhan 430061, Hubei Province, China

Correspondence to: Gui-Fang Yang, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. guifangyang61@163.com

Received: 2016-10-20
Revised: 2016-11-22
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-02-08

Abstract

AIM

To assess the efficacy of X-ray guided placement of Freka Trelumina using a guide wire in the treatment of early acute pancreatitis.

METHODS

One hundred and sixty acute pancreatitis patients were randomly divided into either a treatment group or a control group. The treatment group received X-ray guided placement of Freka Trelumina using a guide wire, while the control group received regular stomach tube and spiral nasoenteric feeding tube placement. The duration of placement, success rate, degree of tolerance when placing and after placing, serum levels of high sensitive C-reactive protein and albumin, gastrointestinal symptoms, time to recovery of enteric function, and hospital stay were compared between the two groups.

RESULTS

The treatment group showed significantly improved results in terms of duration of placement, success rate, and degree of tolerance compared to the control group. The rate of gastrointestinal symptoms was significantly lower and the time to recovery of enteric function was significantly shorter in the treatment group. On day 7 of hospital stay, the

背景资料
肠内营养是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的研究热点, 安全、有效的早期建立肠内营养通道以期尽早开始肠内营养对SAP的疗效值得关注.

同行评议者
郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科; 夏时海, 教授, 主任医师, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心); 张国顺, 主任医师, 华北理工大学附属医院消化内科

研发前沿
三腔喂养管在治疗SAP中的作用已经得到重视, 但其置入时机和置入方法一直在改良, 早期的经空肠肠内营养在SAP中的作用得到肯定. 本文主要将置管时间提前至患者起病早期, 且主要探讨X线下经导丝引导的置入方法, 观察操作成功率、患者耐受性以及在SAP治疗中的作用.

level of high sensitive C-responsive protein was significantly lower in the treatment group than in the control group, and serum albumin level recovered faster in the treatment group. Hospital stay was also shorter in the treatment group.

CONCLUSION
X-ray guided placement of Freka Trelumina has a positive effect on the treatment of early acute pancreatitis. This treatment requires shorter operation time and has a higher success rate and better tolerance, and it could shorten hospital stay and improve prognosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Enteral nutrition; Freka Trelumina; Nasointestinal tube

Yuan L, Jiang J, Zhang P, Yang GF. X-ray guided placement of Freka Trelumina using a guide wire for treatment of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 369-373 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/369.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.369

摘要

目的
观察在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期治疗中X线下经导丝置入三腔喂养管的价值.

方法
160例SAP患者随机分为2组: 观察组即X线下经导丝行三腔喂养管置入, 对照组常规行胃管+螺旋形鼻空肠管置入. 记录2组患者成功行空肠管置入时间、置管成功率, 观察患者在置管时及留置导管的耐受程度, 分别检测各组患者在相同时间点的超敏C反应蛋白及血清白蛋白水平, 并观察2组患者胃肠道症状、肠道功能恢复时间以及住院时间.

结果
X线下经导丝引导放置三腔喂养管组的置管时间(t = 3.9796, P = 0.0001)、置管成功率(χ^2 = 5.38, P<0.01)及耐受程度(χ^2 = 9.14, P<0.01)较对照组明显有优势; 观察组患者胃肠道症状发生率明显少于对照组(χ^2 = 26.41, P<0.01), 且肠道功能恢复时间短于对照组(t = 8.1867, P = 0.0000); 观察组患者在入院后第7天超敏C反应蛋白水平明显低于对照组(t = 2.4242, P = 0.0165<0.05); 观察组患者血清白蛋白水平较对照组恢复快(t = 6.9623, P = 0.0000), 住院时间明显缩短(t = 4.5645, P = 0.0000<0.05).

结论
X线下经导丝引导三腔喂养管置入对早期SAP的治疗起到积极作用, 其操作时间短、置入成功率高、患者耐受性好, 能提高患者治疗依从性, 缩短肠道功能恢复时间, 尽早开始肠内营养, 缩短住院时间, 改善预后.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 重症急性胰腺炎; 肠内营养; 三腔喂养管; 鼻空肠管

核心提要: 三腔喂养管在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)中的应用广泛, 其置入分为X线下经导丝引导和胃镜下置入2种方法. 胃镜引导置入三腔喂养管虽然技术成熟, 但针对SAP这类特殊患者在置入时机上有一定限制. 我们观察到X线下经导丝引导置入三腔喂养管法在治疗SAP中有一定价值, 能做到早期“双管齐下”和早期开始肠内营养作用, 且置入成功率高, 患者耐受性和依从性好.

袁林, 江军, 张平, 杨桂芳. X线下经导丝引导放置三腔喂养管在治疗重症急性胰腺炎的临床观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 369-373 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/369.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.369

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情复杂, 病程长, 并发症多, 临床表现复杂, 常突然发病且病情进展迅猛, 甚至可能引起多脏器功能障碍, 死亡率高. 循证医学证据表明, 早期肠内营养可保护SAP患者肠黏膜屏障功能, 减少内毒素移位、降低胰腺感染、器官功能衰竭发生率和死亡率[1-3]. 因此, 2013年版《中国急性胰腺炎诊治指南》建议将肠内营养作为一种重要营养支持治疗措施, 在中、重度急性胰腺炎患者中尽早实施[4]. 持续胃肠减压、鼻空肠管置入为传统的SAP治疗常见的肠内营养途径[5,6], 但临床实践过程中, 常遇到患者不能耐受双侧鼻腔置管、不能耐受胃管注药而增加患者痛苦、肠内营养开始时间延迟. 遂我们在临床中发现, 三腔喂养管能满足同时胃肠减压及经空肠肠内营养的要求, 既可

以解决胰腺炎患者早期需要的胃肠减压, 也可以解决经空肠喂养来避开食物在头、胃、十二指肠三相时的引起的胰腺分泌问题[7]. 目前三腔喂养管置入分为2种方法, 即X线下经导丝引导和胃镜下置入2种方法. 胃镜引导置入三腔喂养管虽然技术成熟, 但针对SAP这类特殊患者在置入时机上有一定限制. 因此我们选择X线下经导丝置入三腔喂养管法, 观察其早期置入在治疗SAP的临床治疗效果.

1 材料和方法

1.1 材料 2009-01/2016-05武警湖北总队医院消化内科收治SAP患者160例, 男83例, 女77例, 年龄26-85岁, 平均年龄58.2岁, 诊断均符合中华医学会消胰腺病学组制定的标准[1], 其中胆源性胰腺炎14例, 高脂血症性胰腺炎21例, 余下病例病因未能完全明确. 160例SAP患者随机分成2组, 即X线经导丝引导下放置三腔喂养管组、胃管+螺旋形鼻空肠管置入组.

1.2 方法

1.2.1 研究分组: 观察组(A): X线下经导丝引导放置三腔喂养管组: 入院确诊SAP后在X线引导下置入三腔喂养管, 引流端在胃内, 空肠末端在空肠上段. 对照组(C): 胃管+螺旋形鼻空肠管置入组: 入院确诊SAP后即常规放置胃管, 入院后第2-5天放置螺旋形鼻空肠管, 将空肠管末端放置空肠上段.

1.2.2 置管时机: (1)在X线下经导丝引导放置三腔喂养管: 于放射科行三腔喂养管置入术. 患者侧卧于数字胃肠机检查床上, 充分暴露鼻咽部, 在导丝引导下将导管插至十二指肠, 退出导丝, 交换加硬导丝至屈氏韧带远端, 然后固定导丝, 退出导管, 将三腔喂养管内腔外壁均以石蜡油冲洗涂抹, 沿导丝缓慢送入三腔喂养管, 位置满意后(空肠上段)退出导丝, 固定三腔喂养管, 在X线透视下明确位置; (2)螺旋形鼻空肠管置入: 先行胃管置入, 待肠道功能有一定恢复后于放射科行鼻空肠管置入. 患者取平卧位, 以常规置胃管法将复尔凯螺旋型鼻空肠管经另一鼻孔置入胃内, 在X线透视辅助下, 调整引导导丝, 将鼻空肠管送入并通过幽门、十二指肠远端至空肠上段, 缓慢拔出引导导丝, 在X线监视下确定空肠末端到位.

1.2.3 治疗: 综合治疗包括重症监护、早期液体复苏、中药通腑胰胆汤50 mL(大黄、厚朴、枳壳、木香、大活血、赤芍、白芍、白术、桃仁、杏仁、薏苡仁、砂仁、陈皮、大腹皮等)鼻饲及灌肠、生长抑素抑制胰腺分泌、维持水电解质平衡、抗感染及营养支持治疗等. 按照入院时间随机分入上述2组予以置管, 其中A组(X线引导下三腔喂养管置入组)的患者入院后完成置管后即可开始予以中药50 mL, 3次/d经空肠管注入, 一旦肠道功能恢复, 遂立即开始经空肠管肠内营养. 对照组在空肠段未到位前, 先予以中药50 mL, 3次/d经胃管注入, 待肠道功能有恢复置入鼻空肠管后再开始启用空肠端.

1.2.4 观察指标: 常规监测2组患者血清淀粉酶、超敏C反应蛋白、血清白蛋白; 观察各组一次性成功置管时间、一次性置管成功率、置管时及置管后患者耐受性(分为4个等级: Ⅰ级: 无特殊不适; Ⅱ级: 轻度不适, 但能耐受; Ⅲ级: 重度不适, 勉强耐受; Ⅳ级: 严重不适, 不能耐受); 观察患者在治疗过程中恶心呕吐发生率、肠道动力功能恢复时间及住院天数.

统计学处理 采用SPSS13.0统计学软件进行分析, 计量资料均以mean±SD表示, 且采用*t*检验; 计数资料采取χ^2检验. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床资料统计 符合中华医学会胰腺病分会SAP诊治标准160例患者, 男性83例, 女性77例, 平均年龄58.2岁, 其中胆源性胰腺炎14例, 高脂血症性胰腺21例, 余下病例病因未能完全明确. 160例患者按照入院顺序随机分为2组, 即观察组A组(经X线引导下放置三腔喂养管组), 男性41例, 女性39例, 年龄57.8岁±14.2岁; 对照组C组(胃管+螺旋形鼻空肠管置入组), 男性42例, 女性38例, 年龄58.5岁±14.9岁. 2组患者在性别比例(χ^2 = 0.03, $P>0.05$)、年龄(t = 0.3042, P = 0.7614>0.05)上均无统计学差异.

2.2 置管成功率及耐受性 经X线置入三腔喂养管组80例中, 所有患者均能一次性成功置入, 成功率100%, 一次性成功置管时间为5-25 min, 即13.9 min±5.2 min. 螺旋型鼻空肠管组80例中, 所有患者均因进鼻腔时不能耐受双鼻腔插管, Ⅲ-Ⅳ级患者达到56.3%, 明显高于三腔喂养管组(表1), 置管时间较长, 其中有7例因完全不能耐受遂改为三腔喂养管置入, 一次性成功

相关报道
传统的临床治疗中, 持续胃肠减压+螺旋型鼻空肠管置入是实施SAP患者肠内营养的主要方法, 但这种“双管齐下”的模式大部分患者不能耐受. 三腔喂养管能解决胃肠减压及空肠营养的问题, 在消化道穿孔、肿瘤、急性胰腺炎患者中的应用都有一定的价值, 但在SAP中, 其置入时间和置入方法没有一个统一的观点.

创新盘点
本文主要是在急性胰腺炎早期在X线下经导丝引导行三腔喂养管置入使管腔到位, 观察其在SAP治疗中的可行性和价值.

表 1　2组患者对置管成功率、留置管道耐受程度比较

分组	置管成功率(%)	留置管道耐受程度		
		Ⅰ-Ⅱ级	Ⅲ-Ⅳ级	χ^2值
A组	100.0(80/80)[b]	54[b]	26[b]	9.14
C组	91.2(73/80)	35	45	

[b]*P*<0.01 *vs* C组. A组: 观察组; C组: 对照组.

表 2　2组患者超敏C反应蛋白、血清白蛋白水平比较

分组	超敏C反应蛋白(mg/L)			血清白蛋白水平(g/L)		
	第1天	第3天	第7天	第1天	第5天	第10天
A组	51.14±22.16	256.30±112.84	36.96±11.20[a]	40.50±3.01	30.63±1.95	34.33±1.64[a]
C组	46.10±20.92	244.96±111.54	41.58±12.85	40.21±2.89	31.50±2.57	33.63±1.84

[a]*P*<0.05 *vs* C组. A组: 观察组; C组: 对照组.

置管时间8-28 min, 17.1 min±4.7 min, 较观察组置管时间有显著性差异($P = 0.0001<0.05$).

2.3 胃肠道症状及肠道动力功能恢复时间、超敏C反应蛋白、血清白蛋白比较 观察组患者给予中药时恶心、呕吐、腹痛加重的胃肠道症状发生率较对照组低[21.3(17/80) *vs* 61.3(49/80), $P<0.01$], 其肠道功能恢复时间即肠鸣音恢复时间或肛门有自主排便/排气时间较对照组短(5.28±1.20 *vs* 6.77±1.10, $P<0.05$), 开始肠内营养时间较对照组早, 有统计学差异. 2组SAP患者超敏C反应蛋白在第3天时均明显升高, 但升高水平无统计学意义; 2组患者第7天超敏C反应蛋白水平均较第3天均明显下降, 且观察组与对照组比较差异有统计学意义(表2). 2组患者血清白蛋白水平在起病第5天较入院时均明显下降, 2组患者第10天血清白蛋白较第5天逐渐恢复, 观察组较对照组比较差异有统计学意义(表2).

2.4 平均住院时间的比较 观察组患者的平均住院时间短于2组对照组(15.91 d±1.82 d *vs* 17.29 d±2.00 d), 有统计学差异($t = 4.5645$, $P = 0.0000<0.05$).

3 讨论

SAP是消化内科急症, 病死率高. 其重症化的机制主要在于病程早期以病损的胰腺组织作为抗原或炎性刺激, 激活巨噬细胞过度释放大量促炎细胞因子, 最后促炎和抗炎细胞因子平衡破坏, 导致炎性反应失控, 最终出现全身炎症反应综合征及多脏器功能障碍. 以往的治疗为了减少胰腺分泌, 使胰腺得到更充分的休息, 往往需要长期禁食. 但长期禁食及全肠外营养时肠黏膜细胞减少、黏膜绒毛萎缩、肠黏膜防御屏障功能下降, 大量细菌内毒素经门静脉和淋巴系统进入体循环造成肠源性感染和内毒素血症, 研究[8]表明, 肠源性内毒素血症是导致SAP并发多器官功能障碍的主要原因. 很多研究[9-13]也证实, 早期肠内营养病并不加重SAP的病情, 能维持动物SAP模型肠黏膜结构的完整性, 通过改善SAP宿主的免疫功能增强胰腺和肠黏膜细胞淋巴结清除细菌的能力, 改善肠道黏膜屏障功能, 阻止肠道细菌移位, 减少激发感染机会, 改善SAP的预后. 因此, 早期胃肠减压、尽早恢复肠道功能和早期肠内营养维护肠黏膜屏障是治疗SAP中非常重要的一环.

SAP的肠内营养要求将营养管远端放置于空肠上段才能在实现肠内营养时最大限度地减少对胰腺外分泌的刺激[14]. 目前营养途径包括有创和无创2种. 有创途径包括空肠造瘘和经皮内镜下小肠造瘘术(percutaneous endoscopic jejunostomy, PEJ), 前者仅适用需接受外科手术的患者, 而PEJ患者耐受性较差, 且存在造瘘口出血、局部渗液、感染等并发症的风险[15,16], 也仅在少数经验丰富的医院中开展. 无创途径在临床上应用相对较多, 主要

包括螺旋型鼻空肠管、胃镜引导下放置鼻空肠管和X线引导下放置鼻空肠管. 传统的临床治疗中, 持续胃肠减压+螺旋型鼻空肠管置入是实施SAP患者肠内营养的主要方法, 但这种“双管齐下”的模式大部分患者不能耐受, 本研究中此种方法能成功置管的时间长、患者耐受性差.

三腔喂养管的出现解决了既往“双管齐下”的问题, 我们主要采用X线下经导丝引导的三腔喂养管置入法, 患者入院确诊为急性胰腺炎后遂在放射科完善, 直接省去了胃管置入这一环节, 一步到位. 其一次性成功率高, 操作时间短, 无禁忌证, 安全性好, 患者耐受性好, 使用口咽部局部麻醉能更为减轻患者鼻咽部的不适. 置入后患者空肠管端即可使用, 疾病初期予以中药经空肠管灌注, 较经胃管注入中药组患者恶心、呕吐发生率明显减少, 患者依从性高, 明显缩短肠道功能恢复时间, 因此肠内营养开始时间较对照组要早, 患者血清白蛋白水平、营养状况较早改善, 住院时间缩短. 总之, X线下经导丝引导三腔喂养管置入对早期SAP的治疗起到积极作用: (1)置入成功率高, 可以早期、有效建立胃肠减压及肠内营养通道; (2)安全性高, 无明显禁忌证; (3)操作时间短, 置管过程及营养管位置确认均可一次性在X线室内完成, 减少患者检查的搬动; (4)能早期开始经空肠管注药改善肠道功能、维护肠黏膜屏障, 早期开始肠内营养, 改善预后.

4 参考文献

1 杜鹏, 蔡东联. 急性重症胰腺炎与肠内营养. 中华胰腺病杂志 2002; 2: 110-112
2 秦怀龙, 林擎天. 肠内营养支持在急性重症胰腺炎中的应用. 中华临床营养杂志 2000; 7: 140-142
3 瞿洪平, 汤耀卿. 重症急性胰腺炎的早期肠内营养支持. 中国实用外科杂志 2003; 23: 522-524
4 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 胃肠病学 2013; 18: 428-433
5 邓彬, 丁岩冰, 严志刚, 王志远, 吴健, 肖炜明. 不同途径注入大黄治疗急性重症胰腺炎. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1673-1675
6 王远志, 丁岩冰, 吴健, 邓彬, 肖炜明. 早期肠内营养联合肠屏障保护剂治疗急性重症胰腺炎64例. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3545-3548
7 李洁廉, 陈怡, 刘文清. 三腔喂养管对重症急性胰腺炎胃肠减压和肠内营养应用. 西南军医 2009; 6: 1047-1048
8 Ammori BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26: 122-129 [PMID: 12604908 DOI: 10.1097/00006676-200303000-00006]
9 刘俊, 裘正军, 彭志海, 钟福全. 肠内营养减少大鼠急性胰腺炎继发感染. 肠外与肠内营养 2001; 8: 224-226
10 周金君. 重症急性胰腺炎肠内外营养研究进展. 国际内科学杂志 2008; 35: 106-107
11 Kunjathaya P, Ramaswami PK, Krishnamurthy AN, Bhat N. Acute necrotizing pancreatitis associated with vildagliptin. *JOP* 2013; 14: 81-84 [PMID: 23306341]
12 徐旭东, 刘志苏, 孙权. 早期肠内营养改善急性重症胰腺炎患者术后免疫功能的研究. 临床外科杂志 2005; 13: 151-153
13 Soutelo MJ, Saban M, Fritz MC, Perez S, Lutfi RJ, Gasali F. Glycemic dysfunction prevalence post acute pancreatitis. A prospective study. *Rev Gastroenterol Peru* 2012; 32: 262-266 [PMID: 23128946]
14 张圣道, 韩天权, 汤耀卿. 重症急性胰腺炎. 上海: 人民军医出版社, 2002: 71-72
15 江志伟, 汪志明, 黎介寿, 李宁, 吴素梅, 丁凯, 刘碧竹, 黄琦, 李强, 贾云鹤, 周伟. 经皮内镜下胃造口空肠造口及十二指肠造口120例临床分析. 中华外科杂志 2005; 43: 18-20
16 欧希龙, 刘松桥, 邱海波, 孙为豪, 曹大中, 俞谦, 张有珍, 吴自英, 刘顺英. 经皮内镜下胃和空肠造口术在临床中的应用. 肠外与肠内营养 2009; 16: 358-360

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

同行评价

本文发现X线下经导丝引导的三腔喂养管置入在SAP患者中, 其一次性成功率高, 操作时间短, 无禁忌证, 安全性好, 患者耐受性及依从性好; 能早期开始经空肠管注药改善肠道功能、维护肠黏膜屏障, 早期开始肠内营养, 改善预后. 在临床工作中有一定的价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.374

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 374-377
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

疏肝理气护理干预对气郁体质腹泻型肠易激综合征患者的疗效评价

毛沅英

背景资料
腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的一种胃肠功能紊乱疾病, 由于诊断缺乏特异性, 且病情容易反复发作, 迁延不愈, 从而严重影响患者生活质量. 气郁体质也是最常见的一种类型, 在临床中很容易被多种因素诱导而发生IBS.

毛沅英, 浙江省义乌市中心医院内科 浙江省义乌市 322000

毛沅英, 主管护师, 主要从事内科护理研究.

作者贡献分布: 本文由毛沅英独立完成.

通讯作者: 毛沅英, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 浙江省义乌市中心医院内科. liegansu@126.com
电话: 0579-85209106

收稿日期: 2016-11-12
修回日期: 2016-12-02
接受日期: 2016-12-12
在线出版日期: 2017-02-08

Clinical effects of nursing intervention for soothing liver and regulating Qi in diarrhea-type irritable bowel syndrome patients with Qi stagnation constitution

Yuan-Ying Mao

Yuan-Ying Mao, Department of Internal Medicine, the Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yuan-Ying Mao, Nurse-in-Charge, Department of Internal Medicine, the Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. liegansu@126.com

Received: 2016-11-12
Revised: 2016-12-02
Accepted: 2016-12-12
Published online: 2017-02-08

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of nursing intervention for soothing liver and regulating Qi in diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS) patients with Qi stagnation constitution.

METHODS

Eighty diarrhea-type IBS patients with Qi stagnation constitution were randomly and equally divided into either a control group or an intervention group. Both groups were given conventional drug treatment in accordance with the doctor's advice and routine care, and the intervention group was additionally given nursing intervention for soothing liver and regulating Qi. After 4 wk, clinical efficacy, Bristol stool score, and physical scale scores were compared between the two groups.

RESULTS

The effective rate was significantly higher in the intervention group than in the control group (97.5% *vs* 80.0%, $P < 0.05$). Bristol stool score was significantly better in the intervention group than in the control group ($P < 0.05$). Physical scale scores at 2 and 4 wk were significantly improved in the intervention group compared with those before nursing intervention ($P < 0.05$). Physical scale scores were significantly lower in the intervention group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Based on the theory of "liver governing conveyance and dispersion", nursing intervention for soothing liver and regulating Qi can improve the clinical curative effect for diarrhea-type IBS patients with Qi stagnation constitution.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng

同行评议者
孔德玲, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院护理部; 王俊平, 教授, 山西省人民医院消化科

Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver governing conveyance and dispersion; Soothing liver and regulating Qi; Nursing intervention; Qi depression constitution; Diarrhea-type irritable bowel syndrome

Mao YY. Clinical effects of nursing intervention for soothing liver and regulating Qi in diarrhea-type irritable bowel syndrome patients with Qi stagnation constitution. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 374-377 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/374.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.374

摘要

目的

基于“肝主疏泄”理论观察疏肝理气护理干预对气郁体质腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者疗效评价.

方法

选取80例气郁体质腹泻型IBS患者, 随机分为对照组和干预组各40例, 对照组遵医嘱给予常规药物治疗和常规护理, 干预组在对照组基础上给予疏肝理气护理干预. 干预4 wk后然后观察2组患者临床疗效、Bristol粪便性状评分和体质量表积分变化情况.

结果

干预组有效率明显高于对照组(97.5% *vs* 80.0%), 差异有显著性(P<0.05); 干预组粪便性状积分优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 干预组干预2 wk、干预4 wk体质量表积分均低于干预前, 差异有统计学意义(P<0.05); 且干预组明显低于对照组(P<0.05).

结论

基于“肝主疏泄”理论, 通过疏肝理气护理干预能改善气郁体质腹泻型IBS患者的临床疗效和肠道功能.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝主疏泄; 疏肝理气; 护理干预; 气郁体质; 腹泻型肠易激综合征

核心提要: 本文采用疏肝理气护理干预对气郁体质腹泻型肠易激综合征患者进行了干预, 能明显改善临床症状, 有较好的实用性.

毛沅英. 疏肝理气护理干预对气郁体质腹泻型肠易激综合征患者的疗效评价. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 374-377 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/374.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.374

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种肠道功能紊乱性疾病, 以腹胀、大便性状改变等为主要临床表现, 发病率较高, 我国以腹泻型IBS为多见[1]. 由于该病属于胃肠功能紊乱疾病, 容易反复, 且迁延不愈, 从而严重影响患者生活质量. 近几年我们在临床护理中发现腹泻型IBS患者体质具有某些特性, 中医认为腹泻型IBS患者多属于气郁体质[2]. 因此, 我们针对气郁体质腹泻型IBS患者采取疏肝理气护理干预, 疗效满意.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-05/2016-06在浙江省义乌市中心医院门诊或住院气郁体质腹泻性IBS患者80例, 其中男36例, 女44例. 按照随机对照原则分为对照组和干预组各40例, 对照组中男20例, 女20例, 年龄为24-66岁, 平均年龄为46.7岁±8.5岁; 病程1-4.5年, 平均病程为3.1年±0.8年; Bristol粪便性状5级者12例, 6级者15例, 7级者13例. 干预组中男16例, 女24例, 年龄25-68岁, 平均年龄47.5岁±8.6岁; 病程1-5年, 平均病程为3.2年±0.9年; Bristol粪便性状5级者10例, 6级者16例, 7级者14例. 2组患者一般资料如年龄、性别等资料经统计学分析, 差异无显著性(P>0.05), 具有可比性.

诊断及排除标准: 西医诊断符合《成人肠易激综合征诊治新指南》[3]中IBS标准, 且为腹泻型. 中医诊断参照中华中医药学会制定《中医体质分类与判定》中“气郁”体质标准[4]. 排除标准: (1)非腹泻型IBS和非气郁体质者; (2)有严重心、肝、肾、内分泌等疾病者; (3)有精神疾病或智障者; (4)妊娠或哺乳期者; (5)病历资料不全者或不服从本研究方案者.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 遵医嘱给予常规药物治疗, 同时给予常规护理, 如心理疏导、健康宣教、多参加社会娱乐活动等.

1.2.2 干预组: 在对照组基础上给予疏肝理气护理干预: (1)中医饮食护理干预: 中医认为气郁多表现情绪不舒, 所以饮食以高粱、荞麦、蘑菇等粗粮, 或苦瓜、山楂、萝卜、菊花、玫瑰

研发前沿
通过舒肝理气护理干预可进一步改善气郁体质腹泻型IBS患者的临床症状和改善体质情况, 对丰富IBS护理服务有重要作用.

相关报道
赖兰静等研究发现, 对气郁体质的腹泻型IBS患者予以辩证施护干预措施, 可有效改善其临床症状, 值得推广应用.

创新盘点
通过体质分型对腹泻型IBS患者进行辨证护理是丰富IBS护理内容的重要方面, 临床效果较好, 值得推广应用.

花等舒肝理气解郁食物为主, 要保证每天粗粮摄入量不少于100克. 对于收敛酸涩食物少食, 如乌梅、柿子、石榴、杨梅、草莓、酸枣、柠檬等; (2)中医气功运动干预: 让患者练习打太极拳、五禽戏等养生功法, 可振奋机体阳气, 鼓动机体气血的调畅、肝气的疏发、食欲的增加等, 进而增强机体抵抗力, 促进胃肠道气血的运行, 改善紊乱胃肠道功能. 同时辅以有氧运动的户外运动, 如登山、慢跑、游泳、打球等. 30 min/次, 2次/d; (3) 中医情志护理干预: 根据五行相克学说进行情志调护, 以情胜情, 如悲胜怒, 怒气伤肝, 所以护理人员可以让患者适当大哭一场以消除怒气, 从而平息内心心理. 护理人员应注意调整好自身情绪、角色、多动脑、多动嘴、把情志护理贯穿于以患者为中心的整体护理中. 除此, 也可以让患者多看喜剧、多听愉悦的音乐、相声等以释放内心压抑心情. 20 min/次, 1次/d; (4)中医温和灸干预: 情志护理人员取足厥阴肝经和足少阳胆经之穴, 如太冲、天冲、悬钟、丘墟等采取温和灸, 辅以神阙、天枢等穴, 以激发肝胆之经气. 距皮肤3 cm, 施灸30 min, 1次/d; (5)中药热敷腹部干预: 方药: 柴胡20 g、川芎20 g、陈皮(醋炒)15 g、香附15 g、枳壳(麸炒)15 g、芍药15 g, 当归15 g、郁金15 g, 白芍15 g, 炒川楝子15 g、茯苓20 g、延胡索15 g、甘草(炙)6 g. 加水1800-2000 mL, 混合煎煮30 min后, 将纱包置于中药中浸泡10 min, 待温度适宜时敷于腹部, 冷却后更换热包, 1次/d, 每次持续约30 min. 均干预4 wk.

1.3 观察指标 观察2组患者的临床疗效、Bristol粪便性状评分和体质量表积分变化情况.

1.4 疗效标准 临床疗效参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]中制定标准. 显效: 症状改善≥70%; 有效: 症状改善≥50%; 无效: 症状无缓解或持续恶化. Bristol粪便性状分级参照文献[6], 级别越高粪便性状越稀软. 体质量表积分参照2009年中华中医药学会颁布的《中医体质分类及判定》标准[4].

统计学处理 采用SPSS22.0软件处理, 计数资料以百分数(%)表示, 采用χ^2检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

应用要点
通过中医“肝主疏泄”理论采取舒肝理气护理干预, 对改善IBS患者临床疗效具有较好的应用价值.

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 对照组显效24例, 有效8例, 总有效率为80.0%; 干预组显效30例, 有效9例, 总有效率为97.5%, 二者差异有显著性(P<0.05).

2.2 2组患者干预后Bristol粪便性状分级比较 对照组评分4级18例, 5级10例, 6级6例, 7级6例; 干预组评分4级24例, 5级12例, 6级4例, 7级0例, 干预组粪便性状积分明显好转于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)

2.3 2组患者体质量表积分情况比较 对照组干预2 wk评分为47.21分±5.93分, 干预4 wk评分为45.68分±4.93分, 均低于对照前, 差异有统计学意义(P<0.05); 干预组干预2 wk评分为45.73分±5.47分, 干预4 wk评分为41.85分±4.37分, 均明显低于干预前, 差异有统计学意义(P<0.05); 且干预组明显低于对照组(P<0.05).

3 讨论

体质学说是以个体的体质特征和体质类型的生理病理特点为基础, 据此分析疾病病情、病变性质及预后情况, 从而指导疾病预防和治疗的一门学说, 与先、后天等多种因素有密切关系[7,8]. 中医将人的体质分为气郁体质、阳虚体质、阴虚体质等9种体质, 其中气郁体质是腹泻型IBS中最为常见的一种类型, 多由于长期情志不畅、气机郁滞而形成的体质类型. 中医认为肝主疏泄, 与气血的运行有密切关系, 所以针对气郁体质患者在治疗和护理时要以疏肝理气为根本原则.

本研究通过中医饮食、气功运动、情志护理、温和灸、中药热敷等方面对气郁体质腹泻型IBS患者进行了干预. 由于IBS病情反复、久治不愈, 多与精神、心理等因素有一定关系. 因此, 护理人员要积极与患者沟通交流, 消除患者不良情绪的根源. 如清代王燕昌云: “善病养者, 调之护之, 务期安静, 医药有当, 自能速愈”同时也使独具特色的中医传统护理得以发扬[9]. 中医讲究气血的调畅运行, 通过鼓励患者进行健康有氧运动, 可调和百脉气血, 改善胃肠道功能. 另外, 气机郁滞与肝经有密切关系, 肝胆互为表里关系, 肝主疏泄, 胆主决断, 帮人决断谋虑, 使人心情舒畅, 疏泄肝胆可调畅气机郁滞, 通过温和灸可以调和肝脾气血运行, 从而改善粪便性状[10-13]. 中药热敷也极具有特色[14,15], 中医认为药物热敷可以“疏其汗孔, 有表达里”, 借助药力及热熏以疏经通络, 畅流气血, 从而改善胃肠道功能和

增强机体的抵抗力. 结果表明, 干预组临床有效率为97.5%, 明显高于对照组(P<0.05). 且干预后能明显改善胃肠道功能, 通过调和肝脾改变粪便性状, 干预组粪便性状积分优于对照组(P<0.05). 干预组干预2 wk、干预4 wk体质量表积分均低于干预前, 差异有统计学意义(P<0.05); 且干预组明显低于对照组(P<0.05).

总之, 通过中医护理干预能改善气郁体质腹泻型IBS患者的临床疗效和胃肠道功能, 可以使祖国医学发扬光大.

4 参考文献

1 乔宇琪, 李定国, 陈光榆, 周惠清, 陈颖伟. 消化内科医师肠易激综合征诊断标准知晓率相关因素分析. 中华消化杂志 2010; 30: 53-55
2 赖兰静, 罗莉娜, 甘芳芳, 黄小嫚. 气郁体质腹泻型肠易激综合征患者实施辩证施护干预的效果观察. 中国临床新医学 2015; 8: 677-679
3 英国胃肠病临床服务协会, 张文静. 成人肠易激综合征诊治新指南. 现代消化及介入诊疗 2007; 12: 141
4 中华中医药学会. 中医体质分类与判定. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 1-7
5 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 349-350
6 李永儒, 丁晓贝, 左浩江, 王嵬, 黄玮, 裴晓方. 肠道菌群与粪便性状关系初探. 现代预防医学 2010; 37: 1623-1625
7 王良生. 体质学说的临床应用 - 肠易激综合征的治疗. 医学理论与实践 2010; 23: 821-822
8 董靖, 章涵. 从体质论治腹泻型肠易激综合征. 中医临床研究 2010; 4: 50-52
9 刘宁. 中医特色护理干预对腹泻型肠易激综合征的影响. 中国保健营养 2014; 24: 2133-2134
10 杨茜湄. 艾灸神阙穴配合中药治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察. 针灸临床杂志 2016; 32: 16-18
11 孙令军, 杨文, 郭彦层, 罗淑娟, 黄适, 钱薇. 脐穴热敏化悬灸治疗腹泻型肠易激综合征临床研究. 广州中医药大学学报 2016; 33: 338-341
12 丰芬, 李勤, 刘罗冀, 李西云, 金睿, 阎博华. 三伏穴位敷贴结合针灸治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察. 辽宁中医杂志 2015; 42: 1322-1324
13 徐丹, 杨家耀, 石拓. 针刺联合穴位贴敷治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 332-334
14 郝孝盈, 贾成文. 参苓白术散加味治疗腹泻型肠易激综合征临床观察. 陕西中医 2015; 36: 1506-1507
15 黄铭涵, 陈琴, 黄健, 李思汉, 王文荣, 王鑫, 林平. 调理肝脾法治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 2406-2407

名词解释

体质学说: 是以个体的体质特征和体质类型的生理病理特点为基础, 据此分析疾病病情、病变性质及预后情况, 从而指导疾病预防和治疗的一门学说, 与先、后天等多种因素有密切关系.

同行评价

本文对疏肝理气护理干预的辅助作用进行了研究, 有一定的临床价值.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.378

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 378-382
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

针刺配合耳穴贴压治疗对比单纯体针治疗老年性便秘患者的临床疗效

杨香华, 郭小青, 朱 炜

背景资料
老年人的体质比较虚弱, 胃部和肠道的蠕动功能下降, 是便秘的主要发病人群. 据相关资料显示, 目前我国老年人中便秘的发病率约为12%, 且有继续增加的趋势. 及时地医治老年性的便秘, 对于提高老年人的生活质量, 减少其他高危疾病的发病率有着重要的意义.

杨香华, 浙江中医药大学附属湖州市中医院门诊 浙江省湖州市 313000

郭小青, 浙江中医药大学附属湖州市中医院针灸科 浙江省湖州市 313000

朱炜, 浙江中医药大学附属湖州市中医院中医护理门诊 浙江省湖州市 313000

杨香华, 主管护师, 主要从事中医护理的研究.

作者贡献分布: 本文由杨香华设计; 杨香华、郭小青及朱炜共同完成研究过程与数据统计; 文章由杨香华写作完成; 郭小青与朱炜共同协助完成.

通讯作者: 杨香华, 主管护师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区江南工贸大街315号, 浙江中医药大学附属湖州市中医院门诊.
1933753928@qq.com
电话: 0572-2737120

收稿日期: 2016-11-17
修回日期: 2016-11-25
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-02-08

Clinical efficacy of acupuncture plus auricular plaster therapy *vs* acupuncture alone in treatment of constipation in elderly patients

Xiang-Hua Yang, Xiao-Qing Guo, Wei Zhu

Xiang-Hua Yang, Outpatient Department, Affiliated Huzhou Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Xiao-Qing Guo, Department of Acupuncture and Moxibustion, Affiliated Huzhou Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Wei Zhu, Chinese Medicine Nursing Outpatient Department, Affiliated Huzhou Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiang-Hua Yang, Nurse-in-Charge, Outpatient Department, Affiliated Huzhou Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 315 Jiangnan Gongmao Street, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. 1933753928@qq.com

Received: 2016-11-17
Revised: 2016-11-25
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-02-08

Abstract

AIM

To compare the clinical effects of acupuncture plus auricular plaster therapy and acupuncture alone in the treatment of constipation in elderly patients.

METHODS

Two hundred elderly patients with constipation treated at our hospital from October 2014 to October 2016 were randomly divided into either a treatment group (n = 100) or a control group (n = 100). The treatment group was treated with acupuncture plus auricular plaster therapy, and the control group was treated with acupuncture alone. After treatment, clinical efficacy was compared between the two groups.

RESULTS

Good efficacy was achieved in both groups. The effective rate was higher in the treatment group than in the control group (92% *vs* 80%), but there was no significant difference between

同行评议者
杨云英, 主任护师, 广州中医药大学第一附属医院脾胃病科

the two groups ($P > 0.05$). Symptom scores decreased significantly in both groups, and the improvement was better in the treatment group. The time to first defecation was significantly shorter in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The curative effect of acupuncture plus auricular plaster therapy is better than that of acupuncture alone in elderly patients with constipation.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Constipation; Auricular plaster therapy; Acupuncture

Yang XH, Guo XQ, Zhu W. Clinical efficacy of acupuncture plus auricular plaster therapy *vs* acupuncture alone in treatment of constipation in elderly patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 378-382 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/378.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.378

摘要

目的

研究针刺配合耳穴贴压治疗对比单纯体针治疗老年性便秘患者的临床效果.

方法

选取2014-10/2016-10在浙江中医药大学附属湖州市中医院接受治疗的老年性便秘患者200例, 随机分成2组, 治疗组(100例)、对照组(100例). 其中治疗组男60例, 女40例, 平均年龄67.30岁±5.01岁; 对照组男52例, 女48例, 平均年龄67.80岁±5.22岁; 治疗组采用针刺加耳穴贴压法进行治疗, 对照组只进行体针治疗.

结果

2组患者经过治疗以后都有了比较好的效果, 其中治疗组患者的有效率达到了92%, 对照组的有效率达80%, 经统计分析, 2组的疗效没有明显的差异, 针刺加耳穴贴压的方法对比只用体针的方法在最后的疗效上没有明显的差异; 治疗前后2组患者的症状积分明显下降, 治疗组对老年性的便秘症状的治疗效果要好于对照组; 治疗组患者的首次排便时间明显比对照组的要短, 治疗组对比老年性便秘的首次排便时间要好于对照组.

结论

针刺加耳穴的疗效对于老年性便秘的治疗效果要好于单纯体针治疗.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 老年性便秘; 耳穴贴压; 针灸

核心提要: 本文应用针刺加耳穴贴压的方法对老年性便秘患者进行临床治疗观察, 结果显示中医治疗可以有效地缓解患者的病情, 对患者的治愈率达到了92%, 且患者治疗后的中医症候积分明显下降, 患者从接受治疗到首次排便的用时更短.

杨香华, 郭小青, 朱炜. 针刺配合耳穴贴压治疗对比单纯体针治疗老年性便秘患者的临床疗效. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 378-382 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/378.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.378

0 引言

便秘是以大便质硬、数量少、排便时间长或排除较困难为主要特征的消化系统疾病, 对患者工作和生活产生的严重的影响. 现在人们的生活水平不断提高, 饮食的结构、种类日益精善, 其发病率也在不断的增长. 老年人的体质比较虚弱, 胃部和肠道的蠕动功能下降, 是便秘的主要发病人群. 据相关资料显示, 目前我国老年人中便秘的发病率约为12%, 且有继续增加的趋势[1-3]. 虽然便秘不能直接地引起死亡现象, 但他可以诱发许多高危险性的疾病, 比如心脑血管类的疾病、直肠癌等[4]. 所以, 及时地医治老年性的便秘, 对于提高老年人的生活质量, 减少其他高危疾病的发病率有着重要的意义. 针刺配合着耳穴贴压的治疗方法, 是一种方便、绿色、安全性高的疗法, 对许多疾病有很好的调节作用, 而且疗效比较持久, 此种疗法来治疗老年性的便秘, 或会提高治疗效果、缩短疗程, 为治疗老年性的便秘增加一些新的思路.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-10/2016-10在浙江中医药大学附属湖州市中医院接受治疗的老年性便秘患者200例进行前瞻性研究, 随机分成2组, 治

研发前沿

老年性的便秘不太容易治愈, 且影响患者的生活水平, 还会诱导其他疾病的发生, 会加重体内一些慢性疾病的发展. 当前临床上多使用饮食、运动和药物并用的疗法, 但这种疗法的周期比较长, 效果也缓慢, 一般患者难以长时间的坚持.

相关报道

相关研究显示, 中医治疗老年性的便秘作用的机制主要是患者体内的肠神经系统、平滑肌的细胞和间质的细胞所构成的机体网络被破坏或是这3种细胞之前的平衡状态不正常而致使胃肠的动力产生障碍.

创新盘点
针刺配合着耳穴贴压的治疗方法, 是一种方便、绿色、安全性高的疗法, 对许多疾病有很好的调节作用, 而且疗效比较持久, 此种疗法来治疗老年性的便秘, 或会提高治疗效果、缩短疗程, 为治疗老年性的便秘增加一些新的思路.

疗组(100例)、对照组(100例). 其中治疗组男60例, 女40例, 平均年龄67.3岁±5.01岁; 对照组男52例, 女48例, 平均年龄67.8岁±5.22岁. 通过对比发现, 2组患者在男女比例、年龄等方面差异没有统计学意义(P>0.05), 2组患者有可比性, 研究对象均经浙江中医药大学附属湖州市中医院伦理委员会审查, 同时签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 本文调查的200例虚秘的患者其气虚和血虚一般相兼出现, 其中93例血虚偏重患者使用益阳以养血, 润肠通便的方法, 针刺取穴[5]: 上巨虚、天枢、足三里、中脘、大肠俞, 每天进行1次, 针留身体上35 min; 另107例气虚偏重患者则益气以润肠, 辅助温阳通便之法, 针刺取穴[6]: 足三里、关元、天枢、气海、支沟、三阴交. 其中支沟和天枢使用泻法, 其他4穴使用补发, 每天进行1次, 针留身体上35 min; 治疗组采用针刺加耳穴贴压发进行治疗, 除上述针刺外, 加以耳穴贴压[7], 选取三焦、皮质下、大肠及便秘点, 然后把粘贴有王不留行籽4 mm^2×4 mm^{2}胶布贴在以上的耳穴处, 按顺时针方向按压并旋转, 每天按压4次, 隔天换1次胶布. 以上方法10 d为1个疗程, 患者治疗3个疗程. 对照组只进行体针治疗, 每天治疗1次, 10 d为1个疗程, 患者治疗3个疗程.

1.2.2 纳入及排除标准: 纳入标准[8]: (1)1 mo以上有功能性的便秘患者; (2)中医诊断为虚秘者且符合诊断标准; (3)60岁以上的患者, 性别不限; (4)知情并同意的患者. 排除标准: (1)患者除了便秘以为, 还有肝脏、肾、心脏等疾病, 不能进行干预或患有精神疾病的; (2)由结肠或直肠器质性的病变引发的肠道变狭窄性的便秘, 如结肠息肉、肠结核、肿瘤等; (3)对本实验的治疗方法过敏的患者, 或在治疗中有不良反应的; (4)不同意参与本调查的患者.

应用要点
耳穴贴压的治疗是依据耳穴中的神经分布, 通过刺激耳穴的神经反射来扭转体内器官的功效, 经过副交感的神经和植物的神经反射来增加肠胃的蠕动, 进而影响患者便意. 针刺结合耳穴治疗时取穴位少而精.

1.2.3 观察内容和观察指标: 观察内容: (1)患者的便秘症状在治疗前后的变化, 包含每次排便所用时间、排便的间隔时间、排便的感觉及便质情况; (2)观察2组患者在接受治疗后的第1次排便时间. 观察指标: 依据2002年卫生部门颁布的《中药新药临床研究的指导原则》制定观察的指标和症状的分度、计分准则[9]. (1)症状: 主症: 每次排便所用时间、排便感觉、便质、排便的间隔时间; 次症: 食欲不振、感觉头晕乏力、腹胀或腹痛、心情烦躁容易发怒、尿频、口苦等; (2)患者首次的排便时间: 从患者开始接受治疗到第一排便的间隔时间, 记录为首次排便的时间.

1.2.4 患者疗效判定标准: 依照尼莫地平法: 治疗效果的指标是治疗前的记分与治疗后的记分差除以治疗前的记分[10]. (1)治愈: 患者的排便情况正常, 相关的症状全部消失, 症状的积分减少≥90%; (2)显效: 患者排便间隔的时间和大便的质量接近正常, 便秘情况有了明显的好转, 大部分相关的症状消失, 75%≤症状的积分减少<90%; (3)有效: 大便的干结情况有所好转, 排便的间隔时间<72 h, 35%≤症状的积分减少<75%; (4)无效: 患者便秘和其他症状都没有得到好转, 症状的积分减少<35%.

1.2.5 中医治疗对老年性便秘的作用机制: 穴贴压法为中医治疗的重要一项, 主要依据中医脏腑经络理论和神经学的基础[11].

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析, 计量资料用mean±SD来表示. 组内数据用t检验, 组间对比应用One-way anova分析, 若方差不符合比较要求则用组组对比比较. 计数资料采用χ^2检验. P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者疗效情况对比 2组患者经过治疗以后都有了比较好的效果, 其中治疗组患者的有效率达到了92%, 对照组的有效率达80%, 经统计分析, 2组的疗效没有明显的差异, 针刺加耳穴贴压的方法对比只用体针的方法在最后的疗效上没有明显的差异(表1).

2.2 2组患者治疗前后症状情况对比 2组患者治疗后与治疗前的症状积分对比, 有明显的差异(P<0.05), 2组的疗效都比较好; 治疗后, 对照组和治疗组症状积分比较有差异(P<0.05), 说明治疗组对患者症状的治疗情况要好于对照组(表2).

2.3 2组患者接受治疗后首次排便情况对比 经过治疗后2组患者都在短时间出现排便, 对2组患者的第1次排便时间经过t检测其差异显著(11.02 h±0.39 h *vs* 5.94 h±0.31 h, P = 0.03), 说明治疗组的针刺结合耳穴的方法要好于单纯体针的疗法.

表 1　治疗组和对照组患者疗效情况 [n = 100, n(%)]

分组	痊愈患者	显效患者	有效患者	无效患者	有效率(%)
对照组	5(5)	32(32)	43(43)	20(20)	80
治疗组	17(17)	44(44)	31(31)	8(8)	92

P = 0.071.

表 2　治疗组和对照组患者症状情况 (n = 100, mean±SD)

分组	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	15.49±0.52	7.10±0.69	1.502	0.009
治疗组	15.64±0.51	4.11±0.52	1.371	0.004
t值	0.894	0.851		
P值	0.961	0.013		

■名词解释
便秘: 以大便质硬、数量少、排便时间长或排除较困难为主要特征的消化系统疾病, 对患者工作和生活产生的严重的影响. 中医认为老年性的便秘主要是由于脏腑功能的失调, 大肠和脾胃的功效减低而引发的.

3 讨论

耳穴治疗法是针灸医学的一个重要分支, 在民间利用耳穴治疗不同的疾病已有悠久历史, 马王堆发现的锦书上, 已经有了“耳脉”的相关记载[12]. 对耳穴进行有效的刺激, 可以通调脏腑, 疏通人的脉络、起到扶正祛邪的疗效. 老年性的便秘患者, 其治疗周期比较长, 由于体内肠胃的功能降低, 治疗的巩固就变得很重要. 针刺加耳穴的治疗方法对于老年性的便秘有广泛的应用性, 对患者的病程、年龄、性别都没有要求, 疗效确切不良反应还小, 易于长期的治疗[13-15].

本文经过2组患者治疗比较, 治疗组和对照组的疗法对于老年性的便秘都有很好的效果, 2组间的疗效没有明显的差异. 但从患者的症状好转情况来看, 治疗组效果要好于对照组. 经过治疗以后2组患者的首次排便时间都比较短, 对患者的首次排便时间进行统计分析得出, 2组患者的排便时间有明显的差异, 治疗组的对于患者的首次排便时间要好于对照组.

总之, 从调查研究的整体结果看来, 针刺加耳穴的疗效对于老年性便秘的治疗效果要好于单纯体针治疗.

4 参考文献

1 Liu J, Wang S. Ear Acupuncture Oint Buries Beans Improve Spleen qi Deficiency Typesenile Constipation Curatioe Effect Obseruation. *China & Foreign Medical Treatment* 2015; 9: 90-93
2 杨乐, 毕萌, 王锐, 杨佃会, 王健. 近十年针灸治疗功能性便秘的临床研究概况. 辽宁中医杂志 2015; 16: 890-892
3 Wang J. Clinical Effecacy of Shugan Jianpi Tiaoshen Treatment for Senile Constipation Type of Irritable Bowel Syndrome. *J Zhejiang Chin Med Univ* 2016; 67: 334-341
4 Cheng R, Yan Q, Xu XY. Xu Xueyi Increase liquid to Row Boat Treat Senile Constipation. *J Pract Tradit Chin Inter Med* 2016; 61: 23-33
5 刘玲, 张秀芹, 赵素芳. 温针灸法治疗50例老年人功能性便秘的临床观察. 临床医药文献电子杂志 2015; 240: 5260-5260
6 Li BQ, Wang EY, Wang K. Clinical Effect of Fengshao Liujunzi Decoction in the Treatment of Diarrhea-type Irritable Bowel Syndrome. *J Chengdu Med Colg* 2014; 12: 190-193
7 Wang Y, Zhen L, Zheng L. Mica atba combined with Tongxieyaofang for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Jilin J Tradit Chin Med* 2015; 23: 89-93
8 Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, Perotto S, Lorusso D, Raspagliesi F. A critical assessment on the role of sentinel node mapping in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2015; 26: 252-254 [PMID: 26508591 DOI: 10.3802/jgo.2015.26.4.252]
9 Wang J. Clinical Effecacy of Shugan Jianpi Tiaoshen Treatment for Senile Constipation Type of Irritable Bowel Syndrome. *J Zhejiang Chin Med Univ* 2016; 27: 156-161
10 Li Y, Peng Y, Wang M, Zhou G, Zhang Y, Li X. Rapid screening and identification of the differences between metabolites of Cistanche deserticola and C. tubulosa water extract in rats by UPLC-Q-TOF-MS combined pattern recognition analysis. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 131: 364-372 [PMID: 27639339 DOI: 10.1016/j.jpba.2016.09.018]
11 宋浩铭. 针刺配合耳穴贴压治疗老年性便秘的临床观察. 长春中医药大学 2015; 33: 361-172
12 任琼. 中医耳穴贴压与针灸技术治疗社区老年原发性高血压的疗效研究. 世界中医药 2015; 10: 824-825
13 Li Z, Lin H, Gu L, Gao J, Tzeng CM. Herba Cistanche (Rou Cong-Rong): One of the Best

同行评价
本文设计合理, 对临床患者有一定的指导性和参考价值, 特别是患者治疗后首次排便的时间这方面的研究较少, 为临床治疗提供了一些新的思路.

Pharmaceutical Gifts of Traditional Chinese Medicine. *Front Pharmacol* 2016; 7: 41 [PMID: 26973528 DOI: 10.3389/fphar.2016.00041]
14 Kondo Y, Kinoshita M, Yoshida T, Matoba H, Uehara T, Ikeyama M, Nakayama J, Yoshida K, Ikeda SI. Unexpected Occurrence of Fetal Hemophagocytic Syndrome in a Patient with Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Spheroids. *CRCM* 2016; 5: 77-84 [DOI: 10.4236/crcm.2016.53014]
15 李海龙, 白妍, 王顺. 温针灸至阳穴治疗老年性便秘的临床观察. 中国中医药科技 2016; 23: 89-93

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.383

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 383-387
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

濒死期路径干预在胃癌患者中的效果

谭伟利, 张春燕

谭伟利, 天津医科大学第二医院中医科 天津市 300211

张春燕, 天津医科大学第二医院消化科 天津市 300211

谭伟利, 护师, 主要从事癌症晚期患者的护理工作.

作者贡献分布: 本研究由谭伟利设计; 数据与研究过程由谭伟利与张春燕共同完成; 文章由谭伟利写作完成.

通讯作者: 谭伟利, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院中医科. tanweilidede@21cn.com

收稿日期: 2016-11-08
修回日期: 2016-11-25
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-02-08

Effect of pathway intervention in agonal patients with gastric cancer

Wei-Li Tan, Chun-Yan Zhang

Wei-Li Tan, Department of Traditional Chinese Medicine, Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Chun-Yan Zhang, Department of Gastroenterology, Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Wei-Li Tan, Nurse, Department of Traditional Chinese Medicine, Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. tanweilidede@21cn.com

Received: 2016-11-08
Revised: 2016-11-25
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-02-08

Abstract

AIM

To explore the effect of pathway intervention in agonal patients with gastric cancer.

METHODS

Ninety-six agonal patients with gastric cancer treated from June 2013 to June 2016 at our hospital were randomly divided into either a control group or an observation group, with 48 cases in each group. The control group received conventional palliative intervention, and the observation group was given pathway intervention. Symptom control, nursing quality score, survival time, and Hamilton Depression Scale (HAMD) score were compared between the two groups.

RESULTS

The control of dyspnea, pain, nausea and vomiting in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The difference in survival time between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). Nursing quality score was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). HAMD score before intervention did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$), but was significantly lower in the observation group than in the control group after 4 wk of intervention ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Pathway intervention in agonal gastric cancer patients can significantly improve clinical symptoms, depression, and quality of life.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Agonal; Pathway intervention;

■背景资料
濒死期患者无论是精神上还是肉体上均承受着巨大的痛苦, 因而从心理、精神、医学等方面对患者进行治疗、关心和护理干预具有重要的意义, 本研究中给予濒死期患者濒死期路径干预, 旨在通过护理措施降低濒死期患者各类症状的发生, 改善生存质量.

■同行评议者
颜兵, 主治医师, 解放军总医院海南分院肿瘤科; 杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院; 周春祥, 教授, 南京中医药大学基础医学院伤寒教研室

■研发前沿
临床关怀的目的是缓解患者精神和肉体上承受的痛苦, 提高生命治疗, 满足其临终期生理上和心理上的意愿, 常常需要通过使用大量药物来达到目的, 而濒死期路径干预是通过为临终期患者提供临床治疗和护理依据, 避免通过大量药物来延长患者生命, 旨在通过护理措施降低濒死期患者各类症状的发生, 改善生存质量.

Gastrointestinal; Cancer

Tan WL, Zhang CY. Effect of pathway intervention in agonal patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 383-387 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/383.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.383

摘要

目的

探究濒死期路径干预在胃癌患者中的效果.

方法

选取2013-06/2016-06天津医科大学第二医院收治的96例濒死期胃癌患者为研究对象, 采用随机数表法将96例患者分为对照组和观察组, 各48例. 给予对照组患者常规临终干预, 给予观察组患者濒死期路径干预. 比较2组患者的症状控制情况、护理质量评分、生存时间、汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分.

结果

观察组患者呼吸困难、疼痛、恶心呕吐的控制情况均显著优于对照组患者, 差异具有统计学意义(P<0.05). 2组患者的生存时间差异不具有统计学意义(P>0.05); 观察组患者的护理质量评分显著高于对照组患者, 差异具有统计学意义(P<0.05). 干预前2组患者的HAMD评分差异不具有统计学意义(P>0.05); 干预后4 wk观察组患者的HAMD评分显著低于对照组患者, 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论

给予濒死期胃癌患者濒死期路径干预较常规干预能够显著改善其临床症状, 改善患者抑郁情绪, 提高临终生存质量.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 濒死期; 路径干预; 胃肠; 癌症

核心提要: 给予濒死期患者濒死期路径干预, 旨在通过护理措施降低濒死期患者各类症状的发生, 改善生存质量.

谭伟利, 张春燕. 濒死期路径干预在胃癌患者中的效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 383-387 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/383.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.383

■相关报道
临终期患者采用濒死期路径干预在临床上已有部分报道, 以往报道认为这种干预模式能够显著降低濒死期患者各类症状的发生, 改善生存质量, 而本研究也对其效果进行分析, 并与常规临终护理的效果进行了比较.

0 引言

濒死期患者由于疾病末期或意外事故造成人体主要器官生理功能趋于衰竭, 脑干以上的神经中枢功能处于抑制或丧失状态, 死亡即将发生. 濒死期癌症是指患者的肿瘤已经发展至临床中各种已知的有效抗癌治疗措施均不能控制其生长或对其无显著作用, 患者身体各部位出现浸润或转移, 生存期和生命质量显著降低[1]. 此时患者无论是精神上还是肉体上均承受着巨大的痛苦, 因而从心理、精神、医学等方面对患者进行治疗、关心和护理干预具有重要的意义, 临终关怀的目的是为了缓解患者精神和肉体上承受的痛苦, 提高生命治疗, 满足其临终期生理上和心理上的意愿[2,3]. 濒死期路径干预通过为临终期患者提供临床治疗和护理依据, 避免通过大量药物延长患者生命, 旨在通过护理措施降低濒死期患者各类症状的发生, 改善生存质量[4]. 本研究重点对濒死期路径干预对胃癌患者的疗效进行了分析, 以期能为后期临床治疗提供参考. 现分析报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-06/2016-06天津医科大学第二医院收治的96例濒死期胃癌患者为研究对象, 采用随机数表法将96例患者分为对照组和观察组, 各48例. 观察组48例患者中男性21例, 女性27例. 年龄为18-87岁, 平均70.73岁±12.85岁. 其中文盲9例, 小学学历11例, 中学学历21例, 专科及以上学历7例. 对照组48例患者中男性23例, 女性25例. 年龄为18-85岁, 平均68.93岁±11.92岁. 其中文盲10例, 小学学历6例, 中学学历23例, 专科及以上学历9例. 2组患者的一般资料差异无统计学意义(P>0.05). 具有可比性. 纳入标准: (1)经临床诊断为濒死期胃癌患者; (2)年龄≥18周岁的患者; (3)患者及其家属均自愿参与本项研究并已经签署知情书. 排除标准: (1)合并严重的免疫系统疾病的患者; (2)严重的精神疾病患者.

1.2 方法

1.2.1 分组评估: 对照组患者每4 h记录1次呼吸困难、疼痛、恶心呕吐、分泌物梗阻和烦躁不安等症状的发生情况, 患者死亡后办理出院手续时家属进行临终护理质量评价量表的填写. 观察组患者由经路径干预目的、操作细则和注意事项等进行培训的医护人员进行濒死

表 1 症状控制情况比较 [n = 48, n(%)]

分组	呼吸困难	疼痛	恶心呕吐	分泌物梗阻
观察组	30(62.50)	27(56.25)	17(35.41)	30(62.50)
对照组	39(81.25)	38(79.16)	24(50.00)	33(68.75)
χ^2值	4.538	5.837	7.854	1.653
P值	0.044	0.032	0.013	0.081

表 2 护理质量评分和生存时间比较 (n = 48)

分组	护理质量评分(分)	生存时间(h)
观察组	117.45±4.16	41.53±17.66
对照组	105.35±4.07	40.39±17.12
t值	2.059	1.856
P值	0.043	0.073

期路径干预, 具体如下: 查阅大量文献后制定临终关怀干预措施, 并经天津医科大学第二医院8名资深专家进行小组会议对干预措施进行修订, 共包括初始评估单、持续评估单、死亡即刻记录单3个部分. (1)初始评估单: 由医生填写首页的患者一般信息、入路径标准、出路径原因、过敏药物史、死亡记录单等情况, 患者入路4 h内由护士填写对家属心理状态和宗教需求评估的初始评估单, 由医生填写包括生理症状评估、药物使用措施评估、患者及其家属的心理评估等方面的初始评估单; (2)持续评估单: 护士每日对患者进行持续评估, 1次/4 h, 包括症状控制、护理措施、观察内容、心理护理, 在实施措施相应的方框内填写√、×、○分别表示已完成、未完成、条目不适用, 对于未完成的条目护士还应填写导致未完成的原因和采取的应对措施等. 症状控制包括对患者呼吸困难、疼痛、恶心呕吐、分泌物梗阻和烦躁不安等症状的护理和给药状况; 护理措施包括梳头、洗脸、会阴和口腔护理的一般卫生护理, 每4 h进行的受压部位、肠道、排尿、水肿护理; 观察内容包括对患者生命体征、意识、面容、四肢皮肤、特殊表现的观察; 心理护理包括对患者及其家属的心理护理; (3)死亡即刻记录单: 填写患者的死亡即刻记录单, 包括对家属的哀伤辅导和遗体护理2个部位, 遗体护理包括为患者沐浴更衣, 哀伤辅导包括安慰患者家属, 指导其合理宣泄情绪, 获得死亡证明等.

1.2.2 观察指标: 比较2组患者的症状控制情况、护理质量评分、生存时间、汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分. (1)症状控制情况: 包括呼吸困难、疼痛、恶心呕吐、分泌物梗阻等症状; (2)护理质量评分: 包括3个维度, 33个条目, 每个条目均包括非常不同意、不同意、同意、非常同意4个等级, 分别为1、2、3和4分, 总分为33-132分, 分数越高说明护理质量越佳; (3)HAMD评分: 共包括24个项目, 每个项目均包括无、轻度、中度、重度、极重度5个等级, 分别为0、1、2、3和4分, 总分为0-100分, 分数越高说明抑郁程度越重. 若患者为文盲则由两名护师口述进行评分.

统计学处理 采用SPSS19.0软件包进行统计学分析, 分别给予计量资料和计数资料t检验和χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 症状控制情况比较 观察组患者呼吸困难、疼痛、恶心呕吐的控制情况均显著优于对照组患者, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 护理质量评分和生存时间比较 2组患者的生存时间差异不具有统计学意义(P>0.05); 观察组患者的护理质量评分显著高于对照组患者, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 HAMD评分比较 干预前2组患者的HAMD评分差异不具有统计学意义(P>0.05); 干预后4 wk观察组患者的HAMD评分显著低于对照组患者, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

胃癌是我国恶性肿瘤中发病率最高的肿瘤类型, 胃癌的发病具有显著的地域特征, 多发病于年龄超过50岁的中老年患者, 且男性发病率较高[5]. 胃癌晚期患者常出现消瘦、贫血、营养不良等恶病质表现, 已有研究[6,7]指出胃癌晚

创新盘点
临床中对于濒死期路径干预在临终期患者护理中的可行性与效果进行分析, 主要是从患者的症状控制情况、护理质量评分、生存时间、汉密顿抑郁量表评分等方面进行探究, 其观察点准确, 对以后的护理具有较强的指导作用.

应用要点
本文从临床实际的角度出发, 探讨濒死期路径干预在临终期患者护理中的可行性与效果, 进一步表明濒死期路径干预在临终期患者护理中的优越性, 研究方法简单, 效果明显.

名词解释

抗胆碱能药物: 哮喘患者多表现出胆碱能神经功能偏亢进现象, 研究发现支气管上的M受体以M3亚型为主, 选择性M3受体拮抗剂的支气管扩张作用会更强. 吸入抗胆碱能药物, 如溴化异丙托品、溴化氧托品和溴化泰乌托品等, 可阻断节后迷走神经传出支, 通过降低迷走神经张力而舒张支气管, 其舒张支气管的作用比β2受体激动剂弱, 起效也较慢, 但长期应用不易产生耐药, 对老年人的疗效不低于年轻人.

表 3 HAMD评分比较 (n = 48, 分)

分组	干预前	干预后4 wk
观察组	76.22±4.17	35.23±2.06
对照组	76.08±4.32	58.05±2.33
t值	1.947	2.517
P值	0.056	0.019

HAMD: 汉密顿抑郁量表.

期患者死亡率是城市居民各类死亡因素的首位因素, 是农村居民死亡因素的第2位因素, 每年约超过30万的患者死于胃癌. 由于多数胃癌患者病程较长, 生存质量较差, 因而患者在心理和生理两方面均承受着巨大的痛苦, 随着胃癌患者数量的不断增加, 给予濒死期胃癌患者临终干预不仅能够减轻患者的痛苦, 也能够缓解所在家庭及社会的压力和负担, 是帮助胃癌患者完成人生最后旅程的重要措施[8,9]. 濒死期路径干预旨在通过为临终期患者提供护理干预来提高患者的临终生存质量. 本研究重点对濒死期路径干预对胃癌患者的疗效进行了分析, 以期能为后期临床治疗提供参考.

本文研究结果显示, 观察组患者呼吸困难、疼痛、恶心呕吐的控制情况均显著优于对照组患者, 观察组患者的护理质量评分显著高于对照组患者, 干预后4 wk观察组患者的HAMD评分显著低于对照组患者, 差异具有统计学意义(P<0.05). 这是由于路径干预能够对患者的心理、生理、宗教信仰等方面进行护理和评估, 同时对患者家属进行心理支持和精神支持, 能够对患者的各类临床症状进行及时护理, 解决排尿困难、水肿等临床症状, 并给予相应的卫生护理和肠道护理, 对患者心理状况进行及时的评估, 给予适当的照顾性抚摸和语言交流, 聆听濒死期患者的心声, 帮助其完成临终心愿, 缓解其焦虑和抑郁等不良情绪[10,11]. 本研究中路径干预将患者的疼痛评分努力控制为不超过3分, 若疼痛未得到较好的控制, 医生可以适当给予患者镇痛药物, 必要时增大镇痛药物的使用量, 且不考虑患者的药物成瘾性, 努力将疼痛评分控制为不超过3分. 且干预中针对胃癌晚期患者存在的各项临床症状和患者自身存在的各类症状, 对患者进行针对性的干预, 如给予呼吸困难的患者支气管扩张药物治疗, 进行翻身、常规吸氧、半卧位等护理; 给予恶心呕吐的患者止吐药物治疗, 及时清理患者的呕吐物, 保持患者床位的干净和清洁; 给予烦躁不安的患者适量的镇痛药物, 并在床旁进行抚摸和语言安慰, 努力缓解患者的恐惧心理和不安的情绪; 给予分泌物梗阻患者抗胆碱能药物, 减少支气管内痰液的分泌, 及时清理口腔内分泌物, 确保口腔内清洁[12-14]. 同时路径干预中护士需要填写评估单, 需要每4 h对患者的药物使用等情况进行严密的观察, 评估和实施治疗措施, 增加了护士在患者床旁陪伴的时间, 增加了评估的次数和时间, 能够帮助护士及时识别患者潜在的突发状况, 及时通知医生采取相应措施降低并发症的发生率, 提高患者的生存质量[15]. 但对于濒死期路径干预的研究还需要扩大研究对象, 增长研究时间, 对可能存在的各类问题进行进一步探究.

总之, 给予濒死期胃癌患者濒死期路径干预较常规干预能够显著改善其临床症状, 改善患者抑郁情绪, 提高临终生存质量.

4 参考文献

1 Choi JY, Chang YJ, Song HY, Jho HJ, Lee MK. Factors that affect quality of dying and death in terminal cancer patients on inpatient palliative care units: perspectives of bereaved family caregivers. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 735-745 [PMID: 23102560 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.04.010]

2 Kim R, Tan A, Choi M, El-Rayes BF. Geographic differences in approach to advanced gastric cancer: Is there a standard approach? *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 416-426 [PMID: 23764501 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.05.007]

3 An AR, Lee JK, Yun YH, Heo DS. Terminal cancer patients' and their primary caregivers' attitudes toward hospice/palliative care and their effects on actual utilization: A prospective cohort study. *Palliat Med* 2014; 28: 976-985 [PMID: 24781817 DOI: 10.1177/0269216314531312]

4 周长华, 曲学华, 王凌峰, 徐进志. 肺癌晚期个性化临终护理对濒死状态患者生活质量改善情况及家属满意度分析. 中国临床研究 2016; 29: 971-973

5 张大伟, 张锦红. CD44v6在胃癌胃镜标本和术后标本中的表达及与胃癌生物学行为的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 610-615

6 杜业勤, 张双燕, 尹双红, 王海江. 降气和胃通腑法对胃癌术后患者生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1890-1894

7 Dong L, Li J, Lou XP, Miao JH, Lu P, Chang ZW, Han ZF. Comparison of short-term efficacy and safety of TIROX and DCF regimens for advanced gastric cancer. *J Int Med Res* 2014; 42: 737-743 [PMID: 24717407 DOI: 10.1177/0300060513510657]

8 Lopez-Acevedo M, Lowery WJ, Lowery AW, Lee PS, Havrilesky LJ. Palliative and hospice care in gynecologic cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2013;

131: 215-221 [PMID: 23774302 DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.06.012]
9 Enguidanos S, Yonashiro-Cho J, Cote S. Knowledge and perceptions of hospice care of Chinese older adults. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 993-998 [PMID: 23772724 DOI: 10.1111/jgs.12280]
10 Inaba H, Yoshigai E, Okuyama T, Murakoshi M, Sugiyama K, Nishino H, Nishizawa M. Antipyretic analgesic drugs have different mechanisms for regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase in hepatocytes and macrophages. *Nitric Oxide* 2015; 44: 61-70 [PMID: 25499030 DOI: 10.1016/j.niox.2014.12.001]
11 田宝文, 张国艳, 王静, 张强华, 戚晓华, 刘桂芳, 赵海丰, 朱劲松. 按需护理层级模式对临终关怀层级护理干预患者生命质量和态度的影响. 中华现代护理杂志 2016; 22: 309-313
12 Lee YJ, Yang JH, Lee JW, Yoon J, Nah JR, Choi WS, Kim CM. Association between the duration of palliative care service and survival in terminal cancer patients. *Support Care Cancer* 2015; 23: 1057-1062 [PMID: 25281228 DOI: 10.1007/s00520-014-2444-4]
13 田宝文, 王静, 张国艳, 刘桂芳, 戚晓华, 朱劲松, 赵海丰, 刘艳荣, 刘凤林, 张强华. 基于需要理论的层级护理模式在肿瘤临终病人中的应用. 护理研究 2015; 29: 4540-4542
14 张艳娟. 老年患者临终关怀现状与展望. 齐鲁护理杂志 2015; 21: 61-63
15 杨斐敏, 叶志弘, 汤磊雯, 项伟岚, 严林娟, 胡晓君. 肿瘤科护士临终关怀护理执行要求及影响因素. 护理与康复 2013; 12: 636-638

同行评价
本文出发点新颖, 观察指标明确, 对今后临终期患者的护理具有较强的指导意义. 同时, 文章中统计学方法正确, 可行性强.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.388

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 388-391
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

中医音乐疗法在胃肠癌患者临终关怀病房的应用效果

翟 卫, 刘 男

背景资料
胃肠癌作为一种恶性肿瘤, 恶化后往往会转向死亡, 多数患者在临终前经历着疼痛、呼吸困难等痛苦过程. 中医音乐疗法是指以五音调式为基础利用音乐语言进行暗示, 通过调整患者的心理状态达到一定的治疗效果, 致力于在患者逝世前一段时间内减轻其临床症状、延缓疾病发展.

翟卫, 刘男, 天津医科大学第二医院中医科 天津市 300211

翟卫, 护师, 主要从事中医护理以及肿瘤晚期患者的护理工作.

作者贡献分布: 本研究由翟卫设计; 翟卫与刘男共同完成; 论文撰写由翟卫完成.

通讯作者: 翟卫, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院中医科. zhaiweidesde@21cn.com

收稿日期: 2016-11-08
修回日期: 2016-11-25
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-02-08

Effect of TCM music therapy for hospice care of patients with gastrointestinal cancer

Wei Zhai, Nan Liu

Wei Zhai, Nan Liu, Department of Traditional Chinese Medicine, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Wei Zhai, Nurse, Department of Traditional Chinese Medicine, Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. zhaiweidesde@21cn.com

Received: 2016-11-08
Revised: 2016-11-25
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-02-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of TCM music therapy for hospice care of patients with gastrointestinal cancer.

METHODS

One hundred and six patients with gastrointestinal cancer treated from April 2013 to January 2016 in the hospice ward of our hospital were randomly divided into either an observation group to receive TCM music therapy or a control group to receive basic therapy. Hamilton Depression Scale (HAMD) score, Karnofsky performance scale (KPS) score, and nursing satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

At 2 and 4 wk after treatment, the HAMD scores were significantly increased and the KPS scores were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of nursing satisfaction was significantly higher in the observation group than in the control group (90.57% *vs* 69.81%).

CONCLUSION

Chinese music therapy can significantly improve the hospice care of patients in terms of reducing depression and improving the functional status of patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: TCM music therapy; Gastrointestinal cancer; Hospice care; Depression

Zhai W, Liu N. Effect of TCM music therapy for hospice care of patients with gastrointestinal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 388-391 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/388.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.388

摘要

目的

探讨中医音乐疗法在胃肠癌患者临终关怀

同行评议者
陈洪, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 东南大学附属中大医院消化科; 陈钟, 教授, 南通大学附属医院普外科, 南通大学肝胆外科研究所

病房的应用效果.

方法

选取2013-04/2016-01天津医科大学第二医院临终关怀病房中的胃肠癌患者106例, 依据随机数表法分为观察组(中医音乐疗法)和对照组(基础治疗), 比较2组患者治疗前后的汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)、卡氏功能状态评分(Karnofsky performance scale, KPS)和护理满意度.

结果

治疗后2、4 wk, 2组患者的HAMD评分均明显升高, KPS评分均明显降低, 差异具有统计学意义(P<0.05). 治疗后2、4 wk, 观察组患者的HAMD评分、KPS评分明显高于对照组. 观察组的护理满意度为90.57%, 对照组的护理满意度为69.81%.

结论

中医音乐疗法能够明显改善临终关怀病房胃肠癌患者的抑郁情绪, 提高患者的功能状态, 值得临床推广.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中医音乐疗法; 胃肠癌; 临终关怀; 抑郁

核心提要: 中医音乐疗法能够明显改善临终关怀病房胃肠癌患者的抑郁情绪, 提高患者的功能状态和日常生活能力, 值得临床推广.

翟卫, 刘男. 中医音乐疗法在胃肠癌患者临终关怀病房的应用效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 388-391 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/388.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.388

0 引言

胃肠癌是常见的消化系肿瘤, 早期胃肠癌并无明显的临床症状, 随着疾病的不断发展, 患者开始出现恶心、呕吐、上腹部饱胀、嗳气等症状, 进展期胃肠癌则表现为胃肠区疼痛、贫血、水肿等[1,2]. 胃肠癌作为一种恶性肿瘤, 恶化后往往会转向死亡, 多数患者在临终前经历着疼痛、呼吸困难等痛苦过程. 临终关怀致力于在患者逝世前一段时间内减轻其临床症状、延缓疾病发展, 近年来已受到广泛重视[3]. 中医音乐疗法是指以五音调式为基础利用音乐语言进行暗示, 通过调整患者的心理状态达到一定的治疗效果. “天人合一”是中医音乐的最高境界, 强调阴阳平衡、情志相胜. 本研究对近年来天津医科大学第二医院临终关怀病房中的胃肠癌患者给予中医音乐疗法, 并取得了良好成效, 现报道如下.

研发前沿

“天人合一”是中医音乐的最高境界, 强调阴阳平衡、情志相胜, 但该疗法对临终关怀病房的胃肠癌患者的影响尚不十分明确.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-04/2016-01天津医科大学第二医院临终关怀病房中的胃肠癌患者106例, 其中男58例, 女48例, 年龄32-78岁, 平均58.3岁±10.2岁. 依据随机数表法分为观察组和对照组. 纳入标准: (1)符合胃肠癌诊断标准, 并经病理组织学证实; (2)年龄≥18岁; (3)所有患者均签署知情同意书; (4)经天津医科大学第二医院伦理委员会知情同意. 排除标准: (1)精神病患者; (2)心肾功能严重障碍; (3)妊娠或哺乳期妇女; (4)认知障碍或意识障碍.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者接受常规抗肿瘤治疗, 观察组患者在对照组的基础上接受中医音乐治疗, 根据患者病位聆听不同的音乐, 对应关系为: 宫-脾, 商-肺, 角-肝, 徵-心, 羽-肾. 30 min/次, 1次/d, 连续治疗4 wk.

1.2.2 观察指标: 分别于治疗前、治疗后2、4 wk采用汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)[4]、卡氏功能状态评分(Karnofsky performance scale, KPS)[5]评估2组患者的抑郁水平、功能状态. 采用天津医科大学第二医院自行设计的调查问卷统计2组患者的护理满意度.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计数结果比较采用χ^2检验, 计量结果比较用t检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者治疗前后的HAMD评分比较 治疗前, 2组患者的HAMD评分无显著差异(P>0.05). 治疗后2、4 wk, 2组患者的HAMD评分均明显升高, 且观察组患者的HAMD评分明显高于对照组(表1).

2.2 2组患者治疗前后的KPS评分比较 治疗前, 2组患者的KPS评分无显著差异(P>0.05). 治疗后2、4 wk, 2组患者的KPS评分均明显降低, 且观察组患者的KPS评分明显高于对照组(表2).

2.3 2组患者的护理满意度比较 观察组53例, 其中48例患者满意, 护理满意度为90.57%, 对

相关报道

杨红艳等将中医传统音乐疗法运用于脑卒中后抑郁症患者的治疗中, 发现中医音乐疗法能够改善脑卒中后抑郁症状, 具有安全、可靠的优点. 宋熠林等认为, 中医音乐治疗是传统医学和心理疗法体系的一部分, 其以阴阳五行为理论基础, 以自然观和整体观为指导依据, 既有深厚的理论基础支持, 又有独特的实践方法, 能够在一定程度上缓解胃肠病患者的消极情绪, 提高患者的生活质量. 上述研究报道表明中医音乐疗法在疾病的治疗和临床护理方面具有一定的可操作性.

创新盘点
中医音乐疗法能够影响患者的气机, 从而改善患者的心理状态, 并反馈性调节相对应的脏腑, 从整体上减轻患者的抑郁程度. 此外, 中医音乐具有规律的频率, 能够提高大脑皮质的神经兴奋性, 消除由于抑郁、焦虑、紧张、恐惧等情绪造成的心理压力.

表 1　2组患者治疗前后的HAMD评分比较 (n = 53, 分)

分组	治疗前	治疗后2 wk	治疗后4 wk
观察组	16.22±4.17	8.21±3.02	5.23±2.06
对照组	16.08±4.32	11.38±4.10	8.05±2.33
t值	1.943	2.046	2.357
P值	0.056	0.042	0.019

HAMD: 汉密顿抑郁量表.

表 2　2组患者治疗前后的KPS评分比较 (n = 53, 分)

分组	治疗前	治疗后2 wk	治疗后4 wk
观察组	62.83±5.17	57.74±3.28	54.24±1.35
对照组	61.48±5.24	52.26±3.92	50.48±2.37
t值	1.476	3.098	2.285
P值	0.141	0.002	0.023

KPS: 卡氏功能状态评分.

照组53例, 其中37例患者满意, 护理满意度为69.81%.

3 讨论

胃肠癌在我国是高发肿瘤, 随着医学技术的不断发展和完善, 临床上治疗胃肠癌的有效率越来越高, 但仍有相当一部分患者无法痊愈, 且多为中晚期临终患者[6-8]. 患者在濒死阶段, 开始进入死亡恐惧期, 并表现出明显的抑郁、恐惧、焦虑、暴怒等负性情绪. 因此, 当死亡不可避免时, 为患者提供精神寄托和感情支持成了提高患者生命质量的重中之重.

《史记》有云: “故采用音乐乐者所以动荡血脉, 通流精神而和正心也”. 医学经典《黄帝内经》早在两千年前就提出了“五音疗疾”的说法. “百病生于气, 止于音”, 中医认为: “天有五音, 人有五脏, 天有六律, 人有六腑”. 中医音乐疗法是指根据不同调式音乐的特性, 匹配五行关系, 从而选择合适的曲目进行治疗[9,10]. 杨红艳等[11]将中医传统音乐疗法运用于脑卒中后抑郁症患者的治疗中, 发现中医音乐疗法能够改善脑卒中后抑郁症状, 具有安全、可靠的优点. 宋熠林等[12]认为, 中医音乐治疗是传统医学和心理疗法体系的一部分, 其以阴阳五行为理论基础, 以自然观和整体观为指导依据, 既有深厚的理论基础支持, 又有独特的实践方法, 能够在一定程度上缓解胃肠病患者的消极情绪, 提高患者的生活质量. 上述研究报道表明中医音乐疗法在疾病的治疗和临床护理方面具有一定的可操作性. 本研究对临终胃肠癌患者给予中医音乐疗法, 结果如下.

本研究数据显示, 治疗后2、4 wk, 2组患者的HAMD评分均明显升高, 且观察组患者的HAMD评分明显高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05). 提示中医音乐疗法能够明显改善患者的抑郁状态, 降低心理障碍的发生风险. 《黄帝内经》以五行学说为基础, 将脾、肺、肝、心、肾分别归属于土、金、木、火、水五行, 与宫、商、角、徵、羽一一对应, 符合“天布五行, 生五音; 地有五季, 育五化; 人有五脏, 生五志”的理论. 在音乐曲目的选择上, 中医音乐疗法秉承“宫为土音通于脾, 商为金音通于肺, 角为木音通于肝, 徵为火音通于心, 羽为水音通于肾”的原理, 通过不同调式的音乐产生的声波振荡影响患者内气, 从而协调机体的气血运行, 维持脏腑稳态[13]. 我们认为, 中医音乐疗法能够影响患者的气机, 从而改善患者的心理状态, 并反馈性调节相对应的脏腑, 从整体上减轻患者的抑郁程度. 此外, 中医音乐具有规律的频率, 能够提高大脑皮质的神经兴奋性, 消除由于抑郁、焦虑、紧张、恐惧等情绪造成的心理压力. 在进一步的研究中, 我们发现治疗后2、4 wk, 2组患者的KPS评分均明显降低, 但观察组患者的KPS评分高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05). KPS评分的变化意味着患者的病情不断加重, 但中医音乐疗法能够在一定程度上延缓肿瘤的恶化趋势. 这是因为, 音乐疗法能够通过音乐语言影响患者脏腑功能, 可能对抗肿瘤具有一定的帮助作用[14,15]. 值得提醒的是, 对临终患者给予中医音乐疗法的目的不是为了治愈疾病, 而是为了优化临终患者的生活质量, 提高临床护理体验, 避免患者在逝世前遭受疼痛的折磨.

总之, 中医音乐疗法能够明显改善临终关怀病房胃肠癌患者的抑郁情绪, 提高患者的功能状态和日常生活能力, 值得临床推广. 本研究还存在一些不足之处, 如没有考虑到患者的个人喜好和音乐反复收听对研究结果产生的影响. 我们期待更严谨的试验研究, 在考虑个体因素的基础上探讨中医音乐疗法对临终胃肠癌患者的影响.

应用要点
本文研究结果证实中医音乐疗法能够改善胃肠癌患者的心理状态, 通过影响患者重要器官组织功能延缓肿瘤的恶化趋势.

4 参考文献

1 王柏清, 孙光斌, 娄文辉, 南寿山, 张宝芹. O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1081-1086

2 Elingarami S, Liu M, Fan J, He N. Applications of nanotechnology in gastric cancer: detection and prevention by nutrition. *J Nanosci Nanotechnol* 2014; 14: 932-945 [PMID: 24730310 DOI: 10.1166/jnn.2014.9008]

3 张燕, 韩玲玲, 路琦. 癌症晚期患者居家临终关怀服务模式研究及效果评价. 中国全科医学 2014; 17: 3773-3776

4 Schacht A, Gorwood P, Boyce P, Schaffer A, Picard H. Depression symptom clusters and their predictive value for treatment outcomes: results from an individual patient data meta-analysis of duloxetine trials. *J Psychiatr Res* 2014; 53: 54-61 [PMID: 24572681 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.02.001]

5 Uzuka T, Asano K, Sasajima T, Sakurada K, Kumabe T, Beppu T, Ichikawa M, Kitanaka C, Aoki H, Saito K, Ogasawara K, Tominaga T, Mizoi K, Ohkuma H, Fujii Y, Kayama T. Treatment outcomes in glioblastoma patients aged 76 years or older: a multicenter retrospective cohort study. *J Neurooncol* 2014; 116: 299-306 [PMID: 24173683 DOI: 10.1007/s11060-013-1291-3]

6 Hartel M, Arndt M, Eulenburg CZ, Petersen JP, Rueger JM, Hoffmann M. Restoration of hip architecture with bipolar hemiarthroplasty in the elderly: does it affect early functional outcome? *Arch Orthop Trauma Surg* 2014; 134: 31-38 [PMID: 24202407 DOI: 10.1007/s00402-013-1878-3]

7 陶应田, 何磊, 余超, 朱广玉, 涂从银, 文刚. 胃肠肿瘤术后消化系出血的原因及治疗. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2357-2360

8 Hu WQ, Fang M, Zhao HL, Yan SG, Yuan JP, Peng CW, Yang GF, Li Y, Li JD. Tumor invasion unit in gastric cancer revealed by QDs-based in situ molecular imaging and multispectral analysis. *Biomaterials* 2014; 35: 4125-4132 [PMID: 24529897 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.059]

9 杨薇, 沈婷, 李艳芳, 胡刚明, 万彬彬. 音乐疗法结合中医辩证改善系统性红斑狼疮患者郁证的效果. 解放军护理杂志 2014; 31: 11-14

10 于晓晗, 齐向华. 运用中医五种心理紊乱状态指导音乐疗法治疗失眠症. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 28-30

11 杨红艳, 冯学功, 郝文杰, 王颖, 李晶, 武晓磊. 中医音乐疗法在脑卒中后抑郁症患者中的应用. 护理实践与研究 2016; 13: 134-136

12 宋熠林, 苏晓兰, 郭宇, 李依洁, 李建松, 魏玮. 浅谈中医音乐疗法在功能性胃肠病治疗中的价值与展望. 环球中医药 2016; 9: 802-804

13 Chen CJ, Sung HC, Lee MS, Chang CY. The effects of Chinese five-element music therapy on nursing students with depressed mood. *Int J Nurs Pract* 2015; 21: 192-199 [PMID: 24593291 DOI: 10.1111/ijn.12236]

14 Hanser SB. Music therapy in cardiac health care: current issues in research. *Cardiol Rev* 2014; 22: 37-42 [PMID: 23535529 DOI: 10.1097/CRD.0b013e318291c5fc]

15 Simavli S, Kaygusuz I, Gumus I, Usluogulları B, Yildirim M, Kafali H. Effect of music therapy during vaginal delivery on postpartum pain relief and mental health. *J Affect Disord* 2014; 156: 194-199 [PMID: 24411681 DOI: 10.1016/j.jad.2013.12.027]

名词解释

临终关怀: 并非是一种治愈疗法, 而是一种专注于在患者在将要逝世前的几个星期甚至几个月的时间内, 减轻其疾病的症状、延缓疾病发展的医疗护理. 中医音乐疗法-以五音调式为基础利用音乐语言进行暗示, 通过调整患者的心理状态达到一定的治疗效果.

同行评价

本文探讨中医音乐疗法在胃肠癌患者临终关怀病房的应用效果, 并得出了中医音乐疗法能够明显改善临终关怀病房胃肠癌患者的抑郁情绪, 提高患者的功能状态, 值得临床推广. 总体上有一定临床指导价值.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.392

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 392-395
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

中西医结合在脑疾病+胃肠道出血患者中的疗效观察及预后的影响

王啸, 张明

背景资料
消化道出血是脑出血患者发病早期相对比较严重的并发症, 临床死亡率超过80.0%, 严重影响患者健康. 因此, 如何更好的选择适合的治疗方法对提高治疗成功率具有重要的意义.

王啸, 天津市职业病防治院中西医结合科 天津市 300011

张明, 天津市职业病防治院消化科腔镜中心 天津市 300011

王啸, 主治医师, 主要从事中西医结合疾病防治方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由王啸完成; 研究过程由王啸与张明完成; 试剂提供与数据分析由王啸与张明完成; 本论文写作由王啸完成.

通讯作者: 王啸, 主治医师, 300011, 天津市河东区新开路55号, 天津市职业病防治院中西医结合科.
wangxiaodede@sina.com
电话: 022-24334109

收稿日期: 2016-10-24
修回日期: 2016-11-12
接受日期: 2016-11-30
在线出版日期: 2017-02-08

Integrated Chinese and Western medicine for treatment of cerebral hemorrhage with gastrointestinal hemorrhage: Curative effect and influence on prognosis

Xiao Wang, Ming Zhang

Xiao Wang, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Occupational Disease Prevention and Treatment Hospital, Tianjin 300011, China

Ming Zhang, Gastroenterology Endoscopy Center, Tianjin Occupational Disease Prevention and Treatment Hospital, Tianjin 300011, China

Correspondence to: Xiao Wang, Attending Physician, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Occupational Disease Prevention and Treatment Hospital, 55 Xinkai Road, Hedong District, Tianjin 300011, China. wangxiaodede@sina.com

Received: 2016-10-24
Revised: 2016-11-12
Accepted: 2016-11-30
Published online: 2017-02-08

Abstract

AIM

To observe the clinical effect of integrated Chinese and Western medicine in the treatment of cerebral hemorrhage with gastrointestinal hemorrhage and its influence on prognosis.

METHODS

Seventy patients with cerebral hemorrhage and gastrointestinal bleeding were randomly divided into a control group (n = 35) and an observation group (n = 35). Both groups were treated with hemocoagulase and omeprazole injection, and the observation group was additionally given Xijiao Dihuang decoction. Clinical curative effect and prognosis were compared between the two groups.

RESULTS

The duration of continued bleeding and intracranial hypertension, the amount of blood transfusion, NIHSS score, survival rate, and mortality rate were significantly lower in the observation group than in the control group (t = 17.935, 18.293, 16.386, and 20.915, χ^2 = 5.193, 7.012, P < 0.05). The hemoglobin level, MBI score, and improvement rate were significantly higher in the observation group than in the control group

同行评议者
孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合临床教研室; 王兵, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院中医科

(t = 21.284, 19.841, χ^2 = 6.395, P < 0.05).

CONCLUSION

Hemocoagulase and omeprazole injection combined with Xijiao Dihuang decoction are effective in the treatment of cerebral hemorrhage with gastrointestinal bleeding.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Integrated medicine; Cerebral hemorrhage; Gastrointestinal bleeding; Therapeutic effect; Safety

Wang X, Zhang M. Integrated Chinese and Western medicine for treatment of cerebral hemorrhage with gastrointestinal hemorrhage: Curative effect and influence on prognosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 392-395 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/392.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.392

摘要

目的

观察中西医结合在脑疾病+胃肠道出血患者中的临床治疗效果及对预后的影响.

方法

取脑出血合并消化道出血患者70例, 随机分为对照组(n = 35)和观察组(n = 35). 对照组采用立止血和奥美拉唑注射液治疗, 观察组联合犀牛、地黄汤治疗, 比较2组临床疗效及治疗预后.

结果

观察组患者治疗后持续出血时间、颅内高压持续时间、输血量、NIHSS评分、“植物”生存率及死亡率均低于对照组(t = 17.935、18.293、16.386、20.915, χ^2 = 5.193、7.012, 均P<0.05); 观察组患者血红蛋白水平、MBI评分、好转率均高于对照组(t = 21.284、19.841, χ^2 = 6.395, 均P<0.05).

结论

脑出血合并消化道出血患者在立止血和奥美拉唑注射液基础上联合犀牛、地黄汤治疗效果理想, 值得推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中西医结合; 脑出血; 消化道出血; 治疗效果; 安全性

核心提要: 临床中对于脑出血合并消化道出血的患者采用中西医结合治疗能提高其临床治疗有效率, 同时中西医结合治疗能改善患者的治疗预后, 临床应用价值高.

王啸, 张明. 中西医结合在脑疾病+胃肠道出血患者中的疗效观察及预后的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 392-395 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/392.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.392

0 引言

脑出血是临床上常见的疾病, 该疾病发病急、进展速度, 且患者治疗预后较差, 随着我国人口老龄化的日益加剧, 使得我国脑出血发生率呈现上升趋势, 死亡率占全部疾病死亡的20.0%, 影响患者健康[1]. 同时, 重型脑出血患在急性期常伴有消化道出血, 其发生率占14.0%-76.0%, 使得2种疾病相互加重, 造成多器官功能衰竭. 常规方法以西药治疗为主, 包括立止血、奥美拉唑注射液等, 但是药物安全性和预后较差[2,3]. 近年来, 中西医结合在部分脑出血合并消化道出血患者中得到应用, 且效果理想. 为了探讨中西医结合在脑出血合并消化道出血患者中的临床治疗效果及对预后的影响. 取2015-03/2016-06医院收治脑出血合并消化道出血患者70例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取脑出血合并消化道出血患者70例, 随机分为对照组和观察组. 对照组35例, 男21例, 女14例, 年龄31-79岁, 平均59.3岁±2.5岁, 病程22-80 d, 平均41.8 d±3.5 d, 出血量104-173 mL, 平均131 mL±4 mL. 观察组35例, 男20例, 女15例, 年龄30-80岁, 平均60.1岁±2.7岁, 病程23-79 d, 平均42.3 d±3.6 d, 出血量102-171 mL, 平均129 mL±3 mL. 纳入标准: (1)符合第3次全国脑血管会议修订的脑出血诊断标准[4]; (2)符合消化道出血临床诊断标准[5,6]; (3)经头颅CT、超声检查、常规检查确诊. 排除标准: (1)排除不符合临床诊断标准和纳入标准者; (2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (3)排除合并严重心、肝、肾功能异常者. 2组患者性别、年龄、病程及出血量比较差异无统计学意义. 立止血(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国

研发前沿

脑出血合并消化道出血的治疗一直以来是临床中关注的重点, 临床上治疗药物相对较多, 发生存在的问题也相对较多, 临床上选择合适的方法提高临床治疗效果、改善预后是医生需要考虑的问题.

相关报道

脑出血合并消化道出血患者的治疗方法已经有相关的报道, 多数研究均以西药为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用中西医结合治疗效果理想, 能改善患者预后, 提高临床治疗效果.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对脑出血合并消化道出血患者选择合适治疗方法具有显著的指导作用, 且临床中中西医结合治疗能提高临床疗效, 改善患者预后, 临床应用前景也比较广泛.

表 1　2组出血时间、出血量、血红蛋白水平及颅内高压持续时间比较 (n = 35, mean±SD)

分组	出血时间(h)	输血量(mL)	血红蛋白水平(g/L)	颅内高压持续时间(d)
观察组	15.4±4.59	150.22±26.94	120.79±9.56	9.1±1.5
对照组	25.45±6.28	205.85±25.96	101.81±9.20	14.3±2.5
t值	17.935	16.386	21.284	18.293
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组治疗前、后NIHSS及MBI评分比较 (n = 35, mean±SD, 分)

分组	NIHSS评分		MBI评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	9.11±2.25	2.79±1.24	44.53±15.21	79.25±17.49
对照组	9.37±2.31	5.32±2.31	44.98±15.83	63.65±16.33
t值	0.182	20.915	1.284	19.841
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3　2组治疗预后比较 (n = 35, n(%))

分组	好转	植物生存	死亡
观察组	32(91.43)	2(5.71)	1(2.86)
对照组	25(71.43)	4(11.43)	6(17.14)
χ^2值	6.395	5.193	7.012
P值	<0.05	<0.05	<0.05

药准字H10950007); 奥美拉唑注射液(山西普德药业股份有限公司, 国药准字H20067660).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 2组入院后均密切监测患者生命体征, 根据患者临床表现进行对症治疗. 对照组采用立止血和奥美拉唑注射液治疗方法: 根据患者检查结果、出血量每次静滴2 KU立止血, 2次/d; 每次静滴40 mg奥美拉唑注射液混合250 mL浓度为5%葡萄糖注射液, 1次/d, 连续使用7 d(1个疗程)[7,8]. 观察组联合犀牛、地黄汤治疗方药: 水牛角30 g(先煎)、生地30 g、丹皮10 g、槐花10 g、黄连10 g、生甘草5 g、生侧柏叶10 g、白芍10 g、焦栀子10 g、石斛10 g、玄参10 g, 1次/d, 250 mL/次, 分早晚服用, 连续服用7 d. 2组患者用药期间禁止饮食辛辣食物, 戒烟、戒酒, 尽可能多饮食热量高、高蛋白食物. 对于意识模糊、昏迷患者给予鼻饲送服[9,10].

1.2.2 观察指标: (1)出血时间、出血量及血红蛋白水平. 观察2组治疗后出血时间、出血量及血红蛋白水平[11]; (2)NIHSS及MBI评分. 观察2组治疗前、后NIHSS及MBI评分情况[12]; (3)治疗预后. 观察2组治疗7 d预后情况, 包括: 死亡、植物生存, 好转.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组出时间、出血量、血红蛋白水平及颅内高压持续时间比较 观察组治疗后持续出血时间、颅内高压持续时间短于对照组(P<0.05); 观察组输血量少于对照组对照组(P<0.05); 观察组血红蛋白水平高于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组治疗前、后NIHSS及MBI评分比较 经比较, 观察组治疗后NIHSS低于对照组(P<0.05); 观察组治疗后MBI评分高于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组治疗预后比较 经比较, 观察组治疗后好转率高于对照组(P<0.05); 观察组植物生存率及死亡率低于对照组(P<0.05, 表3).

3 讨论

消化道出血是脑出血患者发病早期相对比较严重的并发症, 临床死亡率超过80.0%, 严重影响患者健康. 近年来, 中西医结合在脑出血合并消化道出血患者中得到应用, 且效果理想.

名词解释
脑出血: 是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血, 占全部脑卒中的20%-30%, 急性期病死率为30%-40%. 发生的原因主要与脑血管的病变有关, 即与高血脂、糖尿病、高血压、血管的老化、吸烟等密切相关.

西药中以立止血和奥美拉唑注射液为主, 药物中立止血能直接作用于血小板, 促进出血部位黏膜聚集, 激发机体释放凝血因子, 从而加速出血部位愈合[13]. 奥美拉唑注射液属于是质子泵抑制药, 药物能抑制胃酸、胃蛋白酶分泌, 维持机体PH值在6.0以上, 并且药物能增加胃黏膜血流, 改善胃黏膜缺血, 从而更加有助于出血部位愈合.

中医汤药也是临床上脑出血合并消化道出血患者中常用药物, 方药由: 水牛角、生地、丹皮、槐花、黄连、白芍、焦栀子、石斛、玄参组成. 方药中, 水牛角具有凉血止血等功效; 生地具有凉血止血、生津止渴等功效; 丹皮味苦, 味辛, 具有和血、生血、活血化瘀、清热凉血等功效; 槐花具有凉血止血、抗炎等功效; 黄连具有清热燥湿、泻火解毒、抗溃疡等功效; 白芍具有养血柔肝、缓中止痛、敛阴收汗等功效; 焦栀子具有清利湿热、清热利尿、解热、凉血解毒等功效; 石斛具有养肝护肝、抑制肿瘤等功效; 玄参具有清热凉血、养阴生津、解毒消肿等功效; 诸药共奏, 能发挥活血化瘀, 帮助患者快速止血等功效, 能有效的改善患者症状和预后, 降低临床死亡率[14]. 临床上, 脑出血合并消化道出血患者在立止血和奥美拉唑注射液基础上联合犀牛、地黄汤治疗效果理想, 能改善患者预后[15].

总之, 脑出血合并消化道出血患者在立止血和奥美拉唑注射液基础上联合犀牛、地黄汤治疗效果理想, 值得推广应用.

4 参考文献

1 王翠华. 高血压脑出血患者围手术期的中西医结合护理. 中国中医药现代远程教育 2014; 12: 120-121
2 许岩, 金玉红, 张宇, 曹红十. 中西医结合护理干预对脑出血患者预后及生活质量的影响. 中华现代护理杂志 2013; 19: 637-639
3 侯晓峰. 中西医结合治疗老年脑出血患者顽固性脑水肿临床疗效研究. 河北中医药学报 2015; 34: 18-19
4 王雪峰, 张旭东, 倪园园, 姜平. 甘露醇联合神经节苷脂治疗顽固性放射性脑水肿疗效观察. 中华放射医学与防护杂志 2012; 32: 400-401
5 Samra Z, Rosenberg S, Madar-Shapiro L. Direct simultaneous detection of 6 sexually transmitted pathogens from clinical specimens by multiplex polymerase chain reaction and auto-capillary electrophoresis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 17-21 [PMID: 21392925 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.001]
6 苏红艳. 七叶皂苷钠对桥小脑角区脑膜瘤术后脑水肿和神经功能的改善作用. 中国药业 2015; 11: 21-22
7 陈冬丽. 人血白蛋白、速尿联合醒脑静治疗糖尿病酮症酸中毒并发脑水肿疗效观察. 现代中西医结合杂志 2015; 25: 1787-1789
8 Kalantzi KI, Dimitriou AA, Goudevenos JA, Tselepis AD. The platelet hyporesponsiveness to clopidogrel in acute coronary syndrome patients treated with 75 mg/day clopidogrel may be overcome within 1 month of treatment. *Platelets* 2012; 23: 121-131 [PMID: 21806493 DOI: 10.3109/09537104.2011.597527]
9 黄普. 醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔治疗肝硬化门静脉高压致上消化道出血临床观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2013; 27: 387-388
10 Kim DH, Lee D, Kim JW, Huh J, Park SH, Ha HK, Suh C, Yoon SM, Kim KJ, Choi KD, Ye BD, Byeon JS, Song HJ, Jung HY, Yang SK, Kim JH, Myung SJ. Endoscopic and clinical analysis of primary T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract according to pathological subtype. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 934-943 [PMID: 24325295 DOI: 10.1111/jgh.12471]
11 徐萌, 万锦华. 微创颅内血肿清除手术治疗50例高血压性脑出血临床疗效分析. 现代诊断与治疗 2013; 24: 4567-4568
12 彭浩, 赵建农, 王鹏程, 黄垂学, 王加充. 高血压脑出血术后高压氧联合电刺激小脑顶核治疗的疗效观察. 海南医学 2013; 24: 1228-1229
13 Adams DS, Levin M. Endogenous voltage gradients as mediators of cell-cell communication: strategies for investigating bioelectrical signals during pattern formation. *Cell Tissue Res* 2013; 352: 95-122 [PMID: 22350846 DOI: 10.1007/s00441-012-1329-4]
14 陶云川, 邓光红. 微创血肿清除术与开颅血肿清除术治疗高血压脑出血的临床疗效比较观察. 临床合理用药杂志 2013; 6: 128-129
15 岳少杰. 新生儿脑水肿与颅内高压的治疗. 中华妇幼临床医学杂志(电子版) 2015; 11: 408-409

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

同行评价

本文选题实用, 结果可靠, 具有一定的参考价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i4.396

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): 396-398
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

贲门Brunner腺瘤1例

邓文文, 王 进

背景资料
Brunner腺为十二指肠特有的黏液腺, Brunner腺瘤(Brunner's gland adenoma, BGA)是由于Brunner腺体增生所形成的息肉样改变, 多位于十二指肠球部, 是一种较少见的良性肿瘤, 位于贲门部位的BGA则更为罕见.

邓文文, 王进, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

邓文文, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文资料收集与论文写作由邓文文完成; 审校由王进完成.

通讯作者: 王进, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
wangjin3@medmail.com.cn
电话: 0371-66862072

收稿日期: 2016-11-20
修回日期: 2016-12-07
接受日期: 2016-12-12
在线出版日期: 2017-02-08

Brunner's gland adenoma in the cardia: A case

Wen-Wen Deng, Jin Wang

Wen-Wen Deng, Jin Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. wangjin3@medmail.com.cn

Received: 2016-11-20
Revised: 2016-12-07
Accepted: 2016-12-12
Published online: 2017-02-08

Abstract

Brunner's gland adenoma (BGA) is a rare benign tumor with unclear etiology and atypical clinical manifestations. A definitive diagnosis requires histopathologic examination. Endoscopic resection is the main treatment, and the prognosis is good. There have been no previous reports of BGA in the cardia. This article reports such a case.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cardia; Brunner's gland adenoma; Benign tumor; Treatment

Deng WW, Wang J. Brunner's gland adenoma in the cardia: A case. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(4): 396-398 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/396.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.396

摘要

Brunner腺瘤(Brunner's gland adenoma, BGA)是一种临床少见的良性肿瘤, 其病因不明, 临床表现无特异性, 通过组织病理学确诊. 内镜下切除是主要治疗方案, 该病预后良好. 既往无贲门部位BGA的报道, 现将郑州大学第一附属医院诊治的1例位于贲门的BGA报道分析如下.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 贲门; Brunner腺瘤; 良性肿瘤; 治疗

核心提要: Brunner腺瘤(Brunner's gland adenoma, BGA)为少见病, 多发生于十二指肠, 而本文所报道的贲门部位BGA罕见, 对临床工作有一定借鉴作用.

邓文文, 王进. 贲门Brunner腺瘤1例. 世界华人消化杂

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

志 2017; 25(4): 396-398 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/396.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.396

0 引言

Brunner腺瘤(Brunner's gland adenoma, BGA)是一种临床少见的良性肿瘤, 是由Brunner腺体增生所形成, 多位于十二指肠球部, 病因不明确, 确诊通过组织病理学. 通过内镜下切除可治愈, 该病预后良好. 既往无贲门BGA的报道, 本文通过对1例贲门BGA的报道以增加对该病的认识, 以达到能够早期诊断、早期治疗的目的.

1 病例报告

患者, 男, 28岁, 因“上腹不适20 d”入院, 患者20 d前饮酒、饱餐后出现上腹不适、饱胀, 伴嗳气, 无腹痛、反酸、烧心、纳差, 自行予“吗丁啉、舒肝健胃丸、补中益气丸”应用, 效果不佳, 当地医院行胃镜示: 贲门息肉? 慢性胃炎. 遂来院. 既往患“高血压病”, 个人史无特殊. 体格检查无异常. 辅助检查: ^{13}C呼气试验: 9.5‰; 血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能未见异常. 入院后行胃镜下胃息肉切除, 术后予以抑酸护胃等治疗, 病理示: (贲门)BGA. 3 mo后复查胃镜未见异常(图1).

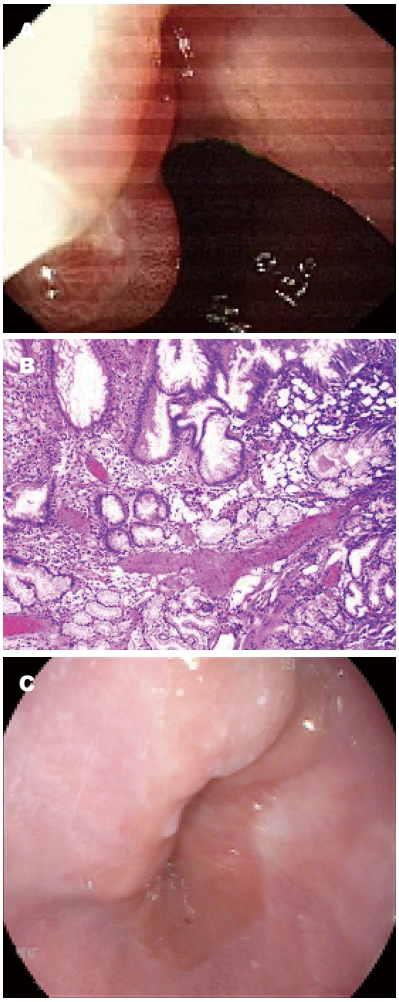


图 1 贲门BGA. A: 内镜下所见; B: 显微镜下所见; C: 3 mo后复查所见贲门部位正常. BGA: Brunner腺瘤.

2 讨论

Brunner腺为十二指肠特有的黏液腺, 占十二指肠黏膜下层的大部分, 起于幽门至十二指肠降部乳头, 十二指肠球部最多, 少见于十二指肠球后, 偶见于胃窦和空肠近端. 是由胚胎期的固有层肠腺延伸至黏膜下层分化形成. Brunner腺泡细胞为浆-黏液细胞, 分泌碱性黏液、碳酸氢盐等, 保护十二指肠黏膜免受胃液和胰液消化侵蚀[1], 同时他分泌的肠抑胃素具有抑制胃酸分泌和抗溃疡作用.

BGA是由于Brunner腺体增生所形成的息肉样改变, 因此并非是真性肿瘤, BGA的病因尚不明确, 多数学者认为高胃酸分泌引起的腺体保护性增生与BGA的发生相关[2], 近年的研究[3]表明, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在BGA患者中很常见, 但*H. pylori*感染与BGA的发生关系尚不清楚, 本例*H. pylori*检测阳性. BGA多发生于50-60岁的中老年人, 男性多于女性, 也有报道[2]认为无性别和种族差异. 国外有资料报道70%的BGA位于十二指肠球部, 而位于贲门的BGA至今无报道. 该病可单发或多发, 其直径多<1 cm, 最大可达10余厘米[4], 大多有蒂. BGA临床表现不特异, 肿瘤较小时无明显临床症状和体征, 当瘤体逐渐增大后可能产生相应的临床表现, 主要为腹痛、腹胀、恶心、呕吐等, 与本例相符. BGA临床症状不明显, 导致其诊断率低. 超声内镜对BGA的诊断具有较高的价值, 通过超声内镜可观察到肿瘤位于黏膜肌层以下, 并能判断病灶能否通过内镜切除. BGA确诊依靠组织病理学, 表现为肿瘤由增生且分化成熟的Brunner腺构成, 腺体大小一致, 导管部分囊状扩张, 囊内有粉染分泌物. 间质内有不同程度的以淋巴细胞为主的炎细胞浸润.

BGA为良性肿瘤, 治疗方法包括内镜治疗和外科手术切除. 目前内镜下切除为首选方法, 但如肿瘤较大, 呈扁平侧向或黏膜下弥漫生长, 内镜下治疗困难或风险较大者可考虑外

研发前沿
本文报道的位于贲门部位BGA实属罕见, 如临床工作发现贲门部位隆起性病变应考虑到BGA的可能, 可通过超声胃镜及组织病理学确诊.

创新盘点
BGA临床表现多样, 症状体征不典型, 位于贲门部位的BGA更容易误诊, 临床医师应提高对该病的认识, 避免漏诊、误诊.

名词解释
超声内镜: 内镜插入体腔后, 在内镜直接观察消化道黏膜病变的同时, 利用内镜下的超声行实时扫描来获得胃肠道的层次结构的组织学特征及周围邻近脏器的超声图像的一种消化道检查技术.

同行评价
本文报道的贲门部BGA为罕见病例, 诊断依据充分, 对临床工作有一定借鉴作用.

科手术治疗. 也有腹腔镜治疗BGA的报道[5]. BGA切除后, 预后较好, 目前尚无内镜切除或手术切除后复发的报道. BGA极少恶变[6], 通过长期严密的内镜随访可早期发现BGA的复发或恶变.

总之, BGA是一种多位于十二指肠球部的良性腺体增生性改变, 通过内镜或手术治疗该病预后良好, 但仍有恶变的可能, 当发现贲门部位的肿物时应考虑到BGA的可能, 以避免延误诊断, 导致病变增大或恶变加大治疗难度, 失去最佳治疗机会.

3 参考文献

1 Gao YP, Zhu JS, Zheng WJ. Brunner's gland adenoma of duodenum: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2616-2617 [PMID: 15300922 DOI: 10.3748/wjg.v10.i17.2616]
2 陈文旭. Brunner腺瘤研究现状. 现代诊断与治疗 2010; 21: 276-277
3 Kovacević I, Ljubicić N, Cupić H, Doko M, Zovak M, Troskot B, Kujundzić M, Banić M. Helicobacter pylori infection in patients with Brunner's gland adenoma. *Acta Med Croatica* 2001; 55: 157-160 [PMID: 12398018]
4 Yadav D, Hertan H, Pitchumoni CS. A giant Brunner's gland adenoma presenting as gastrointestinal hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 448-450 [PMID: 11319322 DOI: 10.1097/00004836-200105000-00020]
5 杨敏, 刘爱军, 张继平, 王巍峰, 祝庆孚. Brunner腺错构瘤7例临床病理分析. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 167-169
6 许国强, 章宏, 厉有名, 陈洪潭, 季峰, 陈春晓, 任国平, 倪晓莹. 15例十二指肠Brunner腺瘤的诊治. 中华消化杂志 2006; 28: 511-514

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2017年2月8日; 25(4): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

迟雁 副教授
北京大学第一医院

范辉 副教授
江苏省南通市第二人民医院消化科

房学东 教授
吉林大学中日联谊医院普通外科

甘华田 教授
四川大学华西医院 老年消化内科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院消化科

高月求 教授
上海中医药大学附属曙光医院中医肝病

耿庆 教授
武汉大学人民医院胸外科 湖北省人民医院

顾生旺 主任医师
江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

郭晓钟 教授
沈阳军区总医院消化内科

郝微微 主任医师
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科

何继满 教授
南方医科大学南方医院消化研究所

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

季倩 副主任医师
天津市第一中心医院

菅向东 主任医师
山东大学齐鲁医院急诊科

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

孔桂美 讲师
扬州大学

李瀚旻 教授
湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院)

李靖 教授
第三军医大学第二附属医院肝胆外科

李焱 副研究员
中山大学肿瘤防治中心, 华南肿瘤学国家重点实验室

李勇 教授
河北医科大学第四医院

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

李哲夫 主任医师
青岛市中心医院肝胆外科

刘爱群 主任医师
广西医科大学附属肿瘤医院内

刘纯杰 研究员
军事医学科学院生物工程研究所

刘刚 主任医师
天津医科大学总医院普通外科

刘江文 主任医师
石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

志谢

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

马赟 副教授
首都医科大学

毛高平 主任医师
解放军空军总医院

梅武轩 教授
湖北科技学院

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

牛伟新 教授
复旦大学附属中山医院普外科

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王宏 副主任医师
湖南省浏阳市长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

王蓉 主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

王学美 研究员
北京大学第一医院

夏时海 教授
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

杨江华 副教授
安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

杨云英 主任护师
广州中医药大学第一附属医院

伊力亚尔•夏合丁 教授
新疆医科大学第一附属医院

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张力为 教授
新疆医科大学第一附属医院

张淑坤 研究员
天津市南开医院急腹症研究所中西医结合外科

郑素军 副教授
首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

朱颖 副主任护师
开滦总医院

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



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 2 月 18 日　　第 25 卷　　第 5 期　　(Volume 25 Number 5)



5/2017

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一七年二月十八日　第二十五卷　第五期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年2月18日 第25卷 第5期 (总第553期)

述评

399 腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘诊治策略

刘宏斌

基础研究

404 HIF-1α在高原地区胃癌及胃黏膜癌前病变组织中的表达及临床意义

安娟, 康倩, 潘元明, 孙伟, 王昕, 祁玉娟

412 脂多糖对高糖环境下肝脏Kupffer细胞增殖和分泌及超微结构的影响

闫洪锋, 孙宏伟, 王平, 张诗琳, 杨建武, 徐冰心, 周金莲, 李成林, 崔彦

420 非O1非O139群霍乱弧菌致肝硬化肝腹水患者感染败血症

冉宝才, 刘晶波, 胡仁静, 胡锡池

临床研究

426 国产靶向刀在≤5 cm肝细胞肝癌冷冻消融治疗中的应用

刘源, 李曦, 张莉敏, 陈婧, 蔡懿, 林瑶, 耿彩娟, 王科, 王奇奇, 何春水, 钟森

研究快报

432 十二指肠乳头旁憩室对ERCP临床诊治的影响

夏会, 姜开通, 曾宪忠, 孔庆印, 王萃玥, 王爱华

临床经验

438 超声内镜在食管癌术前分期中的应用价值及存在的问题

王金林, 陈倩, 吴小力, 王云, 侯伟, 郭巧珍, 陈念钧, 程斌

443 强化护理干预对内镜下食管静脉曲张套扎术疗效的影响

周敏芳, 黄立江, 赵海敏

448 厚朴排气合剂治疗胃食管反流性咳嗽的疗效观察

唐晓媛, 曾省都, 刘惟优, 陈国峰, 袁小亮, 饶运帷

452 消毒供应中心持续质量改进对提高无痛胃镜检查患者安全性的影响及相关性

蒋丽迁

456 熊去氧胆酸联合糖皮质激素治疗原发性胆汁性肝硬化伴自身免疫性肝炎特征的疗效观察

刘香漫, 徐芸, 保洁, 高素纪, 华静, 康改玲

463 以患者为中心的理念在老年消化系肿瘤等疾病护理中的应用

吴伟丽

467 风险预警制度在预防消化科住院患者医院感染中的效果评价

罗玉红, 钱雅琴

472 探讨环境舒适、疏导联合常规护理对患者护理质量的影响

王会杰, 刘艳华

病例报告

476 胃窦毛细血管扩张1例并文献复习

苏涛, 杨力

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

403　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
419　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
437　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
447　《世界华人消化杂志》参考文献要求
462　《世界华人消化杂志》正文要求
471　《世界华人消化杂志》修回稿须知
475　《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 刘宏斌, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 兰州军区兰州总医院普通外科. 主要从事消化道肿瘤、微创外科、腹腔严重感染的综合治疗等研究. 现任全军普通外科学专业委员会副主任委员, 中国研究型医院学会普通外科学专业委员会副主任委员, 中国医师协会外科医师分会微创外科委员会副主任委员等. 担任《中华消化外科杂志》、《腹腔镜外科杂志》、《兰州大学学报医学版》、《中华腔镜外科杂志》及《中国医药导报》等杂志编委. 承担国家、军队及省部级课题10余项, 获得军队及省部级奖项5项, 近五年在国家级统计源期刊发表论著100余篇, SCI 5篇, 主编、参编专著4部. 目前已完成腹腔镜胃癌根治术2700余例, 残胃癌根治术80余例.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-02-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 5 February 18, 2017

EDITORIAL

399 Diagnosis and treatment of duodenal stump leakage after laparoscopic gastrectomy

Liu HB

BASIC RESEARCH

404 Clinical significance of HIF-1α expression in gastric malignant transformation in people from high altitude area of Qinghai

An J, Kang Q, Pan YM, Sun W, Wang X, Qi YJ

412 Effect of lipopolysaccharide on proliferation, secretion and ultrastructure of murine liver Kupffer cells under high glucose conditions

Yan HF, Sun HW, Wang P, Zhang SL, Yang JW, Xu BX, Zhou JL, Li CL, Cui Y

420 Non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* septicemia in patients with liver cirrhosis and ascites

Ran BC, Liu JB, Hu RJ, Hu XC

CLINICAL RESEARCH

426 Safety and efficacy of a China-made cryoablation device in treatment of hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm

Liu Y, Li X, Zhang LM, Chen J, Cai Y, Lin Y, Geng CJ, Wang K, Wang QQ, He CS, Zhong S

RAPID COMMUNICATION

432 Influence of juxtapapillary duodenal diverticulum on diagnostic and therapeutic performance of endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Xia H, Jiang KT, Zeng XZ, Kong QY, Wang CY, Wang AH

CLINICAL PRACTICE

438 Endoscopic ultrasound for preoperative staging of esophageal cancer: Application value and problems encountered

Wang JL, Chen Q, Wu XL, Wang Y, Hou W, Guo QZ, Chen NJ, Cheng B

443 Clinical effects of intensified nursing intervention in patients undergoing endoscopic ligation of esophageal varices

Zhou MF, Huang LJ, Zhao HM

448 Clinical efficacy of Houpu Paiqi mixture in treatment of gastroesophageal reflux cough

Tang XY, Zeng SD, Liu WY, Chen GF, Yuan XL, Rao YW

452 Effect of continuous quality improvement in disinfection supply center on safety of patients undergoing gastroscopy

Jiang LQ

456 Ursodeoxycholic acid combined with glucocorticoids for treatment of primary biliary cirrhosis with characteristics of autoimmune hepatitis

Liu XM, Xu Y, Bao J, Gao SJ, Hua J, Kang GL

463 Application of concept of patient-centered care in elderly patients with digestive system tumors

Wu WL

467 Efficacy of risk early-warning system in prevention of nosocomial infection in hospitalized patients in gastroenterology department

Luo YH, Qian YQ

472 Effect of comfort nursing combined with routine nursing on nursing quality in patients with peptic ulcer

Wang HJ, Liu YH

CASE REPORT

476 Gastric antral vascular ectasia: A case report and literature review

Su T, Yang L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 5 February 18, 2017

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2017

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Hong-Bin Liu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, General Hospital of Lanzhou Military Region, 333 Binhe South Road, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 18, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 399-403

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.399

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

述评 EDITORIAL

腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘诊治策略

刘宏斌

刘宏斌, 兰州军区兰州总医院普通外科 甘肃省兰州市 730050

刘宏斌, 教授, 主任医师, 主要从事消化道肿瘤及其微创治疗的研究.

作者贡献分布: 本文由刘宏斌完成.

通讯作者: 刘宏斌, 教授, 主任医师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 兰州军区兰州总医院普通外科.
liuhongbin999@163.com
电话: 0931-8994364

收稿日期: 2016-06-06
修回日期: 2016-08-04
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2017-02-18

Diagnosis and treatment of duodenal stump leakage after laparoscopic gastrectomy

Hong-Bin Liu

Hong-Bin Liu, Department of General Surgery, General Hospital of Lanzhou Military Region, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Hong-Bin Liu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, General Hospital of Lanzhou Military Region, 333 Binhe South Road, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. liuhongbin999@163.com

Received: 2016-06-06
Revised: 2016-08-04
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2017-02-18

Abstract

Duodenal stump fistula is a severe early postoperative complication of laparoscopic gastrectomy. It may cause the leakage of a large amount of digestive juices, which contain pancreatic juice and bile, into the abdominal cavity, thus leading to intra-abdominal hemorrhage and intra-abdominal infection, or even threatening the life. The most effective treatment for duodenal stump fistula is establishing effective and sufficient drainage as soon as possible. We recommend that effective operative treatment should be employed once duodenal stump fistula is diagnosed. After operation, Li's drainage tube is used for continuous drainage of the abdominal cavity. Proper antibiotics, symptomatic therapy, and effective nutrition support are the key to the treatment of duodenal stump fistula. If possible, a nasointestinal tube should be placed for enteral nutrition as soon as possible. In addition to these treatments, somatostatin and growth hormone can promote the healing of intestinal fistula.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Laparoscopy; Duodenal stump fistula

Liu HB. Diagnosis and treatment of duodenal stump leakage after laparoscopic gastrectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 399-403 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/399.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.399

摘要

十二指肠残端瘘是腹腔镜胃癌手术术后早期严重的并发症之一, 他的发生可引起胆汁胰液等消化液的大量漏出, 导致腹腔内出血、腹腔感染, 甚至危及生命, 其治疗要点

背景资料
随着腹腔镜技术的提高, 手术医师对胃周围淋巴结的清扫更加彻底, 十二指肠的过度裸化可能是引起十二指肠残端瘘的主要原因, 十二指肠残端瘘也影响着患者的预后, 因此, 对于十二指肠残端瘘及时准确的诊治意义重大.

同行评议者
贾云鹤, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科; 孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

研发前沿
对于十二指肠残端瘘的治疗目前仍存在争议, 争议重点主要围绕是否行二次手术引流展开. 作者主张一旦确诊及时手术, 如何有效减少十二指肠残端瘘瘘, 如何及时明确诊断仍是亟待研究的问题.

在于及早建立有效、充分的残端引流, 建议明确诊断后积极行手术治疗, 术后应用黎氏引流管持续中心负压冲洗引流腹腔, 辅以充分有力的抗感染、合理的对症支持治疗. 恰当有效的肠内及肠外营养支持对十二指肠残端瘘患者非常重要, 我们建议在放置鼻肠管技术成熟的条件下, 尽早对十二指肠残端瘘患者实施肠内营养支持, 同时辅助使用生长抑素和生长激素可以达到促进肠瘘愈合的目的, 显著提高腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘治愈率.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 腹腔镜; 十二指肠残端瘘

核心提要: 吻合口瘘是腹腔镜胃癌根治术后最严重的并发症, 而十二指肠残端瘘较为常见, 十二指肠残端瘘治疗的关键就是早期诊断、早期外科干预、充分引流、营养支持, 可明显提高瘘的治愈率, 改善患者预后.

刘宏斌. 腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘诊治策略. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 399-403 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/399.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.399

0 引言

随着微创与精准外科的发展与进步, 腹腔镜胃癌根治术在近20多年得到了快速发展. 研究[1-3]表明, 与传统开腹手术比较, 腹腔镜胃癌根治术除具有疼痛轻、对机体生理功能干扰小、术后恢复快等近期微创优势外, 两者远期疗效相当. 由于腹腔镜胃癌手术需要进行广泛的组织分离、彻底的淋巴结清扫和复杂的消化道重建, 因此操作难度大, 技术要求高, 术后发生并发症的风险高. 随着腹腔镜胃癌手术的不断开展, 手术的并发症越来越受到重视. 十二指肠残端瘘是腹腔镜胃癌手术术后早期严重的并发症之一, 属于高位高排性肠瘘, 发生率为1%-4%, 多发生在术后3-6 d, 病死率在5%左右[4-6]. 十二指肠残端瘘的发生可导致胆汁胰液等消化液的大量漏出, 导致腹腔内出血、腹腔感染, 甚至危及生命. 因此, 十二指肠残端瘘发生后, 应采取及时有效的干预措施, 无论是保守治疗还是手术干预, 应尽可能保证引流通畅及感染控制. 现结合临床实践及文献报道对腹腔镜胃癌术后十二指肠残端瘘的诊断与治疗策略作一初步探讨.

相关报道
黎介寿院士为我国医学事业作出重要贡献, 尤其是消化道瘘的诊治水平居世界前列, 发明的黎式引流管在全国推广使用. 其助手任建安教授在我国腹腔严重感染领域作出突出贡献, 为消化道手术保驾护航.

1 腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘的病因

腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘的病因主要与以下因素有关: (1)患者因素: 文献报道术前营养不良、低蛋白血症及高血压、糖尿病等合并症为残端瘘的高危因素[7-9]; (2)肿瘤因素: 如肿瘤位于胃窦部, 十二指肠受累或者胃癌合并出血、穿孔、幽门梗阻需急诊手术者, 肠壁水肿, 组织脆弱, 术后易发生十二指肠残端瘘; (3)手术相关因素[10-13]: 如术中游离十二指肠时损伤十二指肠壁; 十二指肠游离过多, 影响残端血运[14], 导致肠管的缺血坏死或用直线切割闭合器离断闭合十二指肠时牵引张力较大或闭合不紧密; (4)输入袢肠管过短、成角, 引起梗阻致十二指肠腔内压力升高导致残端破裂[15,16].

2 十二指肠残端瘘的诊断标准

早期诊断是十二指肠残端瘘的治疗基础, 往往一旦出现感染症状, 或细菌培养为阳性结果时, 往往已错过了最佳的处理时间, 因此, 及时预测、发现感染可能以及早期介入处理就显得特别重要, 我们实践发现术后患者出现下列情况应高度怀疑发生十二指肠残端瘘[17-20]: (1)术后2-7 d突发持续性上腹部或右上腹剧痛, 不随时间、体位改变而改变, 可有腰背部及肩胛部疼痛, 伴或不伴右上腹局限性或弥漫性腹膜炎; (2)高热、脉速、心率增快, 血常规检查提示白细胞计数升高; (3)术后3 d降钙素原>0.97[21]; (4)腹腔彩超、CT等影像学检查提示右上腹部腹腔积液. 一旦出现下列情况之一即可确诊十二指肠残端瘘: (1)腹腔引流管或行腹腔穿刺见胆汁样或浑浊脓性引流液, 其淀粉酶检测可为阳性或强阳性; (2)口服或胃管注入亚甲蓝等显色剂后, 十二指肠残端引流出染色腹腔引流液[22]; (3)服用复方泛影葡胺等水溶性造影剂, 见造影剂自十二指肠残端漏出, 或经引流管注入泛影葡胺造影, 见其进入十二指肠; (4)再次手术证实[23].

3 十二指肠残端瘘的治疗

十二指肠残端瘘早期可无明显临床症状, 但随着病情推移, 症状逐渐加重, 造成严重心理及生理损害[24]. 十二指肠残端瘘一旦发生, 除首

次手术预防性放置黎式引流管、腹腔炎症局限、无全身炎性反应及血浆管引流通畅患者外, 均建议积极行手术治疗, 不建议行保守治疗及介入治疗等治疗手段, 消化道瘘仅经过保守治疗的患者死亡率高达14.52%[25-27]. 随着腹腔镜器械及吻合方式的改进, 腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘的特点是发生时间逐渐推迟, 大多数患者发生在48 h以后, 甚至有术后第5-7天发生的瘘, 因此手术治疗多不能对瘘口进行缝合或重新闭合, 以免加重组织损伤, 我总结经验如下: (1)一旦手术指征明确, 应积极考虑急诊行手术治疗, 长时间保守治疗可能导致患者水电解质及酸碱平衡紊乱、肺部感染、肝肾功能不全等后果, 增加手术风险及术后需转入ICU监护治疗的发生率; (2)手术应最大程度减少副损伤, 明确瘘口位置, 精确分离黏连, 大量温盐水清洗腹腔. 手术时间宜短, 黎式引流管置于瘘口外0.5 cm为宜, 无需常规放置空肠营养管[28,29]; (3)术中仔细观察输入袢、输出袢有无扭转梗阻, 如压力过大可引起十二指肠残端瘘, 如确定存在梗阻因素, 需通过消化道重建手术(Roux-en--Y或Braun吻合)解除梗阻; (4)术后应用黎氏引流管持续腹腔冲洗[30-33], 以冲洗干净为原则, 治疗期间需严格记录出入量, 避免因冲洗管堵塞引起腹腔炎症扩散; (5)治疗期间需间断口服龙胆紫及冲洗液淀粉酶检测, 评估冲洗效果, 同时可行口服造影及经冲洗管造影指导调整引流管; (6)术后应常规经验性应用抗生素, 同时行引流液细菌培养及药敏实验, 根据结果选择敏感性的抗生素, 必要时需酌情添加抗真菌药物; (7)多数患者经冲洗后3 wk内可拔管, 一般无需更换细引流管, 对于反复冲洗未见好转患者, 待其引流量减少至200 mL/d时可考虑应用生物胶封堵; (8)治疗期间应加强对瘘口的护理, 应用质子泵抑制剂、生长抑素、奥曲肽等药物, 减少消化液的分泌及负氮平衡[34]; (9)积极治疗糖尿病、高血压、肝肾功能异常等基础疾病或并发症, 对促进胃肠功能恢复、窦道形成及瘘口愈合意义重大[35,36]; (10)对于恢复较慢患者, 应鼓励其下床活动, 增强体质, 持续腹腔冲洗超过3 mo后, 待患者体质较好时实施确定性手术[37], 切除瘘口后预防性置冲洗管冲洗, 冲洗管不能经上次引流管处引出. 吻合口瘘是腹腔镜胃癌根治术后严重并发症, 但其可以治愈, 需外科医师对患者及时做出诊断及制定有效治疗措施, 延误治疗将对后续治疗带来严重困难. 因此我认为, 保守治疗不确定因素较多时, 积极进行确定性手术很有必要.

4 胃癌术后十二指肠残端瘘的营养支持

胃癌术后十二指肠残端瘘患者机体处于高分解代谢状态[38], 且患者长期不能进食, 并从瘘口处丢失较多的蛋白质, 常导致患者处于严重营养不良状态, 所以营养支持是治疗术后十二指肠残端瘘的重要手段[39]. 肠外营养(parenteral nutrition, PN)是患者营养支持的常用选择, 但长期使用全胃PN会导致胆汁淤积、肠道黏膜屏障破坏等, 使肠道菌群易位, 发生腹腔内感染[40]. 所以, 目前临床上对于十二指肠残端瘘患者的营养支持越来越倾向于选择肠内营养(enteral nutrition, EN), 他更符合人的正常生理, 并发症较少[41].

有研究[42]证实, EN的能量效益大约是PN的1.2倍, EN能提供人体需要的20%非蛋白热量即可达到保护肠黏膜屏障及防止肠源性感染的作用. 同时, EN物质直接进入空肠, 营养底物刺激空肠黏膜细胞分泌的因子可抑制胆汁、胰液和胃液的分泌, 所以EN可减少消化液的分泌量, 这也可达到促进肠道残端瘘愈合的目的[43].

一般传统观念认为, 只有当胃癌术后患者的胃肠道功能恢复正常(正常排气排便), 才可对患者进行EN支持, 所以术后EN开始的时间常常要等到术后1 wk左右. 但早期研究[44]表明, 腹腔手术后患者小肠的蠕动和肠鸣音在术后2 h就已经开始恢复, 这给术后患者早期EN支持提供了理论依据, 所以现今有研究[45]报道, 术后患者的EN可选择在术后不久即开始实行.

以前因医疗技术受限, 术后肠瘘患者行EN往往需要实行手术空肠造口, 该手术操作本身就可能增加手术应激、创伤及感染机会, 对胃癌术后肠瘘患者的恢复产生不利影响[46]. 但鼻肠管放置技术的成熟, 如在胃镜及透视引导下放置, 为早期术后肠瘘患者的EN提供了技术支持[47].

EN易导致营养液返流、腹胀、腹痛等不适, 所以实施EN过程中, 需注意营养液的输入速度、输入量等情况[48]. 有研究[49]发现, 控制好营养管的放置深度, 营养液的温度(38-42 ℃)

创新盘点

依据自身经验的总结, 作者建议一旦发现且明确胃癌术后十二指肠残端瘘, 均积极考虑行手术治疗, 不建议行保守治疗及介入治疗等治疗手段, 同时术后严格应用黎氏引流管持续腹腔冲洗.

应用要点

本文能对胃癌术后十二指肠残端瘘的治疗进行指导, 提高其治愈率, 且因十二指肠残端瘘是腹腔镜胃癌术后后最严重的并发症之一, 对其治疗进行指导有助于保障腹腔镜胃癌手术的顺利开展及应用推广.

名词解释

黎氏引流管：一种自制滴水双腔负压吸引管，由我国著名医学家黎介寿院士发明，广泛应用于肠瘘的治疗中.

和逐渐增加速度(40-120 mL/h)可以避免实施EN过程中不适症状的发生.

在对胃肠术后肠瘘患者实施肠外及EN支持的同时，辅助使用生长抑素和生长激素可以达到促进肠瘘愈合的目的[42,50]. 生长抑素的使用，可以减少患者的肠液量，同时他还可以较少门脉血流量，特别适应于肠瘘伴腹腔出血患者；生长激素的应用，可以辅助纠正患者的营养不良状态，同时提高患者的抗感染能力，促进手术切口、肠管闭合及吻合的愈合.

5 结论

完善的术前准备、十二指肠残端合理的精细手术操作、确保残端封闭无张力是预防腹腔镜下胃癌根治手术后十二指肠残端瘘关键所在，一旦出现残端瘘，其治疗要点在于及早建立有效充分的残端引流，实践证实，黎氏引流管持续中心负压冲洗引流可取得良好引流效果，辅以充分有力的抗感染、合理的对症治疗、恰当有效的营养支持等规范的综合治疗，同时注重维持机体内环境平衡，能够有效提高腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘治愈率，显著降低其病死率.

6 参考文献

1 Uyama I, Suda K, Satoh S. Laparoscopic surgery for advanced gastric cancer: current status and future perspectives. *J Gastric Cancer* 2013; 13: 19-25 [PMID: 23610715 DOI: 10.5230/jgc.2013.13.1.19]
2 石国豪, 陈平. 腹腔镜与开腹手术治疗胃癌的比较研究. 中国现代普通外科进展 2010; 13: 716-718
3 张科明, 周雄, 王彤. 腹腔镜与开腹胃癌根治术长期疗效和安全性的比较. 广东医学 2012; 33: 2952-2954
4 陈明. 十二指肠残端瘘12例诊治分析. 中国实用外科杂志 2012; 32: 953-953
5 高根五. 十二指肠残端瘘的诊治要点. 临床外科杂志 2002; 10: 68-69
6 唐云, 李荣, 陈凛, 卫勃, 武现生. 胃癌切除术后胃肠道瘘的治疗. 中华普通外科杂志 2010; 25: 205-208
7 Kim HS, Kim MG, Kim BS, Lee IS, Lee S, Yook JH, Kim BS. Analysis of predictive risk factors for postoperative complications of laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 425-430 [PMID: 23578417 DOI: 10.1089/lap.2012.0374]
8 吴伯裕, 张江南. 胃肠道非计划性再次手术的原因及防治措施. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 736-740
9 蔡秀军, 梁霄. 外伤或手术后消化道瘘的诊治进展--医源性肠外瘘的预防. 中国现代手术学杂志 2002; 6: 248-249
10 所剑, 李伟, 王大广. 腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘的诊断与处理. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2015; 9: 19-21
11 臧潞. 腹腔镜胃癌根治术并发症防治策略. 中国普外基础与临床杂志 2015; 22: 395-398
12 吴在德, 吴肇汉. 外科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 435
13 张超, 余佩武, 刘伟, 吕伟. 十二指肠残端瘘的诊断与治疗. 重庆医学 2006; 35: 1097-1101
14 崔志峰. 胃切除术后十二指肠残端瘘1例治疗分析. 中国误诊学杂志 2008; 8: 2489
15 王明明, 彭文仪, 张全记. 十二指肠残端瘘的诊断与治疗. 临床医学研究与实践 2016; 1: 85
16 屈新才, 陈道达. 早期肠内及肠外营养支持在术后胃十二指肠瘘治疗中的应用. 中国实用外科杂志 2002; 22: 124
17 刘承训. 十二指肠瘘的诊治问题. 医师进修杂志 2000; 23: 3-5
18 方开锋, 冯贤松. 十二指肠残端瘘诊治体会. 腹部外科 2003; 16: 281-282
19 黄骞, 朱维铭. 十二指肠损伤并发瘘诊断及治疗. 中国实用外科杂志 2015; 35: 272- 274
20 孟德斌, 贾毅, 郭凯庆, 郭棕亮. 胃癌根治术后十二指肠残端瘘21例临床分析. 山西医药杂志 2014; 43: 806- 808
21 任华建, 李冠炜, 王革非, 任建安. 降钙素原预测肠瘘确定性手术后手术部位感染价值研究. 中国实用外科杂志 2014; 34: 154-156
22 胡元龙. 十二指肠残端瘘的预防与处理. 临床外科杂志 2001; 9: 350-351
23 吴建忠, 郎建华, 黄维贤. 胃癌术后十二指肠残端瘘22例临床分析. 现代医药卫生 2013; 29: 1531-1532
24 魏曾曾, 王维利. 简式简明心境问卷界定胃癌根治术患者术前负性心境状态的临界值研究. 中华护理杂志 2011; 46: 169-171
25 韩晓鹏, 许威, 李三党, 苏琳, 刘宏斌. 腹腔镜手术治疗在腹腔镜胃癌术后吻合口瘘中的应用. 现代肿瘤医学 2014; 22: 2650-2652
26 魏明. 胃癌术后消化道瘘的临床研究. 河北医科大学 2011; 23: 1-48
27 贾楠, 李勇, 魏明, 范立侨, 赵群, 张志栋, 王冬. 胃癌术后消化道瘘81例临床观察. 肿瘤学杂志 2015; 21: 373-377
28 任建安, 黎介寿. 严重腹腔感染的手术治疗. 中国实用外科杂志 2004; 24: 335-336
29 阳红艳, 许乙凯, 刘文源, 曹国洪. 腹腔脓肿的CT诊断价值. 临床放射学杂志 2006; 25: 354-356
30 任建安. 腹腔开放疗法在严重腹腔感染中的应用. 中华消化外科杂志 2014; 13: 508-510
31 刘文韬, 燕敏. 胃癌根治术后吻合口瘘原因及处理. 中国实用外科杂志 2013; 3: 284-286
32 闫志峰. 胃癌术后十二指肠残端瘘的诊断与治疗. 中国药物与临床 2009; 9: 891-892
33 徐建军, 黎介寿, 荀宁军. 外伤性十二指肠瘘的治疗. 东南国防医药 2003; 5: 241-243
34 刘文生, 陈卫东, 鲁南方. 生长抑素与生长激素序贯应用治疗肠外瘘的临床应用体会. 中国现代医学杂志 2006; 16: 2387- 2390
35 Sierzega M, Kolodziejczyk P, Kulig J. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 2010; 97: 1035-1042 [PMID: 20632269 DOI: 10.1002/bjs.7038]
36 Migita K, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Ito M, Nakajima Y. Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after elective gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1659-1665 [PMID: 22688419 DOI: 10.1007/s11605-012-1932-4]
37 黎介寿. 肠外瘘. 北京: 人民军医出版社, 2003: 79-81

38 刘及时, 许克勤, 汤建华, 蔡银忠. 胃肠手术后肠瘘治疗时机及方式的选择. 中国医学工程 2015; 23: 153
39 黎介寿. 营养支持在外科病人治疗中的作用. 中国实用外科杂志 1998; 18: 709
40 王海燕, 李增宁, 陈立荣, 刘佳, 武丽萍. 肠外营养联合肠内营养对危重胰腺炎患者免疫水平与感染的研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 112-114
41 王革非, 任建安, 姜军, 范朝刚, 王新波, 黎介寿. 肠瘘病人肠内营养需要量的临床研究. 中国实用外科杂志 2004; 24: 293-296
42 黎介寿, 任建安, 王新波, 顾军, 姜军. 生长抑素与生长激素促进肠外瘘自愈的机理与临床研究. 中华外科杂志 2000; 38: 447-448
43 Lal S, Teubner A, Shaffer JL. Review article: intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 19-31 [PMID: 16803600 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02941.x]
44 Rothnie NG, Harper RA, Catchpole BN. Early postoperative gastrointestinal activity. *Lancet* 1963; 2: 64-67 [PMID: 13975381 DOI: 10.1016/S0140-6736(63)90064-3]
45 Baskin WN. Advances in enteral nutrition techniques. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1547-1553 [PMID: 1442672]
46 黄东平, 张劲, 罗浩, 梁妙潜. 胃肠道术后早期不同途径肠内营养的应用. 肠外与肠内营养杂志 2002; 9: 65-70
47 涂颖, 宗媛, 唐伏秋, 张敏, 左露, 刘玲. 机械通气高龄患者应用鼻肠管行肠内营养支持的临床意义. 临床军医杂志 2011; 39: 1127-1129
48 江涛, 曾英, 龙晓静. 危重症患者肠内营养支持的不良反应监测调查. 现代医药卫生 2012; 28: 1058-1059
49 黄东平, 潘雷达, 梁妙潜, 罗浩, 刘晓艳, 张骥, 蔡威. 胃肠道术后6小时空肠造瘘肠内营养应用. 中国临床营养杂志 2002; 10: 89-92
50 任建安, 黎介寿. 生长抑素和生长激素在肠外瘘治疗中的应用. 中国实用外科杂志 1999; 19: 237-239

同行评价
文章行文流畅, 语言精练, 表达准确, 学术价值高, 选题新颖, 是一个值得探讨的问题.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 404-411

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.404

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

基础研究 BASIC RESEARCH

HIF-1α在高原地区胃癌及胃黏膜癌前病变组织中的表达及临床意义

安 娟, 康 倩, 潘元明, 孙 伟, 王 昕, 祁玉娟

背景资料

青海省胃癌发病率居全国首位, 多数患者就诊时已到中晚期, 疗效差. 这可能与高寒缺氧等因素相关. 缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)是参与调节肿瘤细胞适应缺氧的核心转录因子, 能通过诱导参与多种基因的转录调控, 促进肿瘤血管生成, 增加肿瘤细胞的侵袭和转移, 促进肿瘤的生长、浸润和转移.

安娟, 孙伟, 青海大学医学院基础医学部 青海省西宁市 810001

康倩, 潘元明, 王昕, 北京陆军总医院消化内科 北京市 100700

祁玉娟, 青海省人民医院肿瘤内科 青海省西宁市 810007

安娟, 副教授, 主要从事肿瘤分子分型与个体化诊疗方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460429-H1602; 青海省自然科学基金资助项目, No. 2013-Z-929Q.

作者贡献分布: 此课题由安娟、祁玉娟、康倩、潘元明、王昕及孙伟设计; 研究过程由安娟、祁玉娟、康倩、潘元明、王昕及孙伟操作完成; 研究所用样本、材料及分析工具由祁玉娟、王昕及康倩提供; 数据分析由潘元明与康倩完成; 本论文写作由安娟、祁玉娟及王昕完成.

通讯作者: 祁玉娟, 教授, 主任医师, 810007, 青海省西宁市城东区共和路2号, 青海省人民医院肿瘤内科.
qiyujuan1108@126.com
电话: 0971-8066415

收稿日期: 2016-11-17
修回日期: 2016-12-10
接受日期: 2016-12-19
在线出版日期: 2017-02-18

Clinical significance of HIF-1α expression in gastric malignant transformation in people from high altitude area of Qinghai

Juan An, Qian Kang, Yuan-Ming Pan, Wei Sun, Xin Wang, Yu-Juan Qi

Juan An, Wei Sun, Department of Basic Medical Sciences, Medical College of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Qian Kang, Yuan-Ming Pan, Xin Wang, Department of Gastroenterology, General Hospital of PLA, Beijing 100700, China

Yu-Juan Qi, Department of Oncology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460429-H1602; and Natural Science Foundation of Qinghai, No. 2013-Z-929Q.

Correspondence to: Yu-Juan Qi, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Qinghai Provincial People's Hospital, 2 Gonghe Road, Chengdong District, Xining 810007, Qinghai Province, China. qiyujuan1108@126.com

Received: 2016-11-17
Revised: 2016-12-10
Accepted: 2016-12-19
Published online: 2017-02-18

Abstract

AIM

To detect the expression of hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α) in gastric malignant transformation in people from high altitude area of Qinghai, China.

METHODS

RT-PCR was used to detect the expression of *HIF-1α* gene in 7 cell lines and 27 pairs of GC and matched tumor adjacent normal gastric mucosa tissues. Using tissue microarray including 57 normal gastric mucosa tissues, 37 chronic atrophic gastritis tissues, 34 intestinal metaplasia tissues, and 146 gastric cancer (GC) tissues, immunohistochemistry (IHC) was performed to detect the level of HIF-1α protein expression.

同行评议者

黄河, 副教授, 中南大学湘雅医学院组织学与胚胎学系

RESULTS

The expression of *HIF-1α* at the mRNA level was different in GC cell lines. *HIF-1α* expression in AGS, SGC7901, and N87 cells was higher than that in MGC803, BGC823, PAMC82 and MKN45 cells. The level of *HIF-1α* expression was significantly higher in GC tissues (66.6%, 18/27) compared with normal gastric mucosa tissues (26.3%, 15/57; $P < 0.001$). IHC data showed that the positive rate of HIF-1α was 64.8% (24/37) in chronic atrophic gastritis tissues, 61.7% (21/34) in intestinal metaplasia tissues, and 56.8% (83/146) in GC tissues, all of which were significantly higher than that in normal tissues (26.3%, 15/57). Expression of HIF-1α was positively associated with age in GC ($P < 0.05$). Kaplan-Meier analysis showed that patients with a low level of HIF-1α had apparently better survival than those with a high level ($P < 0.0001$). HIF-1α protein (RR = 3.229, 95%CI: 2.024-5.151) was identified to be an independent risk factor for the outcome of GC patients.

CONCLUSION

High HIF-1α expression is associated with gastric malignant transformation and poor prognosis in high altitude areas.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hypoxia inducible factor-1α; Precancerous lesions; Gastric cancer; Prognosis; High altitude area

An J, Kang Q, Pan YM, Sun W, Wang X, Qi YJ. Clinical significance of HIF-1α expression in gastric malignant transformation in people from high altitude area of Qinghai. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 404-411 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/404.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.404

摘要

目的

探讨缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)在高原地区胃癌及癌前病变患者中的表达与胃黏膜恶变过程中的临床联系及预后评价.

方法

利用RT-PCR检测7株胃癌细胞系及其27对胃癌和配癌旁正常组织中HIF-1α的表达; 进一步利用组织微阵列和免疫组织化学染色检测37例萎缩性胃炎, 34例胃黏膜肠化组织, 146例胃癌和57例癌旁正常组织中HIF-1α的表达情况.

结果

RT-PCR检测显示, HIF-1α在7株胃癌细胞系存在差异表达. 同时在胃癌组织的表达水平66.6%(18/27)高于癌旁正常组织14.8%(4/27)($P<0.001$). 免疫组织化学显示, HIF-1α在癌旁正常组织中表达阳性率为26.3%(15/57); 萎缩性胃炎组织为64.8%(24/37); 肠化生组织为61.7%(21/34); 胃癌组织为56.8%(83/146). 并且HIF-1α的表达与年龄相关($P<0.05$), 而与性别、胃癌的分化程度、胃癌患者临床分期等无关. Kaplan-Meier法和COX多因素回归分析提示HIF-1α高表达是术后胃癌患者独立的危险因素($P<0.001$), RR = 3.229(95%CI: 2.024-5.151).

结论

HIF-1α表达在胃黏膜恶变过程中表达增加, 并且与高原地区胃癌患者不良预后的密切相关.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 缺氧诱导因子-1α; 癌前病变; 胃癌; 预后; 高原地区

核心提要: 青海地区胃癌的发生率与死亡率均较高, 研究证明高原环境肿瘤组织中存在的缺氧状态是肿瘤预后不良的重要指标; 亦可能与世居者生活饮食习惯相关. 缺氧诱导因子-1α (hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)是参与调节肿瘤细胞适应缺氧的核心转录因子, 为明确HIF-1α高原地区胃癌发生发展进程中的变化, 本文在mRNA和蛋白水平分析了胃癌细胞系和配对胃癌组织及胃黏膜癌前病变中的表达, 并分析其与临床病理学特征及其预后的关系.

安娟, 康倩, 潘元明, 孙伟, 王昕, 祁玉娟. HIF-1α在高原地区胃癌及胃黏膜癌前病变组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 404-411 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/404.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.404

0 引言

青海省胃癌发病率居全国首位, 据统计, 青海世居人群胃癌发病率高于移居人群. 按区域胃癌的发病率在农村、牧区为第1位, 在城市

研发前沿

实质性肿瘤微环境的缺氧是肿瘤细胞增殖的结果之一, 同时也是肿瘤进一步恶化, 并发生侵袭和转移的因素. HIF-1α是参与调节肿瘤细胞适应缺氧的核心转录因子, 对HIF-1α表达的检测, 将为临床上开展胃癌分子分型和个体化治疗方案的选择以及预后的判断提供参考的依据, 为解决肿瘤细胞在缺氧条件下产生的放化疗耐受性问题提供依据. 进一步可设想如何通过HIF-1α参与的信号通路, 使其成为肿瘤基因治疗新的切入点.

相关报道 Griffiths等、Mizokami等及吴友亮等的研究均较为系统的进行了HIF-1α在胃癌组织中表达的检测和临床病理学数据的分析, Shenberger等、Kim等及Guleng等对HIF-1α在各个肿瘤组织中的表达和在肿瘤发生发展过程中的机制做了较为系统的研究, Wei等、Choi等及Folkman等对HIF-1α在肿瘤缺氧的机制做了较为详尽的综述.

为第2位[1]. 临床上多数患者就诊时, 已经发展到中晚期, 治疗效果差[1,2]. 其中高海拔地区寒冷、低压、低氧、太阳辐射等环境因素, 特殊生活习惯, 都可能与青海地区胃癌发生及其进展迅速、预后差相关[2,3]. 同时, 在恶性肿瘤中肿瘤细胞失控性增殖, 局部组织血管生长滞后, 会造成实质性肿瘤物理微环境严重缺氧. 在缺氧条件下, 缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)是缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的关键亚基, 参与调节肿瘤细胞适应缺氧的核心转录因子, 能通过诱导参与多种基因的转录调控, 促进肿瘤血管生成, 增加肿瘤细胞的侵袭和转移, 促进肿瘤的生长、浸润和转移[4]. 最近发现许多类型的肿瘤中HIF-1α高表达[5], 并和肿瘤生物学行为密切相关[6,7]. 为了进一步明确HIF-1α在高原地区胃癌发生发展进程中的变化, 本研究利用RT-PCR和免疫组织化学染色, 在mRNA水平和蛋白水平分析了胃癌细胞系和配对胃癌组织及胃黏膜癌前病变中的表达, 并分析其与临床病理学特征及其预后的关系.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞系: 人胃癌细胞系BGC823、MGC803、SGC7901、PAMC82、AGS、N87、MKN45由北京肿瘤防治研究所提供.

1.1.2 组织标本及临床病例资料: 用于提RNA的27例胃癌组织标本来源于青海大学附属医院胃肠外科和青海省人民医院, 为2014-01/2015-12的手术切除标本. 其中男性16例, 女性11例, 年龄42-73岁, 4例弥漫型癌, 23例溃疡型癌, 14例高分化, 13例低分化, 新鲜癌组织与配对癌旁形态学正常组织(距癌灶5 cm以上)在停止血供30 min内放入液氮, -70 ℃保存. 肿瘤标本确认无明显坏死, 所有标本均经病理证实. 用于免疫组织化学染色的37例萎缩性胃炎组织, 34例胃黏膜癌前病变组织来源于青海大学附属医院腔镜检查中心及病理科. 胃癌组织芯片标本共146例, 为2005-01/2012-12的组织蜡块标本, 来源于青海大学附属医院病理科及陆军总医院青海分区的病理科, 年龄29-82岁, 其中高分化44例, 中低分化102例, Ⅰ、Ⅱ期肿瘤43例, Ⅲ、Ⅳ肿瘤103例, 36例胃体, 15例胃底, 46例胃窦, 49例全胃, 53例有远处转移.

1.1.3 试剂来源: 胎牛血清购自Hyclone公司; DMEM培养基和RNA提取试剂盒购自Invitrogen公司; RNeasy mini spin column试剂盒购自Qiagen公司; cDNA合成试剂盒购自TaKaRa公司; $Oligo(dT)_{15}$购自上海博亚生物技术有限公司; 基因引物由北京奥科生物公司合成; HIF-1α(MAB5382)抗体购自CHEMICON公司; 通用型鼠二步法(PV6001, Power Vision™)试剂盒和DAB显色试剂盒购自北京中杉生物技术公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 细胞培养均在含10%(v/v)胎牛血清的DMEM培养基, 37 ℃、50 mL/L CO_2条件下培养, 隔48 h换液.

1.2.2 细胞总RNA提取: 细胞系去培养液收集细胞后, TRIzol一步法提取贴壁细胞株总RNA. 取TRIzol 1 mL裂解细胞, 0.2 mL氯仿液相分离RNA, 取上清加1 mL异丙醇沉淀浓缩RNA, 沉淀中加入2 mL 75%乙醇洗盐, RNA以DEPC水溶解, 紫外定量, -20 ℃储存备用.

1.2.3 组织总RNA提取: 将组织标本利用液氮冷冻法破碎研磨, TRIzol一步法提取组织块总RNA, 通过异丙醇沉淀法浓缩RNA, 并进一步采用RNeasy mini spin column试剂盒对总RNA进行过柱, 最后用分光光度计定量, 电泳质检, -20 ℃储存备用.

1.2.4 RT-PCR: 以T_7-$Oligo(dT)_{15}$为引物, 用cDNA Synthesis Kit合成双链cDNA. 用Oligo7.0软件设计目的基因引物, HIF-1α-up: CATCTCCATCTCCTACCCAC, HIF-1α-down: ACTGCTTGAAAAAGTGAACCA, 目的片段长277 bp, PCR反应, 62 ℃退火, 循环28次. 内对照β-actin和目的基因的扩增在同一反应中进行, 采用灰度分析软件分析电泳条带, 去除本底, 用目的基因与β-actin相对比值计算表达水平.

1.2.5 组织芯片构建与免疫组织化学染色: 本实验制备的石蜡块大小为26 mm×22 mm×10 mm. HE染色后病理诊断, 标记蜡块取材部位, 设计芯片作出草图; 在组织阵列操作仪上用直径0.6 mm孔径细针在空白蜡块上穿出隧道再从标本蜡块中根据预先确定的取材部位穿取组织条, 将组织条精确填入空白蜡块的隧道中. 重复以上步骤, 直至所有标本取完. 组织条穿刺断面直径0.6 mm, 高度1 mm, 空白蜡块中组织条间距1 mm. 将阵列蜡块置于39 ℃烤箱中20 min, 取出后以洁净玻片将蜡块表面压

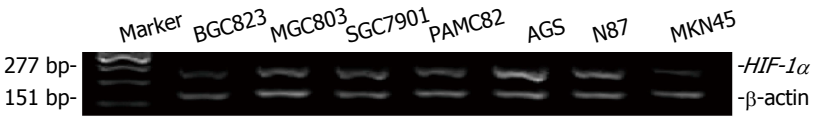


图 1 *HIF-1α*基因在七株胃癌细胞系中的RT-PCR差异表达. β-肌动蛋白为内对照; Marker为标准参照物. HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α.

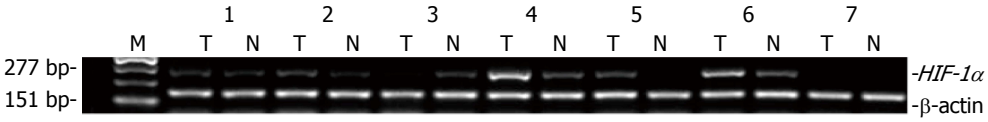


图 2 *HIF-1α*基因在胃癌和癌旁正常组织中的表达水平. 1-7代表不同的病例, β-肌动蛋白为内对照; M: 标准参照物; T: 肿瘤组织; N: 配对癌旁正常组织. HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α.

表 1 *HIF-1α*基因mRNA水平和*HIF-1α*蛋白在胃癌和癌旁组织中的差异表达 *n*(%)

组织类型	*HIF-1α* mRNA水平表达			HIF-1α蛋白表达			*P*值
	n	高表达	低表达	*n*	++/+++	+/-	
肿瘤组织	27	18(66.6)	9(33.4)	146	83(56.8)	63(43.2)	<0.001
癌旁组织	27	4(14.8)	23(85.2)	57	15(26.3)	42(73.7)	

HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α.

平, 室温下彻底冷却后常规切片, 厚度4 μm, 置60 ℃烤箱中过夜, 取出后备用. 免疫组织化学染色采用二步法(PV6001, Power Vision™). 1∶50稀释的鼠抗人一抗HIF-1α, 利用通用型鼠二步法试剂盒和DAB显色试剂盒, 免疫组织化学染色参照使用说明进行, 最后中性树胶封片. PBS替代一抗为阴性对照. 由病理医生进行结果判断, 在400倍镜下观察和计数, 阳性细胞比例≤5%为阴性(-), 5%-25%为弱阳性(+), 25%-50%为阳性(++), ≥75%为强阳性(+++).

统计学处理 利用SPSS15.0软件对数据进行处理. 若总分析例数(n)>40, 且最小期望频数>1, 使用Pearson检验进行统计; 若1<最小期盼频数<5, n>40时使用连续校正χ^2检验; 若n≤40, 或最小期望频数<1, 则应用Fisher精确检验进行统计. 应用Kaplan-Meier法分析蛋白阳性和阴性表达的生存曲线, Cox多因素生存分析.

2 结果

2.1 HIF-1α基因在七株胃癌细胞系中的差异表达 RT-PCR扩增产物与所设计的大小完全一致, PCR凝胶电泳成像及灰度值扫描显示在mRNA水平, HIF-1α在7株胃癌细胞系的表达存在差异, 其中AGS、N87和SGC7901表达较高(图1).

2.2 HIF-1α基因mRNA水平在胃癌和癌旁正常组织中的差异表达 27例胃癌肿瘤组织和配对癌旁正常组织进行*HIF-1α*基因的RT-PCR检测, 凝胶电泳成像及灰度值扫描结果显示: *HIF-1α*基因在肿瘤组织中高表达, 阳性率为66.6%(18/27), 在癌旁正常组织中表达程度低, 阳性率为14.8%(4/27), 结果显示其在肿瘤组织表达程度高于癌旁正常组织(P<0.01, 图2, 表1).

2.3 HIF-1α蛋白水平在胃癌和癌旁正常组织中的差异表达及其与病理学特征的关系 免疫组织化学结果显示, HIF-1α在胃癌组织细胞胞核、胞浆均有表达, 但以细胞核表达为主, 呈棕黄色灶性或散在分布. 在400倍镜下选择肿瘤细胞密集区域, 观察5个视野, 计数500个细胞中阳性细胞所占百分率(图3). HIF-1α在癌旁正常组织中表达阳性率26.3%(15/57); 萎缩性胃炎组织中表达阳性率为64.8%(24/37), 肠化组织中的表达阳性率61.7%(21/34), 胃癌组织中的表达为56.8%(83/146)(P<0.01, 表1). 并且HIF-1α的表达与年龄相关, >60岁的患者HIF-1α的表达较高(P<0.05), 而与性别、胃癌肿瘤的部位、分化程度、胃癌患者临床分期、远端转移等无关(表2).

2.4 生存率比较及多因素分析 我们收集到有随访的胃癌组织共146例, 应用Kaplan-Meier法分析HIF-1α阳性和阴性表达与预后的关系, 差别

创新盘点

本文以青海高原地区胃癌患者为研究对象, 在mRNA水平和蛋白水平, 从细胞系, 正常癌旁组织, 胃黏膜癌前病变到肿瘤组织, 系统地分析了HIF-1α的表达模式, 并分析其与临床病理学特征及其预后的关系.

应用要点

对HIF-1α表达的检测, 可进一步研究高原地区胃癌发生发展的分子机制, 并将为临床上开展胃癌分子分型和个体化治疗方案的选择以及预后的判断提供依据, 为解决肿瘤细胞在缺氧条件下产生的放化疗耐受性问题提供了依据. 进一步可设想如何通过HIF-1α参与的信号通路, 使其成为肿瘤基因治疗新的切入点.

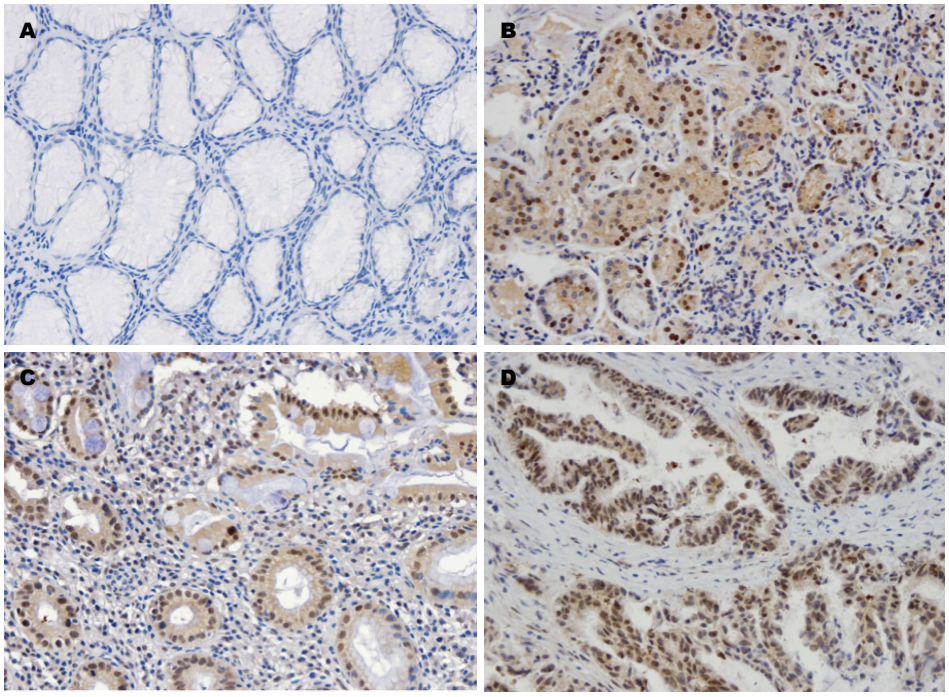


图 3 HIF-1α蛋白在胃癌中表达变化免疫组织化学染色(棕色为阳性染色, ×400). A: 正常胃黏膜组织, HIF-1α表达阴性; B: 萎缩性胃炎组织, 胞核阳性为主, HIF-1α表达阳性; C: 肠化组织, HIF-1α表达阳性, 胞核, 胞浆阳性; D: 胃癌组织, HIF-1α表达阳性, 胞核, 胞浆阳性. HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α.

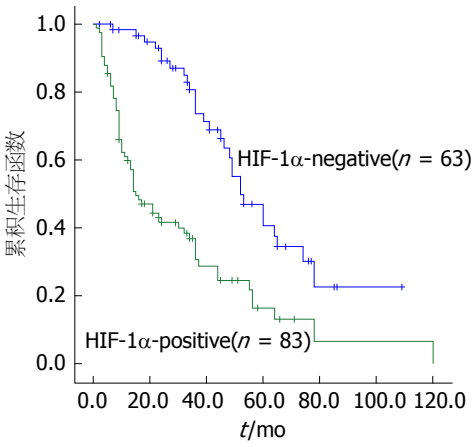


图 4 Kaplan-Meier法分析HIF-1α表达胃癌患者的生存曲线. HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α.

有统计学意义(P<0.001, 图4), 说明HIF-1α阳性表达可能是胃癌患者预后不良的危险因素之一. 进一步通过Cox多因素分析结果显示: HIF-1α表达是胃癌患者术后生存的独立的危险因素(P<0.001), 相对危险度为RR = 3.229(95%CI: 2.024-5.151), 证明HIF-1α高表达是胃癌患者预后的不良因素(表3).

3 讨论

我们的研究显示, HIF-1α在正常组织中表达较低, 阳性率为26.3%; 而在萎缩性胃炎组织, 肠化组织和胃癌组织中的表达均较高, 即表达的上调从胃黏膜炎性病变开始, 直至病变恶化一直处于高水平. 可见, HIF-1α在胃黏膜病变的早期已经发挥了作用. Griffiths等发现HIF-1α在正常胃黏膜无表达, 而在胃癌组织中高表达, 并且侵袭, 淋巴结转移, TNM分期有关. 认为与术后生存期长短有关. Mizokami等[8]、Chen等[9]及吴友亮等[10]也发现在胃癌组织中HIF-1α高表达, 且和肿瘤大小, 浸润深度有关.

缺氧包括外环境缺氧与组织细胞微环境缺氧[11]. 高原环境缺氧状态时, 胃是首先暴露的消化器官, 在缺氧状态下, 迷走神经常常处于兴奋状态, 迷走神经兴奋可促使胃泌素分泌增加, 进而促进胃酸、胃蛋白酶的分泌增加, 从而加重对胃肠黏膜的损害[11]. 同时, 高原缺氧还可引起胃肠黏膜分泌型免疫球蛋白的分泌减少, 黏膜特异性免疫屏障作用减弱, 并可释放多种蛋白水解酶引起胃肠黏膜的损伤, 导致胃黏膜屏障损伤甚至急慢性胃炎的发生[12]. 青藏高原环境缺氧, 加上特殊的生活习惯, 造成了胃黏膜炎性病变的危险因素之一[13], 而青海地区胃癌的高发生率与死亡率, 与高海拔地区高寒缺氧的环境因素有一定相关性, 以往的研究[13]证明高原环境肿瘤组织中存在的缺氧状态是肿瘤预后不良的重要指标; 亦可能与世居

表 2 HIF-1α表达与胃癌临床病理参数的关系

因素	n	HIF-1α蛋白的表达		χ^2值	P值
		高表达	低表达		
年龄(岁)				4.160	0.041
<60	58	27	31		
≥60	88	56	32		
性别				0.049	0.826
男	78	45	33		
女	68	38	30		
肿瘤部位				2.098	0.552
胃体	36	20	16		
胃底	15	11	4		
胃窦	46	24	22		
全胃	49	28	21		
分化程度				0.001	0.996
高分化	44	25	19		
中低分化	102	58	44		
临床分期				0.281	0.596
Ⅰ、Ⅱ	43	23	20		
Ⅲ、Ⅳ	103	60	43		
远处转移				0.994	0.319
有	53	33	20		
无	93	50	43		

HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α.

表 3 胃癌患者COX多因素回归分析

临床因素	B	SE	P值	Exp(B)	95%CI用于Exp(B)	
					下部	上部
HIF-1α	1.172	0.238	<0.001	3.229	2.024	5.151
远端转移	−0.366	0.235	0.120	0.694	0.438	1.099
TNM分期	−0.393	0.271	0.146	0.675	0.397	1.147
分化	−0.382	0.280	0.172	0.683	0.395	1.181
年龄	0.627	0.256	0.014	1.872	1.134	3.090
性别	−0.290	0.240	0.227	0.748	0.468	1.198

HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α.

名词解释

缺氧: 包括外环境缺氧与组织细胞微环境缺氧, 青藏高原环境缺氧, 加上特殊的生活习惯, 造成了胃黏膜炎性病变的危险因素之一; 然而, 实质性肿瘤微环境的缺氧是肿瘤细胞增殖的结果之一, 同时也是肿瘤进一步恶化, 并发生侵袭和转移的因素.

者嗜烟、嗜酒, 长年食用腌制酸及高盐食物相关[1,2]. 尤其青海农牧区藏族居民常吃干硬食物并以肉食为主, 饮食中新鲜蔬菜水果摄入较平原地区明显偏少而增加了胃癌发生的风险[2].

然而, 实质性肿瘤微环境的缺氧是肿瘤细胞增殖的结果之一[14,15], 同时也是肿瘤进一步恶化, 并发生侵袭和转移的因素[16,17]. 我们收集到有随访的胃癌组织共146例, 应用Kaplan-Meier法分析HIF-1α表达阳性的患者生存期缩短, 同时发现年龄>60岁的患者HIF-1α表达阳性. 并且分析发现HIF-1α表达是胃癌患者预后不良的危险因素之一. 研究证明, HIF-1α是HIF-1的关键亚基, 在调节缺氧诱导的基因表达中起着关键作用. 新生血管的生成在肿瘤恶性增殖中扮演着重要的角色; 当肿瘤组织缺血, 微环境严重缺氧, 在缺氧时HIF-1α的泛素化作用受到抑制, 导致HIF-1α在细胞内的蓄积, 并与HIF-1β亚基二聚体化, 形成HIF-1, 后者可与其靶基因的低氧反应元件中的核心序列5'-RCGTG-3'(R表示嘌呤)相结合, 促进其转

同行评价

本文较为系统的探讨了HIF-1α在高原地区胃癌及癌前病变患者中的表达与胃黏膜恶变过程中的临床联系与预后评价. 该研究为探讨高原地区胃癌发生发展的分子机制提供了参考依据, 并为临床上开展胃癌分子分型以及预后的判断提供了参考的依据, 论文写作逻辑性强, 结果较为可靠, 具有一定的研究价值.

录, 诱导(1)血管内皮生长因子[18-20]; (2)促红细胞生成素[21,22]; (3)血红素氧合酶-1[23]和诱导型一氧化氮合酶[24]; (4)葡萄糖载体蛋白-1和3-磷酸甘油醛脱氢酶[25]; (5)胰岛素样生长因子-2[26]; (6)酪氨酸羟化酶及糖酵解酶类等基因的转录调控[27], 从而加速肿瘤细胞对缺氧的适应过程, 而增加供血、供氧、供能, 反过来促进肿瘤的生长、浸润和转移[28-30]. 因此, 对HIF-1α表达的检测, 将为临床上开展胃癌分子分型和个体化治疗方案的选择以及预后的判断提供了参考的依据, 为解决肿瘤细胞在缺氧条件下产生的放化疗耐受性问题提供了依据. 进一步可设想如何通过HIF-1α参与的信号通路, 使其成为肿瘤基因治疗新的切入点.

4 参考文献

1 Zhao JD, Geng PL, Li ZQ, Cui S, Zhao JH, Wang LJ, Li JZ, Ji FX, Li GY, Shen GS, Lin MZ, Shen CF, Cao CZ. Associations between interleukin-1 polymorphisms and gastric cancers among three ethnicities. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7093-7099 [PMID: 23323013 DOI: 10.3748/wjg.v18.i47.7093]

2 Qi YJ, Cui S, Yang YZ, Han JQ, Cai BJ, Sheng CF, Ma Y, Wuren T, Ge RL. Excision repair cross-complementation group 1 codon 118 polymorphism, micro ribonucleic acid and protein expression, clinical outcome of the advanced gastric cancer response to first-line FOLFOX-4 in Qinghai-Tibetan plateau population. *J Cancer Res Ther* 2013; 9: 410-415 [PMID: 24125975 DOI: 10.4103/0973-1482.119319]

3 Jing JJ, Liu HY, Hao JK, Wang LN, Wang YP, Sun LH, Yuan Y. Gastric cancer incidence and mortality in Zhuanghe, China, between 2005 and 2010. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1262-1269 [PMID: 22468091 DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1262]

4 Hicks TP, Stark CA, Fletcher WA. Origins of afferents to visual suprageniculate nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 1986; 246: 544-554 [PMID: 2422232 DOI: 10.1007/s11605-013-2407-y]

5 Medina Villaamil V, Aparicio Gallego G, Santamarina Caínzos I, Valladares-Ayerbes M, Antón Aparicio LM. Searching for Hif1-α interacting proteins in renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 698-708 [PMID: 22926943 DOI: 10.1007/s12094-012-0857-4]

6 Nam SY, Ko YS, Jung J, Yoon J, Kim YH, Choi YJ, Park JW, Chang MS, Kim WH, Lee BL. A hypoxia-dependent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 by nuclear factor-κB promotes gastric tumour growth and angiogenesis. *Br J Cancer* 2011; 104: 166-174 [PMID: 21119667 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606020]

7 Rohwer N, Lobitz S, Daskalow K, Jöns T, Vieth M, Schlag PM, Kemmner W, Wiedenmann B, Cramer T, Höcker M. HIF-1alpha determines the metastatic potential of gastric cancer cells. *Br J Cancer* 2009; 100: 772-781 [PMID: 19223895 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604919]

8 Mizokami K, Kakeji Y, Oda S, Irie K, Yonemura T, Konishi F, Maehara Y. Clinicopathologic significance of hypoxia-inducible factor 1alpha overexpression in gastric carcinomas. *J Surg Oncol* 2006; 94: 149-154 [PMID: 16847924 DOI: 10.1002/jso.20568]

9 Chen L, Shi Y, Yuan J, Han Y, Qin R, Wu Q, Jia B, Wei B, Wei L, Dai G, Jiao S. HIF-1 alpha overexpression correlates with poor overall survival and disease-free survival in gastric cancer patients post-gastrectomy. *PLoS One* 2014; 9: e90678 [PMID: 24614305 DOI: 10.1371/journal.pone.0090678]

10 吴友亮, 胡玲娜, 郑成德, 孙若川, 张尚鑫, 闫强, 李永翔. 缺氧诱导因子1α在胃癌组织中的表达及其临床意义. 中华医学杂志 2016; 96: 1418-1423

11 Folkman J. Proceedings: Tumor angiogenesis factor. *Cancer Res* 1974; 34: 2109-2113 [PMID: 4842257]

12 Wu TY, Ding SQ, Liu JL, Jia JH, Dai RC, Zhu DC, Liang BZ, Qi DT, Sun YF. High-altitude gastrointestinal bleeding: an observation in Qinghai-Tibetan railroad construction workers on Mountain Tanggula. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 774-780 [PMID: 17278202 DOI: 10.3748/wjg.v13.i5.774]

13 Wang ZT, Yao YM, Xiao GX, Sheng ZY. Risk factors of development of gut-derived bacterial translocation in thermally injured rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1619-1624 [PMID: 15162536 DOI: 10.3748/wjg.v10.i11.1619]

14 Wei H, Li F, Fu P, Liu X. Effects of the silencing of hypoxia-inducible Factor-1 alpha on metastasis of pancreatic cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 436-446 [PMID: 23467940]

15 Choi KS, Bae MK, Jeong JW, Moon HE, Kim KW. Hypoxia-induced angiogenesis during carcinogenesis. *J Biochem Mol Biol* 2003; 36: 120-127 [PMID: 12542982 DOI: 10.5483/bmbrep.2003.36.1.120]

16 Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell* 2010; 40: 294-309 [PMID: 20965423 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.022]

17 Shenberger JS, Zhang L, Powell RJ, Barchowsky A. Hyperoxia enhances VEGF release from A549 cells via post-transcriptional processes. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 844-852 [PMID: 17664148 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.033]

18 Rigiracciolo DC, Scarpelli A, Lappano R, Pisano A, Santolla MF, De Marco P, Cirillo F, Cappello AR, Dolce V, Belfiore A, Maggiolini M, De Francesco EM. Copper activates HIF-1α/GPER/VEGF signalling in cancer cells. *Oncotarget* 2015; 6: 34158-34177 [PMID: 26415222 DOI: 10.18632/oncotarget.5779]

19 Kim DH, Sung B, Kang YJ, Hwang SY, Kim MJ, Yoon JH, Im E, Kim ND. Sulforaphane inhibits hypoxia-induced HIF-1α and VEGF expression and migration of human colon cancer cells. *Int J Oncol* 2015; 47: 2226-2232 [PMID: 26498863 DOI: 10.3892/ijo.2015.3200]

20 Guleng B, Han J, Yang JQ, Huang QW, Huang JK, Yang XN, Liu JJ, Ren JL. TFF3 mediated induction of VEGF via hypoxia in human gastric cancer

SGC-7901 cells. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 4127-4134 [PMID: 21769478 DOI: 10.1007/s11033-011-1195-2]
21 Griffiths EA, Pritchard SA, McGrath SM, Valentine HR, Price PM, Welch IM, West CM. Hypoxia-associated markers in gastric carcinogenesis and HIF-2alpha in gastric and gastro-oesophageal cancer prognosis. *Br J Cancer* 2008; 98: 965-973 [PMID: 18283323 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604210]
22 Wong PP, Bodrug N, Hodivala-Dilke KM. Exploring Novel Methods for Modulating Tumor Blood Vessels in Cancer Treatment. *Curr Biol* 2016; 26: R1161-R1166 [PMID: 27825457 DOI: 10.1016/j.cub.2016.09.043]
23 Li B, Takeda K, Yokoyama S, Shibahara S. A prolyl-hydroxylase inhibitor, ethyl-3,4-dihydroxybenzoate, induces haem oxygenase-1 expression in human cells through a mechanism independent of hypoxia-inducible factor-1alpha. *J Biochem* 2008; 144: 643-654 [PMID: 18799519 DOI: 10.1093/jb/mvn115]
24 Fitzpatrick B, Mehibel M, Cowen RL, Stratford IJ. iNOS as a therapeutic target for treatment of human tumors. *Nitric Oxide* 2008; 19: 217-224 [PMID: 18515106 DOI: 10.1016/j.niox.2008.05.001]
25 Chen T, Ren Z, Ye LC, Zhou PH, Xu JM, Shi Q, Yao LQ, Zhong YS. Factor inhibiting HIF1α (FIH-1) functions as a tumor suppressor in human colorectal cancer by repressing HIF1α pathway. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 244-252 [PMID: 25602156 DOI: 10.1080/15384047.2014.1002346]
26 Mancini M, Gariboldi MB, Taiana E, Bonzi MC, Craparotta I, Pagin M, Monti E. Co-targeting the IGF system and HIF-1 inhibits migration and invasion by (triple-negative) breast cancer cells. *Br J Cancer* 2014; 110: 2865-2873 [PMID: 24853185 DOI: 10.1038/bjc.2014.269]
27 Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia* (Auckl) 2015; 3: 83-92 [PMID: 27774485 DOI: 10.2147/HP.S93413]
28 Allen M, Louise Jones J. Jekyll and Hyde: the role of the microenvironment on the progression of cancer. *J Pathol* 2011; 223: 162-176 [PMID: 21125673 DOI: 10.1002/path.2803]
29 Abdel-Rahman O. Targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway in gastric cancer: preclinical and clinical aspects. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93: 18-27 [PMID: 24970311 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.05.012]
30 Griffiths EA, Pritchard SA, Valentine HR, Whitchelo N, Bishop PW, Ebert MP, Price PM, Welch IM, West CM. Hypoxia-inducible factor-1alpha expression in the gastric carcinogenesis sequence and its prognostic role in gastric and gastro-oesophageal adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2007; 96: 95-103 [PMID: 17179985 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603524]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 412-419

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.412

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

基础研究 BASIC RESEARCH

脂多糖对高糖环境下肝脏Kupffer细胞增殖和分泌及超微结构的影响

闫洪锋, 孙宏伟, 王 平, 张诗琳, 杨建武, 徐冰心, 周金莲, 李成林, 崔 彦

闫洪锋, 崔彦, 解放军医学院306医院普通外科 北京市 100101

孙宏伟, 王平, 张诗琳, 杨建武, 李成林, 崔彦, 解放军第306医院普通外科 北京市 100101

徐冰心, 解放军第306医院特种医学实验研究中心 北京市 100101

周金莲, 解放军第306医院病理科 北京市 100101

闫洪锋, 在读硕士, 主要从事消化外科的临床和基础研究.

基金项目: 全军医学科研“十二五”重点课题基金资助项目, No. BWS11J051; 试验技术研究计划重点课题基金资助项目, No. SYFD1500128; 解放军第306医院医药卫生重点科研课题基金资助项目, No. 13ZD/12.

作者贡献分布: 本课题由崔彦、周金莲及闫洪锋设计; 研究过程由闫洪锋完成; 孙宏伟、王平、张诗琳、杨建武、徐冰心及李成林参与部分实验工作并对实验数据和图表处理进行指导; 论文撰写由闫洪锋完成; 崔彦指导.

通讯作者: 崔彦, 教授, 主任医师, 100101, 北京市朝阳区安翔北里9号, 解放军第306医院普通外科. dryancui@aliyun.com
电话: 010-66356106

收稿日期: 2016-11-08
修回日期: 2016-12-06
接受日期: 2016-12-19
在线出版日期: 2017-02-18

背景资料
近年来研究发现, 糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者罹患肝脏感染的比例亦明显高于非DM人群, DM已成为引发肝脓肿(pyogenic liver abscess, PLA)的重要危险因素之一. 然而, 上述病理演变过程中枯否细胞(Kupffer cells, KCs)功能状态和DM患者罹患PLA的机制尚不明确, 亟待深入研究.

同行评议者
方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科; 李靖, 教授, 主任医师, 第三军医大学第二附属医院肝胆外科; 李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

Effect of lipopolysaccharide on proliferation, secretion and ultrastructure of murine liver Kupffer cells under high glucose conditions

Hong-Feng Yan, Hong-Wei Sun, Ping Wang, Shi-Lin Zhang, Jian-Wu Yang, Bing-Xin Xu, Jin-Lian Zhou, Cheng-Lin Li, Yan Cui

Hong-Feng Yan, Yan Cui, Department of General Surgery, 306 Hospital of Chinese PLA Medical College, Beijing 100101, China

Hong-Wei Sun, Ping Wang, Shi-Lin Zhang, Jian-Wu Yang, Cheng-Lin Li, Yan Cui, Department of General Surgery, 306 Hospital of PLA, Beijing 100101, China

Bing-Xin Xu, Special Medical Laboratory Center, 306 Hospital of PLA, Beijing 100101, China

Jin-Lian Zhou, Department of Pathology, 306 Hospital of PLA, Beijing 100101, China

Supported by: the Key Research Project of PLA Medical Science Foundation during the “Twelve Five-year Plan” Period, No. BWS11J051; Key Project of Testing Technique Research Foundation, No. SYFD1500128; the Key Research Medical Science Project of 306 Hospital of PLA, No. 13ZD/12.

Correspondence to: Yan Cui, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, 306 Hospital of PLA, 9 Anxiang Beili, Chaoyang District, Beijing 100101, China. dryancui@aliyun.com

Received: 2016-11-08
Revised: 2016-12-06
Accepted: 2016-12-19
Published online: 2017-02-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of lipopolysaccharide (LPS) on the proliferation, secretion and ultrastructure of liver Kupffer cells (KCs) under high glucose conditions.

METHODS

Murine liver KCs were cultured, amplified, and then randomly divided into a high glucose group [(HG), 25.0 mmol/L D-glucose], a normal glucose group [(CON), 11.1 mmol/L D-glucose], a LPS + high glucose group

[(LPS-HG), 25.0 mmol/L D-glucose], and a LPS + normal glucose group [(LPS-CON), 11.1 mmol/L D-glucose)]. The KCs in each group were cultured for 24 h, and then LPS was added for the LPS-HG and LPS-CON groups. After 6 h of continuous cultivation, cell proliferation and cell cycle were detected by MTT colorimetric assay and flow cytometry, respectively. Cell supernatants were collected to determine the levels of tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin (IL)-1β and IL-6 by Luminex xMAP technique. The ultrastructure of KCs was observed by transmission electron microscopy (TEM).

RESULTS

MTT colorimetric assay showed that the optical density (OD) of murine liver KCs treated with LPS for 6 h under high glucose conditions increased significantly, but the OD values decreased significantly in the HG and LPS-HG groups compared with those of the CON and LPS-CON groups ($P < 0.05$). Flow cytometry revealed that high glucose arrested the cell cycle in G0/G1 phase; the percentage of G0/G1 phase cells decreased and that of S + G2/M phase cells increased significantly ($P < 0.01$) after KCs were treated with LPS for 6. The Luminex xMAP assay showed that the levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 increased significantly after murine liver KCs were treated with LPS for 6 h under high glucose conditions, and the changes in TNF-α and IL-1β were more obvious. TEM revealed obvious ultrastructural alterations of KCs treated with LPS for 6 h under high glucose conditions. A large number of autophagosomes were observed in the LPS-HG group, and only few were noted in the HG group. Only vacuolar degenerations were visible in the CON and LPS-CON groups.

CONCLUSION

LPS can activate and enhance the proliferation and secretion of murine liver Kupffer cells under high glucose conditions. Both LPS and hyperglycemia can induce ultrastructural alterations of KCs including autophagy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High glucose conditions; Lipopolysaccharide; Kupffer cells; Proliferation; Secretion; Ultrastructure

Yan HF, Sun HW, Wang P, Zhang SL, Yang JW, Xu BX, Zhou JL, Li CL, Cui Y. Effect of lipopolysaccharide on proliferation, secretion and ultrastructure of murine liver Kupffer cells under high glucose conditions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 412-419 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/412.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.412

摘要

目的

探讨脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)对高糖环境下肝脏枯否细胞(Kupffer cells, KCs)增殖和分泌功能及超微结构的影响.

方法

将小鼠原代KCs培养扩增后随机分为4组: 高糖组[(high glucose, HG), 25.0 mmol/L D-葡萄糖], 正常对照组[(normal control, CON), 11.1 mmol/L D-葡萄糖], LPS+高糖组[(LPS+high glucose, LPS-HG), 25.0 mmol/L D-葡萄糖], LPS+正常对照组[(LPS normal+control, LPS-CON), 11.1 mmol/L D-葡萄糖]. 培养24 h后, LPS-HG和LPS-CON组分别加入等量LPS, 继续培养6 h后, 四甲基偶氮唑盐比色法测定细胞增殖, 流式细胞仪检测细胞周期, Luminex xMAP技术检测细胞上清液中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-1β、IL-6水平, 透射电镜观察KCs细胞超微结构.

结果

MTT比色法测定结果显示, KCs经LPS干预6 h后吸光度(absorbance, OD)测值显著升高, HG和LPS-HG组的OD测值明显低于相对照的CON组和LPS-CON组($P<0.05$). 流式细胞仪技术检测结果显示, KCs经LPS干预6 h后G0/G1期细胞分布明显下降, S期+G2/M期细胞分布明显升高($P<0.01$). HG和LPS-HG组的G0/G1期细胞分布显著高于相对照的CON和LPS-CON组, HG和LPS-HG组的S期+G2/M期细胞分布显著低于相对照的CON和LPS-CON组($P<0.01$); Luminex xMAP技术结果显示, KCs经LPS干预6 h后TNF-α、IL-1β、IL-6水明显升高, TNF-α和IL-1β的变化更为显著. 电镜观察KCs结果显示, HG组可见自噬体形成, CON组个别细胞胞质内仅见少量空泡; LPS-HG组可见大量空泡及自噬体形成, LPS-CON组可见空泡形成而未见自噬体.

结论

LPS能激活并强化高糖环境中肝脏KCs的增殖和分泌功能, 高糖环境和LPS均可引发肝

研发前沿

KCs为定居于肝内的巨噬细胞, 具有吞噬、分泌、免疫调节与监视等作用, 是肝脏炎症反应各信号通路上的重要交汇点, 在肝脏及机体其他部位感染过程中发挥重要作用. 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)由革兰氏阴性菌死亡后菌体细胞壁裂解所释放, 循环中的LPS可广泛激活TLR4等通路而引发机体非特异性炎症反应. 研究LPS对高糖环境下KCs增殖和分泌及超微结构的影响, 对进一步探讨DM患者易患PLA及其他感染性疾病的内在机制有重要意义.

相关报道
病理状态下细菌细胞壁裂解产生的LPS可进入肝脏激活KCs, 从而释放或产生大量氧自由基和炎症因子, 引起肝脏病理性损伤. 高糖环境下KCs活性受到抑制, 增殖及分泌功能下降. LPS对高糖环境中KCs的吞噬和分泌功能及超微结构影响尚未见研究报道.

肝脏KCs自噬等超微结构改变.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高糖环境; 脂多糖; 枯否细胞; 细胞增殖; 分泌功能; 超微结构

核心提要: 本研究发现, 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)能激活并强化高糖环境中肝脏枯否细胞(Kupffer cells, KCs)的增殖和分泌功能, 高糖环境和LPS均可引发肝脏KCs自噬等超微结构改变.

闫洪锋, 孙宏伟, 王平, 张诗琳, 杨建武, 徐冰心, 周金莲, 李成林, 崔彦. 脂多糖对高糖环境下肝脏Kupffer细胞增殖和分泌及超微结构的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 412-419
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/412.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.412

0 引言

肝脏枯否细胞(Kupffer cells, KCs)为定居于肝内的巨噬细胞, 他是体内最大的固有巨噬细胞群, 具有吞噬、分泌、免疫调节与监视等作用, 是肝脏炎症反应各条信号通路上的重要交汇点, 在肝脏及机体其他部位感染机制中发挥重要作用[1-3]. 由于糖尿病(Diabetes mellitus, DM)患者免疫功能低下、高糖环境利于细菌生长等因素, DM患者容易合并各种感染性疾病[4,5]. 近年来研究[6-8]发现, DM患者罹患肝脏感染的比例亦明显高于非DM人群, DM已成为引发肝脓肿(pyogenic liver abscess, PLA)的重要危险因素之一. 然而, 上述病理演变过程中KCs功能状态和DM患者罹患PLA的机制尚不明确. 本研究进行KCs体外培养, 研究脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)对高糖环境下KCs增殖和分泌及超微结构的影响, 进一步探讨DM患者易患PLA及其他感染性疾病的内在机制.

1 材料和方法

1.1 材料 BALB/C鼠源肝KCs(吉尼欧生物科技有限公司), RPMI 1640培养基(Gibco BRL Co.Ltd., United States), RPMI 1640无糖培养基(Gibco BRL Co.Ltd., United States), Mouse TNF-alpha Simplex试剂盒(eBioscience co. Ltd., United States), Mouse白介素(interleukin, IL)-1β Simplex试剂盒(eBioscience co. Ltd., United States), Mouse IL-6 Simplex(eBioscience co. Ltd., United States), FACS Calibur型流式细胞仪(BD, United States), 全自动酶标仪(Bio-Rad Laboratories Ltd., United States), LPS(Sigma Industrial Co. Ltd., United States).

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 参照文献报道[9-11], 将KCs随机分为4组, 分别为高糖组[(high glucose, HG), 25.0 mmol/L D-葡萄糖], 正常对照组[(normal control, CON), 11.1 mmol/L D-葡萄糖], LPS+高糖组[(LPS+high glucose, LPS-HG), 25.0 mmol/L D-葡萄糖], LPS+正常对照组[(LPS normal+control, LPS-CON), 11.1 mmol/L D-葡萄糖].

1.2.2 MTT比色法测定KCs细胞增殖: 将分组细胞接种于96孔板, 每孔接种2000个细胞, 加入含不同浓度葡萄糖的RPMI 1640培养基分别培养24 h. LPS-CON和CON组葡萄糖浓度为普通RPMI 1640培养基的葡萄糖浓度. HG和CON组使用原培养基换液; LPS-HG和LPS-CON组使用LPS含量为1 μg/mL培养基换液. 按分组加入LPS及对照液后继续培养6 h. 每孔加入20 μL MTT溶液(5 mg/mL, 即0.5%MTT), 37 ℃避光孵育4 h后小心吸去孔内培养液. 每孔加入150 μL二甲基亚砜, 置摇床上低速振荡10 min, 使结晶物充分溶解. 在全自动酶标仪吸光度(absorbance, OD)490 nm处测量各孔的吸光值, 同时设置调零孔、对照孔.

1.2.3 流式细胞仪技术检测KCs周期: 将分组细胞接种于6孔板, 每孔接种5×10^4个细胞, 加入含不同浓度葡萄糖的RPMI 1640培养基培养24 h后, HG和CON组使用原培养基换液; LPS-HG和LPS-CON组使用LPS含量为1 μg/mL的培养基换液. 按分组加入LPS及对照液后继续培养6 h. 采用胰蛋白酶消化法使贴壁细胞脱落, 收集细胞. 将收集好的细胞每个标本取1×10^6个, 加300 μL不含血清的培养基重悬, 然后缓慢加入700 μL预冷无水乙醇, 置于-20 ℃冰箱内固定48 h以上, 1200 r/min离心5 min, 弃去上清液; 加入2 mL预冷的磷酸盐缓冲溶液, 洗涤细胞1次, 再次离心沉淀细胞, 小心吸除上清液, 重复此操作1次. 加RNA酶溶液(100 μg/mL, stock solution)100 μL, 37 ℃培养箱内孵育30 min, 然后冰浴终止酶作用, 加PI(50 μg/mL, stock solution)300 μL, 4 ℃避光染色30 min, FACS Calibur流式细胞仪检测细胞周期, ModFit软件分析细胞周期的分布.

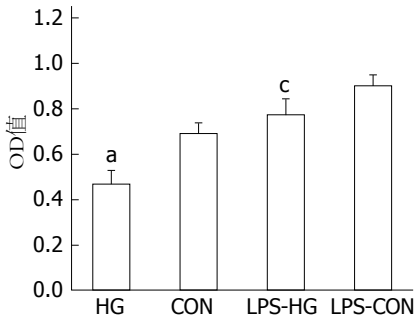


图 1　实验各组鼠源肝KCs细胞OD值. [a]P<0.05 *vs* CON; [c]P<0.05 *vs* LPS-CON. KCs: 枯否细胞; OD: 吸光度; HG: 高糖组; CON: 正常对照组; LPS-HG: 脂多糖+高糖组; LPS-CON: 脂多糖+正常对照组.

表 1　实验各组小鼠肝KCs同一时相细胞周期变化 (%)

分组	G0/G1期	S+G2/M期
HG	71.783 ± 1.985[b]	28.217 ± 1.985[b]
CON	60.737 ± 1.275	39.263 ± 1.275
LPS-HG	60.327 ± 1.512[df]	39.673 ± 1.512[df]
LPS-CON	48.723 ± 1.445	51.277 ± 1.445

[b]P<0.01 *vs* CON; [d]P<0.01 *vs* LPS-CON; [f]P<0.01 *vs* HG. KCs: 枯否细胞; HG: 高糖组; CON: 正常对照组; LPS-HG: 脂多糖+高糖组; LPS-CON: 脂多糖+正常对照组.

1.2.4 Luminex xMAP技术检测KCs细胞因子TNF-α、IL-1β、IL-6水平: 将分组细胞接种于96孔板, 每孔接种2000个细胞, 加入含不同浓度葡萄糖1640培养基培养24 h. LPS-CON组、LPS-HG组使用LPS含量为1 μg/mL的培养基换液. 按分组加入LPS及对照液后继续培养6 h, 收集细胞上清. 将收集好的细胞上清液10000 r/min高速冷冻离心20 min, 弃去沉淀. 在96孔超滤板上标记标准浓度和待测样本, 每孔加200 μL缓冲液, 振荡15 min. 对照标准孔每孔加25 μL标准蛋白, 待测孔内每孔加25 μL上清液和25 μL球形基质, 室温震荡孵育60 min, 洗涤. 每孔加25 μL标记好的3种细胞因子的探针分子, 室温震荡孵育30 min, 每孔加25 μL链霉亲和素-藻红蛋白, 孵育30 min, 洗涤, 每孔加150 μL鞘液, 震荡5 min, 运行Luminex操作系统.

1.2.5 电子显微镜观察KCs细胞超微结构: 将分组细胞接种于6孔板, 加入含不同浓度葡萄糖1640培养基培养24 h后, LPS-CON组、LPS-HG组使用LPS含量为1 μg/mL的培养基换液. 按分组加入LPS及对照液后继续培养6 h, 收集细胞加入4%戊二醛固定液固定48 h送检.

统计学处理 采用CHISS(2010)统计软件进行数据分析, 数据用mean±SD表示, 多个样本的比较采用方差分析, 组间两两比较采用SNK法, 以$\alpha = 0.05$为检验水准.

2 结果

2.1 MTT比色法测定细胞增殖 实验各组KCs细胞培养24 h, 并经LPS干预及对照培养6 h后, HG组OD测值明显低于CON组(P<0.05); LPS-HG组OD测值明显低于LPS-CON组(P<0.05); 实验结果同时显示, LPS-HG组和LPS-CON组的OD测值分别明显高于HG组和CON组(图1).

2.2 流式细胞仪技术检测KCs细胞周期 结果显示, 实验各组KCs细胞培养24 h, 并经LPS干预及对照培养6 h后, HG组的G0/G1期细胞分布明显高于CON组, HG组的S期+G2/M期细胞分布明显低于CON组; LPS-HG组的G0/G1期细胞分布明显高于LPS-CON组, LPS-HG组的S期+G2/M期细胞分布明显低于LPS-CON组; LPS-HG组的G0/G1期细胞分布明显低于HG组, LPS-HG组的S期+G2/M期细胞分布明显高于HG组, 各组间差异显著(P<0.01, 图2, 表1).

2.3 Luminex xMAP技术检测TNF-α、IL-1β、IL-6水平 实验各组KCs细胞培养24 h, 并经LPS干预及对照培养6 h后, HG组的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)水平明显低于CON组(P<0.05), LPS-HG组的TNF-α水平明显高于LPS-CON组(P<0.05); HG组的IL-1β水平明显低于CON组(P<0.05), LPS-HG组的IL-1β水平显著高于LPS-CON组(P<0.01); HG组的IL-6水平显著低于CON组(P<0.01), LPS-HG组的IL-1β水平亦明显低于LPS-CON组(P<0.05). 添加LPS两组的TNF-α、IL-1β、IL-6水平均较未添加LPS两组的TNF-α、IL-1β、IL-6水平显著增高(图3).

2.4 电子显微镜观察KCs细胞超微结构 HG组可见自噬体形成, 个别细胞胞质内见少量空泡; CON组个别细胞胞质内见少量空泡, 未见明显自噬体; LPS-HG组可见大量空泡及自噬体形成, LPS-CON组可见大量空泡形成, 未见明显自噬体(图4).

3 讨论

正常生理条件下, 肝脏KCs的吞噬、分泌以及其他各种功能是一种有益的防御反应[12-15], 然

创新盘点

肝脏一旦遭受到组织损伤或感染等情况时, KCs首先被激活, 白介素(interleukin, IL)-1β和IL-6与肿瘤坏死因子-α等共同被刺激释放进而协同作用发挥效应. KCs在高糖环境中受到内环境异常的不利影响基础上, 一旦进一步受到LPS的作用, 多种细胞因子的双刃剑样作用表现更为明显和更具危害性. 据此分析, DM患者容易继发难治性PLA有其一定的病理生理基础.

应用要点

本文探讨LPS对高糖环境下肝脏KCs细胞增殖和分泌及超微结构的影响, 为进一步认识DM合并PLA的病理过程和机制及临床防治提供理论依据.

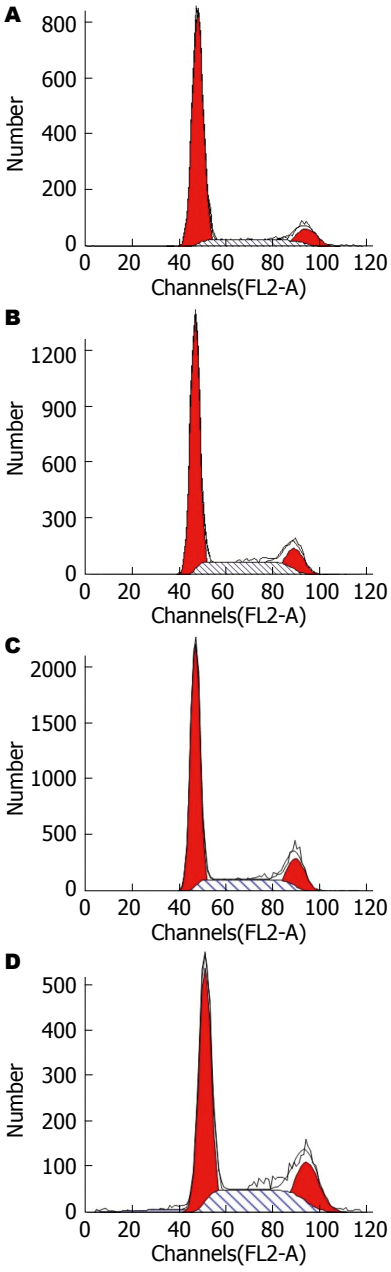


图 2 实验各组小鼠肝KCs细胞周期分布. A: 高糖组; B: 正常对照组; C: 脂多糖+高糖组; D: 脂多糖+正常对照组. KCs: 枯否细胞.

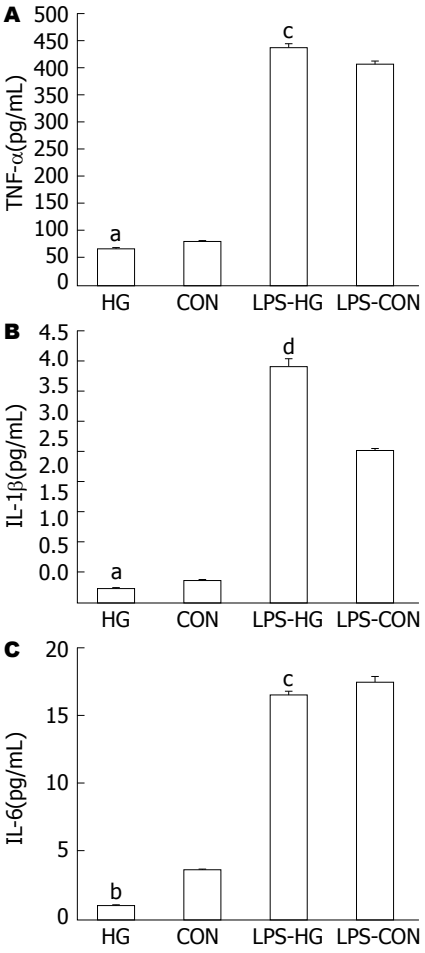


图 3 实验各组肝KCs培养24 h后TNF-α(A)、IL-1β(B)、IL-6(C)水平变化(pg/mL). [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* CON; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* LPS-CON; KCs: 枯否细胞; HG: 高糖组; CON: 正常对照组; LPS-HG: 脂多糖+高糖组; LPS-CON: 脂多糖+正常对照组.

而在各种病理环境中, 大量有毒物质经胆管或门静脉等途径入肝, 最先激活肝窦周围的KCs, 进而产生大量的氧自由基和各种细胞因子, 这种异常的炎性反应不仅不能改善病情, 还反过来加重了肝脏的病理变化[1-3,16]. Hewett等[17]早在1993年研究证实, 病理状态下细菌细胞壁裂解产生的LPS可激活KCs, 使其分泌功能亢进, 从而释放或产生大量氧自由基、TNF-α等一系列炎性介质, 引起肝脏病理性损伤. Xu等[18]进一步研究证实, LPS经过TLR4信号途径激活KCs, 激活后的KCs分泌肿瘤坏死因子、白介素等炎症因子的能力增强.

LPS由革兰氏阴性菌死亡后菌体细胞壁裂解所释放. LPS位于细菌细胞壁的最外一层、覆盖在细胞壁的黏肽上. 各种细菌的LPS的生物活性基本相同, 耐热稳定, 抗原性弱, 不良反应作用不一, 可引起人体发热、微循环障碍、休克等. 循环中的LPS可广泛激活TLR4, 进入细胞核内与DNA结合, 启动干扰素、炎症因子如TNF-α、IL-1β、IL-6等的表达, 引起机体非特异性炎症反应[19,20].

随着DM的广泛流行和DM患者PLA发病率的上升, 高糖环境对肝脏KCs造成的影响以及这种影响对DM的进程乃至PLA的形成机制亟待阐明. 本课题组前期研究发现, 高糖环境下KCs活性受到明显抑制, 增殖及分泌功能明显下降[21]. 分析认为, 高糖环境中KCs细胞活性下降可能是DM患者免疫力低下和易患PLA的

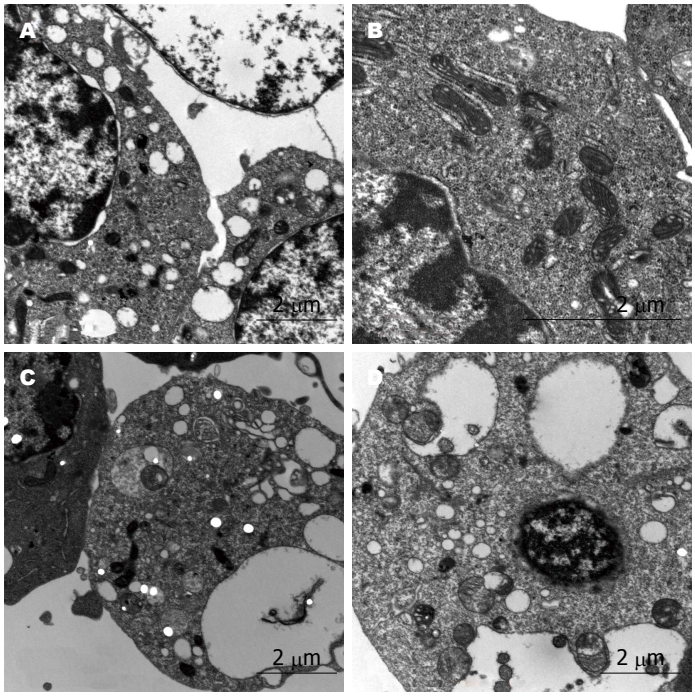


图 4　电镜下4组小鼠肝KCs超微结构. A: HG; B: CON; C: LPS−HG; D: LPS−CON. A、C、D放大倍数: 10 kx; B放大倍数: 20 kx. KCs: 枯否细胞; HG: 高糖组; CON: 正常对照组; LPS−HG: 脂多糖+高糖组; LPS−CON: 脂多糖+正常对照组.

同行评价

本文选题密切结合临床, 学术思想先进, 实验设计合理, 方法得当, 结论可信; 对认识DM患者易发生PLA的机制有重要临床价值.

重要因素之一.

在前期研究的基础上, 本实验应用LPS对高糖环境中的鼠肝KCs进行干预. 研究发现, LPS能激活并强化高糖环境中肝脏KCs的增殖和分泌功能. 结果显示, 鼠肝KCs在高糖环境中细胞活性受抑制的情况下, LPS作用6 h即明显提升KCs的OD值, 并使G0/G1期细胞比例下降, S期+G2/M期细胞比例上升; 同时, TNF-α、IL-1β和IL-6水平明显升高. 上述研究结果与文献报道[22-24]相类似. Yee等[22]和Wei等[23]研究认为KCs的活化是引起肝损害的关键, 其在PLA发病转归过程中清除病原体的同时引发炎症级联反应, 超出肝组织承受能力的炎症反应即导致组织器官损伤. Yang等[24]研究发现, LPS/D-氨基半乳糖诱导的急性肝损伤小鼠KCs跨膜型肿瘤坏死因子-α(transmembrane form tumor necrosis factor alpha, tmTNF-α)水平显著升高, 与血清转氨酶活性呈正相关, tmTNF-α在促/抗炎因子失衡、加剧细胞凋亡、炎症应激和损伤以及细胞外基质生成等病理过程中发挥重要作用. 结合文献分析认为, 肝脏一旦遭受到组织损伤或感染等情况时, KCs首先被激活, IL-1β和IL-6与TNF-α等共同被刺激释放进而协同作用发挥效应. KCs在高糖环境中受到内环境异常的不利影响基础上, 一旦进一步受到LPS的作用, TNF-α、IL-1β和IL-6等细胞因子的双刃剑样作用将更为明显和更具危害性. 从这个角度分析, DM患者容易继发难治性PLA有其一定的病理生理基础.

本研究还发现, LPS对高糖环境中的鼠肝KCs进行干预, 6 h作用即明显加重KCs细胞超微结构改变, 出现大量空泡及自噬体形成. 现已明确, 自噬是细胞对于环境变化和维持自身稳定的快速有效反应, 是细胞从产生到死亡整个生理或病理过程中的重要调控机制, 是维持细胞自身代谢平衡及环境稳定的重要代谢途径[25]. Rautou等[26]的研究结果显示, 急性肝损伤时自噬在某种程度上发挥保护作用, 但异常自噬会导致细胞死亡. Chien等[27]研究发现, 在实验大鼠脓毒血症早期, 肝脏KCs及肝细胞即发生明显的自噬现象, 自噬能力可随病情进展而下降, 预示肝脏功能衰退. 显然, 高糖环境和LPS均为可引发肝脏KCs自噬的不良因素.

尽管高糖环境和LPS对KCs的影响作用迥然有别, 然而综合作用必然导致KCs功能紊乱和超微结构改变. 分析认为, 在DM患者肠道菌群失调的基础上, 肠源性LPS持续通过门静脉入肝作用并活化KCs, 导致促/抗炎因子失衡, 引发细胞自噬, 直接和间接引起病理性肝损害, 这可能是DM患者罹患PLA的重要病理基础之

一. 对LPS与KCs之间的复杂关系以及如何调控KCs的功能状态, 国内外学者从不同角度入手展开了相关研究[28-30], 尚需进一步探讨.

4 参考文献

1 Sato K, Hall C, Glaser S, Francis H, Meng F, Alpini G. Pathogenesis of Kupffer Cells in Cholestatic Liver Injury. *Am J Pathol* 2016; 186: 2238-2247 [PMID: 27452297 DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.06.003]

2 Wu HW, Yun KM, Han DW, Xu RL, Zhao YC. Effects of glycine on phagocytosis and secretion by Kupffer cells in vitro. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2576-2581 [PMID: 22654457 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2576]

3 孙宏伟, 李成林, 王平, 崔彦. 肝脏枯否细胞研究进展. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 351-353

4 Mohamed J, Nazratun Nafizah AH, Zariyantey AH, Budin SB. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2016; 16: e132-e141 [PMID: 27226903 DOI: 10.18295/squmj.2016.16.02.002]

5 孙宏伟, 李成林, 崔彦. 糖尿病肝损害研究进展. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 393-395

6 Jha AK, Das A, Chowdhury F, Biswas MR, Prasad SK, Chattopadhyay S. Clinicopathological study and management of liver abscess in a tertiary care center. *J Nat Sci Biol Med* 2015; 6: 71-75 [PMID: 25810638 DOI: 10.4103/0976-9668.149091]

7 Liu L, Chen W, Lu X, Zhang K, Zhu C. Pyogenic Liver Abscess: A Retrospective Study of 105 Cases in an Emergency Department from East China. *J Emerg Med* 2016 Oct 17. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27765437 DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.09.026]

8 纪安来, 孙宏伟, 李成林, 王平, 周立艳, 段育忠, 吉敏, 周金莲, 崔彦. 糖尿病合并细菌性肝脓肿的临床及病理学特点. 解放军医学杂志 2012; 37: 884-888

9 Yang RH, Lin J, Hou XH, Cao R, Yu F, Liu HQ, Ji AL, Xu XN, Zhang L, Wang F. Effect of docosahexaenoic acid on hippocampal neurons in high-glucose condition: involvement of PI3K/AKT/nuclear factor-κB-mediated inflammatory pathways. *Neuroscience* 2014; 274: 218-228 [PMID: 24881575 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.042]

10 Madhyastha R, Madhyastha H, Pengjam Y, Nakajima Y, Omura S, Maruyama M. NFkappaB activation is essential for miR-21 induction by TGFβ1 in high glucose conditions. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 451: 615-621 [PMID: 25130469 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.035]

11 叶长根, 梁冬雨, 赵亮, 于芳苹, 孙水林, 张吉翔, 刘亮明. 大鼠枯否细胞的分离、鉴定以及LPS刺激诱导TNF-α的表达. 世界华人消化杂志 2013; 21: 307-312

12 Guerville M, Boudry G. Gastrointestinal and hepatic mechanisms limiting entry and dissemination of lipopolysaccharide into the systemic circulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311: G1-G15 [PMID: 27151941 DOI: 10.1152/ajpgi.00098.2016]

13 Hutchins NA, Chung CS, Borgerding JN, Ayala CA, Ayala A. Kupffer cells protect liver sinusoidal endothelial cells from Fas-dependent apoptosis in sepsis by down-regulating gp130. *Am J Pathol* 2013; 182: 742-754 [PMID: 23306157 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.11.023]

14 Stauffer JK, Scarzello AJ, Jiang Q, Wiltrout RH. Chronic inflammation, immune escape, and oncogenesis in the liver: a unique neighborhood for novel intersections. *Hepatology* 2012; 56: 1567-1574 [PMID: 22378061 DOI: 10.1002/hep.25674]

15 Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010; 32: 593-604 [PMID: 20510870 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007]

16 Tsutsui H, Nishiguchi S. Importance of Kupffer cells in the development of acute liver injuries in mice. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 7711-7730 [PMID: 24802875 DOI: 10.3390/ijms15057711]

17 Hewett JA, Roth RA. Hepatic and extrahepatic pathobiology of bacterial lipopolysaccharides. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 382-411 [PMID: 8127918]

18 Xu FL, You HB, Li XH, Chen XF, Liu ZJ, Gong JP. Glycine attenuates endotoxin-induced liver injury by downregulating TLR4 signaling in Kupffer cells. *Am J Surg* 2008; 196: 139-148 [PMID: 18565339 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.09.045]

19 Peri F, Piazza M, Calabrese V, Damore G, Cighetti R. Exploring the LPS/TLR4 signal pathway with small molecules. *Biochem Soc Trans* 2010; 38: 1390-1395 [PMID: 20863319 DOI: 10.1042/BST0381390]

20 Ramana KV, Willis MS, White MD, Horton JW, DiMaio JM, Srivastava D, Bhatnagar A, Srivastava SK. Endotoxin-induced cardiomyopathy and systemic inflammation in mice is prevented by aldose reductase inhibition. *Circulation* 2006; 114: 1838-1846 [PMID: 17030682 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630830]

21 闫洪锋, 周金莲, 王平, 徐冰心, 田西朋, 李晓鸥, 孙宏伟, 司少艳, 崔彦. 高糖环境影响小鼠肝脏Kupffer细胞增殖及分泌功能. 解放军医药杂志 2016; 28: 1-4

22 Yee SB, Ganey PE, Roth RA. The role of Kupffer cells and TNF-alpha in monocrotaline and bacterial lipopolysaccharide-induced liver injury. *Toxicol Sci* 2003; 71: 124-132 [PMID: 12520082 DOI: 10.1093/toxsci/71.1.124]

23 Wei SD, Li JZ, Liu ZJ, Chen Q, Chen Y, Chen M, Gong JP. Dexamethasone attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury by downregulating glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor ligand in Kupffer cells. *Hepatol Res* 2011; 41: 989-999 [PMID: 21951872 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00852.x]

24 Yang P, Zhou W, Li C, Zhang M, Jiang Y, Jiang R, Ba H, Li C, Wang J, Yin B, Gong F, Li Z. Kupffer-cell-expressed transmembrane TNF-α is a major contributor to lipopolysaccharide and D-galactosamine-induced liver injury. *Cell Tissue Res* 2016; 363: 371-383 [PMID: 26267221 DOI: 10.1007/s00441-015-2252-2]

25 朱朋飞, 秦建民. 细胞自噬在肝细胞癌侵袭转移中的作用及生物学意义. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2029-2035

26 Rautou PE, Mansouri A, Lebrec D, Durand F, Valla D, Moreau R. Autophagy in liver diseases. *J Hepatol* 2010; 53: 1123-1134 [PMID: 20810185 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.006].]

27 Chien WS, Chen YH, Chiang PC, Hsiao HW,

Chuang SM, Lue SI, Hsu C. Suppression of autophagy in rat liver at late stage of polymicrobial sepsis. *Shock* 2011; 35: 506-511 [PMID: 21263383 DOI: 10.1097/SHK.0b013e31820b2f05]
28 张耘, 魏思东, 龚建平. 牛磺酸通过抑制Kupffer细胞保护内毒素诱导的肝损伤. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2756-2760
29 陈先锋, 李旭宏, 游海波, 刘海忠, 刘作金, 龚建平. SOCS-1在内毒素血症及耐受小鼠肝组织中的表达变化及意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1747-1755
30 Wang Z, Lv H, Song S, Shen X, Yang L, Yu W. Emulsified isoflurane preconditioning protects isolated rat Kupffer cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury. *Int J Med Sci* 2013; 10: 286-291 [PMID: 23372435 DOI: 10.7150/ijms.5343]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 420-425

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.420

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

基础研究 BASIC RESEARCH

非O1非O139群霍乱弧菌致肝硬化肝腹水患者感染败血症

冉宝才, 刘晶波, 胡仁静, 胡锡池

背景资料

非O1非O139群霍乱弧菌所产生的荚膜可能阻断血清的杀菌活性, 常引起伤口感染和菌血症, 首先出现肝脏疾病是非O1非O139群霍乱弧菌主要危险信号和预测指标. 虽然非O1非O139群霍乱弧菌是一些自限性的致病菌, 但是所引起的败血症的致死率很高, 应及时鉴定和针对性治疗.

冉宝才, 刘晶波, 胡仁静, 胡锡池, 南京医科大学附属无锡市第二人民医院检验科 江苏省无锡市 214002

冉宝才, 主管技师, 主要从事感染免疫微生物学.

作者贡献分布: 此课题由冉宝才与刘晶波设计; 胡仁静与胡锡池负责实验指导与协助完成; 本文由冉宝才撰写; 胡仁静审稿.

通讯作者: 刘晶波, 主治医师, 214002, 江苏省无锡市梁溪区中山路68号, 南京医科大学附属无锡市第二人民医院检验科. liujingbo333@126.com
电话: 0510-68562430

收稿日期: 2016-11-14
修回日期: 2016-12-22
接受日期: 2016-12-26
在线出版日期: 2017-02-18

Non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* septicemia in patients with liver cirrhosis and ascites

Bao-Cai Ran, Jing-Bo Liu, Ren-Jing Hu, Xi-Chi Hu

Bao-Cai Ran, Jing-Bo Liu, Ren-Jing Hu, Xi-Chi Hu, Department of Laboratory Medicine, the Second People's Hospital of Wuxi Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jing-Bo Liu, Attending Physician, Department of Laboratory Medicine, the Second People's Hospital of Wuxi Affiliated to Nanjing Medical University, 68 Zhongshan Road, Liangxi District, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China. liujingbo333@126.com

Received: 2016-11-14
Revised: 2016-12-22
Accepted: 2016-12-26
Published online: 2017-02-18

Abstract

AIM

To conduct laboratory identification and drug sensitivity testing of suspected *Vibrio cholerae* isolated from a patient with liver cirrhosis and ascites.

METHODS

By reviewing the patient's clinical symptoms, primary disease, laboratory results, treatment, and prognosis, the bacteria were identified using the Vitek 2 Compact automatic microbial analysis system, manual micro-tube biochemical reaction, and polymerase chain reaction. Drug susceptibility was determined by the K-B paper method, and serum virulence was determined by the slide agglutination method.

RESULTS

After a series of tests, the bacteria were identified as *Vibrio cholerae* non-O1 non-O139. Drug sensitivity testing showed that the bacteria were sensitive to many antibiotics such as ampicillin, piperacillin, ceftazidime, cefoperazone, shubatan, ceftriaxone, cefepime, imipenem, amikacin, aztreonam,levofloxacin, gatifloxacin, and compound sulfamethoxazole.

CONCLUSION

The bacteria isolated from the patient with liver cirrhosis and ascites were identified as non-O1 non-O139 *Vibrio cholerae*, which does not produce cholera toxin and is sensitive to common antibiotics.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Vibrio cholerae* non-O1 non-O139; Liver cirrhosis; Blood culture; Septicemia

Ran BC, Liu JB, Hu RJ, Hu XC. Non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* septicemia in patients with liver cirrhosis

同行评议者

孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科

and ascites. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 420-425 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/420.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.420

摘要

目的

对从肝硬化肝腹水患者血液中感染的疑似霍乱弧菌进行实验室鉴定及药物敏感性试验.

方法

调查回顾患者的临床症状、原发病、实验室检查结果、治疗和预后; 用梅里埃Vitek 2 Compact全自动细菌鉴定分析系统、手工微量管生化反应及聚合酶链式反应法鉴定细菌, 采用K-B药敏纸片法进行药物敏感性测定, 血清毒力鉴别用玻片凝集法确定.

结果

经过系列试验鉴定为非O1非O139群霍乱弧菌, 药物敏感性试验显示该菌对氨苄青霉素、哌拉西林、头孢他啶、头孢哌酮、舒巴坦、头孢曲松、头孢吡肟、亚胺培南、阿米卡星、氨曲南、左氧氟沙星、加替沙星、复方新诺明均敏感.

结论

细菌为不产霍乱毒素的非O1非O139群霍乱弧菌, 并对常用抗生素均敏感.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非O1非O139群霍乱弧菌; 肝硬化; 血培养; 败血症

核心提要: 通过进行分子生物学和表型特征的分析方法, 从肝硬化患者血液培养中分离出一株非O1非0139群霍乱弧菌. 国内外相关报道较少, 应引起重视.

冉宝才, 刘晶波, 胡仁静, 胡锡池. 非O1非O139群霍乱弧菌致肝硬化肝腹水患者感染败血症. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 420-425 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/420.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.420

0 引言

霍乱弧菌为革兰阴性杆菌, 属于弧菌属, 具有耐热的O抗原与不耐热的H抗原. 根据O抗原的不同, 分为200多个血清群, 其中O1群、O139群致病性与传染性均较强, 可引起甲类烈性传染病, 在历史上曾多次引起世界范围内大传播. 其他血清群统一归为非O1非O139群[1-4], 其致病性与传染性有限, 在临床最常见的感染形式为胃肠炎, 其次为败血症[5-7]. 南京医科大学附属无锡市第二人民医院2016-09-05从一肝硬化肝腹水患者血液培养中分离出一株霍乱弧菌疑似菌株. 通过对其进行分子生物学和表型特征的分析检测, 最后被确定为非O1非0139群霍乱弧菌. 目前国外已有较多关于从血液中分离出非O1非O139群霍乱弧菌的报道[8-15], 但国内肝硬化肝腹水患者血液中检出该菌的报道较少, 应引起重视, 故予以报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 患者资料: 患者, 男, 59岁. 因“乏力、纳差、腹胀二十余年, 加重1 wk”入院. 患者为中老年男性, 有乙肝引起的肝硬化病史二十余年, 有食管静脉曲张破裂出血病史, 有高血压病史. 长期服用呋塞米利尿治疗. 1 wk前食用小龙虾后出现发热, 自测体温39 ℃, 大便次数增多, 每天2-3次, 黄色稀便, 来南京医科大学附属无锡市第二人民医院就诊. 入院时检查: 体温40.5 ℃, 血压120/90 mmHg, 心率80次/分, 律齐神志清楚, 呼吸平稳, 精神萎靡, 慢性肝病面容, 全身皮肤黏膜无黄染及出血点, 可见肝掌, 无蜘蛛痣. 腹膨隆, 脐部可见一鸡蛋大小突出物, 表面发红, 可见腹壁静脉曲张. 腹软, 肝肋下未及, 脾肋下12指, 腹中线右侧3指, 质地硬, 表面结节状, 全腹叩诊呈鼓音, 肝、肾区无叩击痛. 入院后实验室检查: 血常规: 白细胞9.7×10^9/L, 中性粒细胞74.9%, 血红蛋白84 g/L, 血小板24×10^9/L. 总蛋白: 58.8 g/L, 球蛋白: 30.9 g/L, 白蛋白: 27.9 g/L, 血钾: 2.16 mmol/L. 肾功能及凝血四项均正常. 检查CT结果报告为: (1)肝硬化、脾肿大、门脉高压伴腹腔积液; (2)门静脉血栓; (3)慢性胆囊炎; (4)右侧胸腔积液伴右下肺部分不张; (5)脐疝可能性大. 该患者拟诊断: (1)乙肝后肝硬化失代偿期; (2)腹水; (3)食管静脉曲张; (4)巨脾; (5)高血压病; (6)脐疝伴感染. 给予: 积极保肝、补钾利尿、抗炎、抑酸等措施积极治疗.

1.1.2 流行病学调查资料: 患者发病前未接触过

研发前沿
非O1非O139群霍乱弧菌是较少见的自限性致病菌, 但是所引起的败血症的致死率很高, 故需要引起重视, 及时鉴定.

相关报道
郭桐生等曾报道肝硬化患者血液中检测出非O1非O139型霍乱弧菌, 国内报道较少.

创新盘点

肝硬化患者血液中检测出非O1非O139群霍乱弧菌国内报道较少见, 本文报道了此特殊病例, 并应用荧光PCR法确定了所检出细菌为非O1非O139群霍乱弧菌.

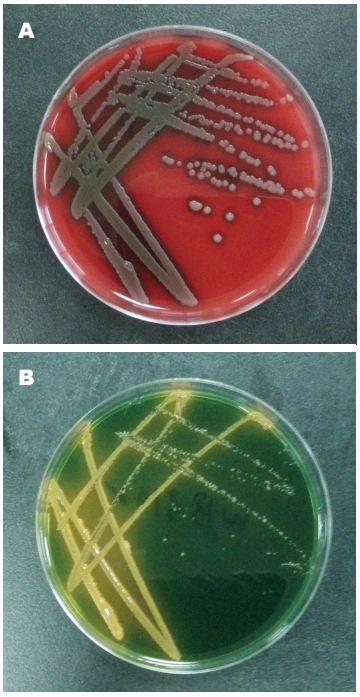


图 1 平皿生长(18 h). A: 普通血; B: TCBS.

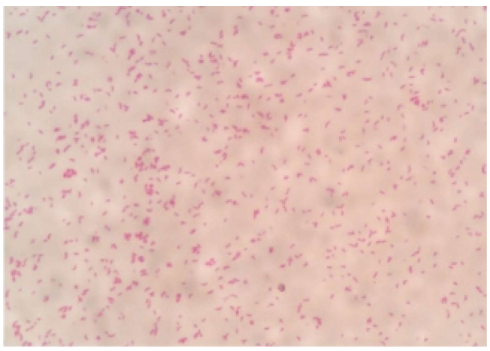


图 2 革兰氏染色.

腹泻患者, 也未接触过河水或海水, 但患者发病1 wk前曾食用小龙虾, 此外每日清晨有食用腌制咸菜的习惯.

1.1.3 鉴定所需材料: O1群、O139 群霍乱弧菌诊断血清由江苏省无锡市疾病预防控制中心提供, 生化鉴定使用法国生物梅里埃公司全自动微生物鉴定仪及革兰氏阴性鉴定卡片, 手工API20NE生化鉴定板条是购自杭州滨和微生物试剂公司; 荧光聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)鉴定使用的是上海之江生物科技股份有限公司的霍乱弧菌核酸测定试剂盒, 检测项目包括霍乱弧菌基因、霍乱弧菌O1和O139群特异性基因、霍乱肠毒素基因(*ctxAB*).

1.1.4 药敏实验材料: 药敏质控菌株为金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、大肠埃希菌标准菌株(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC 27853)由卫生部临床检验中心提供; K-B法药物敏感实验纸片(赛默飞世尔科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 分离细菌鉴别: 患者入院后体温40.5 ℃, 由护士按照单侧双瓶取患者静脉血, 于全自动血培养仪BacT/Alert 120中培养. 仪器9 h后双瓶报警, 取出血培养瓶直接涂片. 转种血平板、TCBS平板, 分别放入35 ℃需氧和35 ℃, 50 mL/L CO_2培养箱中培养18 h. 取培养后的单个菌落进行生化反应鉴定、血清学鉴定及PCR法鉴定细菌.

1.2.2 荧光PCR定量检测: 用荧光PCR法检测霍乱弧菌的特异性DNA核酸片段. 根据试剂盒说明书对标本和对照品的核酸裂解加样处理后, 反应管置于7500 fast real time-PCR仪中扩增, 循环步骤设置为: 37 ℃, 2 min; 94 ℃, 2 min; 93 ℃, 15 s→60 ℃, 60 s, 循环40次.

1.2.3 药敏试验: 根据《全国临床检验操作规程》推荐的K-B纸片扩散法, 进行药物敏感性检测, 判断结果采用2016年版美国临床实验室标准化委员会药物敏感性试验标准执行.

2 结果

2.1 细菌分离和涂片镜检 取出血培养瓶后直接涂片, 革兰染色镜检该菌为革兰氏染色阴性杆菌, 有的呈弧形, 转种血平板、TCBS平板, 分别放入35 ℃需氧和35 ℃, 50 mL/L CO_2培养箱中培养18 h, 两个培养方法菌落形态无显著差异. 培养发现该菌兼性厌氧, 氧气充足的条件下生长更好. 血平板有菌落较大湿圆, β溶血, 延长培养时间有绿色金属光泽菌落生长; TCBS平板上为黄色光滑, 较小整齐菌落生长, 菌落过氧化氢和氧化酶试验均为阳性. 取血平皿上单个菌落配制细菌悬液, 直接镜检观察, 细菌呈鱼群样穿梭运动. 符合霍乱弧菌的形态和特点. 细菌形态如图1和2.

2.2 生化鉴定 从血平皿上取单个菌落配制成0.5麦氏单位细菌悬液, 采用法国梅里埃全自动微生物分析仪全自动微生物鉴定系统, 同时做手工生化试验验证. 结果均为霍乱弧菌, 生物编码7000340027. VITEK鉴定与手工鉴定结果相符. 具体生化结果如表1.

2.3 血清凝集(玻片法) 分离菌株与O1群、

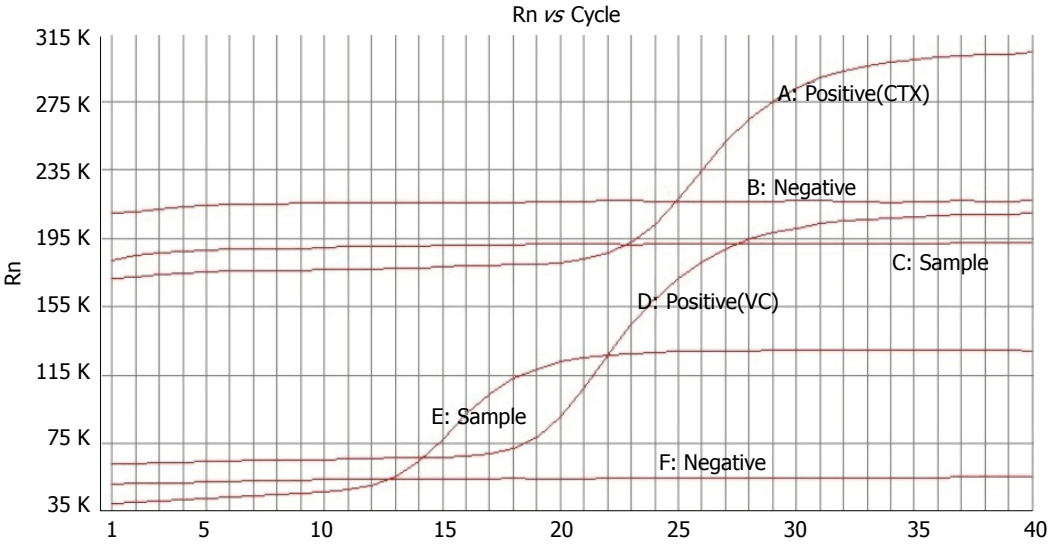


图 3　分离细菌荧光定量–聚合酶链式反应结果. A: Positive(CTX)是霍乱弧菌肠毒素基因特异性基因片段的阳性对照; B: Negative霍乱弧菌肠毒素基因特异性基因片段的阴性对照; C: Sample分离菌株霍乱弧菌肠毒素基因扩增结果; D: Positive(VC)是霍乱弧菌通用基因阳性对照; E: Sample分离菌株霍乱弧菌基因扩增结果; F: Negative阴性对照.

表 1　手工生化反应结果

实验项目	结果
氧化酶	+
吲哚	–
枸橼酸盐尿酶	–
动力	–
精氨酸双水解酶	+
鸟氨酸脱羧酶	–
赖氨酸脱羧酶	+
葡萄糖	+
乳糖	–
麦芽糖	+
甘露醇	+
蔗糖	+
H_2S	–
6.15%NaCl	生长
碱性蛋白胨水	生长

O139群霍乱弧菌诊断血清均不凝集, 同时用生理盐水作对照. 根据血清凝集结果显示为非O1非O139群霍乱弧菌.

2.4 荧光PCR法鉴定 用荧光PCR法检测霍乱弧菌的特异性DNA核酸片段, 根据试剂盒说明书对标本和对照品的核酸裂解加样处理后, 反应管置于7500 fast real time-PCR仪中扩增, 采用PCR结合Taqman技术, 对霍乱弧菌基因的特异性DNA核酸片段进行荧光检测(图3). 结果显示为霍乱弧菌核酸检测阳性, 霍乱弧菌毒力基因核酸检测阴性, 所以确定为非O1非O139群霍乱弧菌.

2.5 药敏结果分析 对各类临床常用抗生素进行药敏试验的结果显示, 氨苄青霉素、哌拉西林、头孢他啶、头孢哌酮、舒巴坦、头孢曲松、头孢吡肟、亚胺培南、阿米卡星、氨曲南、左氧氟沙星、加替沙星、复方新诺明均表现敏感(表2).

2.6 治疗及预后 根据检验科反馈的血培养结果, 选用舒普深、阿米卡星给予治疗. 患者症状逐渐减轻, 病情缓解. 再次采集血培养进行复查, 血培养结果为无细菌生长.

3 讨论

人类在自然情况下是霍乱弧菌的唯一易感者, 主要通过污染的水源或饮食物经口传染. 在一定条件下, 霍乱弧菌进入小肠后, 依靠鞭毛的运动, 穿过黏膜表面的黏液层, 可能藉菌毛作用黏附于肠壁上皮细胞上, 在肠黏膜表面迅速繁殖, 经过短暂的潜伏期后便急骤发病. 该菌不侵入肠上皮细胞和肠腺, 也不侵入血流, 仅在局部繁殖和产生霍乱肠毒素, 此毒素作用于黏膜上皮细胞与肠腺使肠液过度分泌, 从而患者出现上吐下泻, 泻出物呈“米泔水样”并含大量弧菌[1-5].

国内外相关文献显示: 非O1非O139群霍乱弧菌主要引发血流感染而非肠道感染, 其死亡率在24.0%-61.5%之间, 通常在肝癌、肝硬化、血液相关的恶性肿瘤等免疫功能低下患

应用要点
非O1非O139群霍乱弧菌对霍乱弧菌首选抗生素四环素具有耐药性, 但此类弧菌容易引起败血症, 致死率较高. 所以应该及时鉴定, 根据药敏结果进行相关治疗.

名词解释

非O1非O139群霍乱弧菌: 根据霍乱弧菌O抗原的不同, 分为200多个血清群, 其中O1群、O139群致病性与传染性均较强, 可引起甲类烈性传染病, 其他血清群统一归为非O1非O139群.

表 2 药敏结果分析

抗生素	抑菌圈直径
氨苄青霉素	20
哌拉西林	30
头孢他啶	26
头孢哌酮	32
舒巴坦	33
头孢曲松	34
头孢吡肟	32
亚胺培南	25
阿米卡星	20
氨曲南	28
左氧氟沙星	36
加替沙星	34
复方新诺明	30

者中发生[15-20]. 非O1群、非O139群霍乱弧菌多存在于海水或者泥土中, 直接接触或生吃携带该菌的鱼、贝类等海产品容易导致感染. 多数感染者无或轻度症状, 少部分人会引胆道疾病、败血症等, 这与被感染的宿主的抵抗力有极大的关系[21-23].

本例患者免疫功能降低, 患有肝硬化肝腹水和脾功能亢进的基础疾病, 有食管静脉曲张破裂出血病史. 患者血清的杀菌能力和肝脏的过滤功能减退, 肝硬化患者的肠道菌群发生变化, 枯否细胞的机能低下, 动静脉分流的形成等原因, 细菌容易进入血液引起血流感染[24-30]. 由于患者没有肠道感染症状, 患者入院进行血培养的同时未进行粪便培养, 在血培养中分离出霍乱菌株时, 立即通知临床采集粪便做细菌培养. 可能受使用抗生素的影响, 最终未能从粪便中分离出霍乱弧菌菌株. 由于该菌菌落形态和生化反应的结果非常典型, 基本确认为霍乱弧菌无疑, 但是无法确定是否为O1群、O139群. 上交该菌株至无锡市疾病控制中心后, 经霍乱弧菌血清凝集试验确认为非O1非O139群, 并且经分子生物学方法确认霍乱弧菌的非产毒株. 由于非O1非O139群霍乱弧菌并不引起霍乱, 不属于烈性传染病病原体, 该病例不需要上报国家疾病控制中心.

鉴于O1群、O139群霍乱弧菌严重的致病性与传染性, 迫使临床必须具有快速诊断O1群、O139群霍乱弧菌的能力. 因此建议今后可适当配置霍乱弧菌诊断血清, 这可以极大缩短诊断时间. 另外分子生物学方法如real time-PCR技术能够从分子水平对细菌进行种属鉴定、血清型的诊断, 具有准确度高、特异性强等优点, 而且在很大程度上改进了传统生化反应及血清凝集鉴定中存在的局限性. 但是分子生物学的方法对人员和仪器设备要求比较高, 基层医院的开展比较困难. 非O1非O139群霍乱弧菌引起的败血症主要发生在免疫功能低下的患者中(肝功能缺陷者居多), 所以死亡率并不低, 因此能否尽早明确病原菌并给予针对性的抗感染治疗, 对于提高患者的生存质量具有重大意义, 因此我们特将该病例作了较详细的报道, 望能引起业内同行关注.

4 参考文献

1 Stypulkowska-Misiurewicz H, Pancer K, Roszkowiak A. Two unrelated cases of septicaemia due to Vibrio cholerae non-O1, non-O139 in Poland, July and August 2006. *Euro Surveill* 2006; 11: E061130.2 [PMID: 17213560]

2 Abboud CS, Ferreira CE, Barbosa VL, Araújo DA, Zandonadi EC, Pasternak J. Septicemia caused by Vibrio cholerae O1 biotype El Tor, in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 300-301 [PMID: 17625783 DOI: 10.1590/S1413-86702007000200028]

3 Lee YL, Hung PP, Tsai CA, Lin YH, Liu CE, Shi ZY. Clinical characteristics of non-O1/non-O139 Vibrio cholerae isolates and polymerase chain reaction analysis of their virulence factors. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 474-480 [PMID: 18087626]

4 Wiwatworapan W, Insiripong S. Non-O1/non-O139 Vibrio cholerae septicemia with peritonitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008; 39: 1098-1101 [PMID: 19062702]

5 Yang CC, Lee BJ, Yang SS, Lin YH, Lee YL. A case of non-O1 and non-O139 Vibrio cholerae septicemia with endophthalmitis in a cirrhotic patient. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 475-476 [PMID: 19050358]

6 Deris ZZ, Leow VM, Wan Hassan WM, Nik Lah NA, Lee SY, Siti Hawa H, Siti Asma H, Ravichandran M. Non-O1, non-O139 Vibrio cholerae bacteraemia in splenectomised thalassaemic patient from Malaysia. *Trop Biomed* 2009; 26: 320-325 [PMID: 20237446]

7 Patel NM, Wong M, Little E, Ramos AX, Kolli G, Fox KM, Melvin J, Moore A, Manch R. Vibrio cholerae non-O1 infection in cirrhotics: case report and literature review. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 54-56 [PMID: 18811633 DOI: 10.1111/j.1399-3062.2008.00339.x]

8 Petsaris O, Nousbaum JB, Quilici ML, Le Coadou G, Payan C, Abalain ML. Non-O1, non-O139 Vibrio cholerae bacteraemia in a cirrhotic patient. *J Med Microbiol* 2010; 59: 1260-1262 [PMID: 20616193 DOI: 10.1099/jmm.0.021014-0]

9 Feghali R, Adib SM. Two cases of Vibrio cholerae non-O1/non-O139 septicaemia with favourable outcome in Lebanon. *East Mediterr Health J* 2011;

17: 722-724 [PMID: 21977578]
10 Lee JW, Kim TS, Jung JW, Park SB, Lee HJ, Lee DG, Lee JN, Lee SH. [A case of liver abscess and bacteremia caused by Vibrio cholerae non-O1]. *Korean J Gastroenterol* 2011; 58: 350-352 [PMID: 22198234 DOI: 10.4166/kjg.2011.58.6.350]
11 Yang CJ, Wang CS, Lu PL, Chen TC, Chen YH, Huang MS, Lin CC, Hwang JJ. Bullous cellulitis in cirrhotic patients--a rare but life-threatening infection caused by non-O1, non-O139 Vibrio cholerae bacteraemia. *J Med Microbiol* 2011; 60: 861-862 [PMID: 21292862 DOI: 10.1099/jmm.0.024497-0]
12 Zárate MS, Giannico M, Colombrero C, Smayevsky J. [Non-O1, non-O139 Vibrio cholerae bacteremia in a chronic hemodialysis patient]. *Rev Argent Microbiol* 2011; 43: 81-83 [PMID: 21731967 DOI: 10.1590/s0325-75412011000200002]
13 Ferreira N, Yantorno ML, Mileo H, Sorgentini M, Esposto A. [Spontaneous bacterial peritonitis associated with Vibrio cholerae non-O1, non-O139 bacteremia]. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 547-550 [PMID: 23282501 DOI: 10.4067/s0716-10182012000600014]
14 Albuquerque A, Cardoso H, Pinheiro D, Macedo G. Vibrio cholerae non-O1 and non-O139 bacteremia in a non-traveler Portuguese cirrhotic patient: first case report. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 309-310 [PMID: 23164747 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.09.002]
15 George N, Fredrick F, Mohapatra A, Veeraraghavan B, Kakde ST, Valson AT, Basu G. Non-O1, non-O139 Vibrio cholerae sepsis in a patient with nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol* 2013; 23: 378-380 [PMID: 24049279 DOI: 10.4103/0971-4065.116329]
16 王闻卿, 黄卫春, 朱林英, 傅益飞, 孙乔. 1例白血病患者血液中检出非O1非O139群霍乱弧菌. 疾病监测 2013; 28: 772-774
17 朱冬芳, 晏春根, 黄丹文. 非O1非O139型霍乱弧菌致败血症1例. 临床检验杂志 2013; 31: 800
18 邹玖明, 张爱平, 李智山, 杨燕, 赵建忠. 非O1群、非O139群霍乱弧菌致败血症1例报道. 微生物学杂志 2013; 33: 78-80
19 郭桐生, 史云, 曲芬, 崔恩博, 鲍春梅, 毛远丽. 肝硬化患者非O1非O139型霍乱弧菌败血症. 肝脏 2007; 12: 368-370
20 沈梅云, 张晴, 廉靖贤. 无锡市锡山区首次检出1株非O1和非O139型霍乱弧菌的报告. 职业与健康 2012; 28: 196-198
21 Lan NP, Nga TV, Yen NT, Dung le T, Tuyen HT, Campbell JI, Whitehorn J, Thwaites G, Chau NV, Baker S. Two cases of bacteriemia caused by nontoxigenic, non-O1, non-O139 Vibrio cholerae isolates in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 3819-3821 [PMID: 25122858 DOI: 10.1128/jcm.01915-14]
22 Lu B, Zhou H, Li D, Li F, Zhu F, Cui Y, Huang L, Wang D. The first case of bacteraemia due to non-O1/non-O139 Vibrio cholerae in a type 2 diabetes mellitus patient in mainland China. *Int J Infect Dis* 2014; 25: 116-118 [PMID: 24905769 DOI: 10.1016/j.ijid.2014.04.015]
23 Trubiano JA, Lee JY, Valcanis M, Gregory J, Sutton BA, Holmes NE. Non-O1, non-O139 Vibrio cholerae bacteraemia in an Australian population. *Intern Med J* 2014; 44: 508-511 [PMID: 24816311 DOI: 10.1111/imj.12409]
24 Chen YT, Tang HJ, Chao CM, Lai CC. Clinical manifestations of non-O1 Vibrio cholerae infections. *PLoS One* 2015; 10: e0116904 [PMID: 25602257 DOI: 10.1371/journal.pone.0116904]
25 Deshayes S, Daurel C, Cattoir V, Parienti JJ, Quilici ML, de La Blanchardière A. Non-O1, non-O139 Vibrio cholerae bacteraemia: case report and literature review. *Springerplus* 2015; 4: 575 [PMID: 26543710 DOI: 10.1186/s40064-015-1346-3]
26 Hao Y, Wang Y, Bi Z, Sun B, Jin Y, Bai Y, Chen B, Shao C, Sun X, Lu Z. A case of non-O1/non-O139 Vibrio cholerae septicemia and meningitis in a neonate. *Int J Infect Dis* 2015; 35: 117-119 [PMID: 25975654 DOI: 10.1016/j.ijid.2015.05.004]
27 Engel MF, Muijsken MA, Mooi-Kokenberg E, Kuijper EJ, van Westerloo DJ. Vibrio cholerae non-O1 bacteraemia: description of three cases in the Netherlands and a literature review. *Euro Surveill* 2016; 21: pii 30197 [PMID: 27104237 DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.15.30197]
28 Maraki S, Christidou A, Anastasaki M, Scoulica E. Non-O1, non-O139 Vibrio cholerae bacteremic skin and soft tissue infections. *Infect Dis* (Lond) 2016; 48: 171-176 [PMID: 26503346 DOI: 10.3109/23744235.2015.1104720]
29 Marinello S, Marini G, Parisi G, Gottardello L, Rossi L, Besutti V, Cattelan AM. Vibrio cholerae non-O1, non-O139 bacteraemia associated with pneumonia, Italy 2016. *Infection* 2016 Nov 11. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27837335 DOI: 10.1007/s15010-016-0961-4]
30 Sarwar S, Hannan A, Sultana Q, Saleem S, Sohail M, Arshad MU, Rasool K. Non-O1Vibrio cholerae bacteremia in an infant, first case report from Pakistan. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10: 188-189 [PMID: 26927462 DOI: 10.3855/jidc.6554]

同行评价

以个案报道非O1非O139群霍乱弧菌在肝硬化肝腹水患者血液中检测出, 此类文章较少见, 有临床意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 426-431

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.426

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

国产靶向刀在≤5 cm肝细胞肝癌冷冻消融治疗中的应用

刘 源, 李 曦, 张莉敏, 陈 婧, 蔡 懿, 林 瑶, 耿彩娟, 王 科, 王奇奇, 何春水, 钟 森

背景资料

目前肝癌的消融治疗在小肝癌治疗领域越来越得到临床医生及患者的接受, 目前肝癌消融方式多为微波和射频, 冷冻消融作为一种新的消融方式, 因其疼痛较轻, 安全性较好, 在介入消融领域越来越得到推广.

刘源, 李曦, 林瑶, 耿彩娟, 王科, 王奇奇, 何春水, 成都中医药大学附属医院血管外科微创介入治疗中心 四川省成都市 610072

张莉敏, 成都中医药大学附属医院消化科 四川省成都市 610072

陈婧, 钟森, 成都中医药大学附属医院感染科 四川省成都市 610072

蔡懿, 成都中医药大学附属医院肿瘤科 四川省成都市 610072

刘源, 副教授, 主要从事血管及肿瘤相关疾病的介入治疗.

作者贡献分布: 刘源与李曦对此文所作贡献均等; 本课题由刘源与李曦共同设计; 所有患者手术由刘源、李曦、林瑶、耿彩娟、王科及王奇奇完成; 手术后患者随访由张莉敏、陈婧、蔡懿、林瑶、耿彩娟、王科及王奇奇完成; 数据统计分析由何春水与钟森完成; 论文由刘源与李曦完成.

通讯作者: 李曦, 主治医师, 610072, 四川省成都市金牛区十二桥路39号, 成都中医药大学附属医院血管外科微创介入治疗中心. 93342594@qq.com
电话: 028-87783959

收稿日期: 2016-10-19
修回日期: 2016-12-12
接受日期: 2016-12-19
在线出版日期: 2017-02-18

Safety and efficacy of a China-made cryoablation device in treatment of hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm

Yuan Liu, Xi Li, Li-Min Zhang, Jing Chen, Yi Cai, Yao Lin, Cai-Juan Geng, Ke Wang, Qi-Qi Wang, Chun-Shui He, Sen Zhong

Yuan Liu, Xi Li, Yao Lin, Cai-Juan Geng, Ke Wang, Qi-Qi Wang, Chun-Shui He, Vascular Surgery and Interventional Radiology Center, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Li-Min Zhang, Department of Gastroenterology, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Jing Chen, Sen Zhong, Department of Infectious Diseases, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Yi Cai, Department of Oncology, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xi Li, Attending Physician, Vascular Surgery and Interventional Radiology Center, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 39 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. 93342594@qq.com

Received: 2016-10-19
Revised: 2016-12-12
Accepted: 2016-12-19
Published online: 2017-02-18

Abstract

AIM

To assess the safety and efficacy of a China-made cryoablation device in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) smaller than 5 cm.

METHODS

A total of 33 patients with HCC smaller than 5 cm were treated by cryoablation using a China-made cryoablation device under the guidance of computed tomography. Operation-associated complications within and after procedures were evaluated. The efficacy of target lesions within procedures and local recurrence rate after procedures were evaluated with imaging modalities.

同行评议者

王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院; 王学梅, 教授, 中国医科大学附属第一医院超声科; 朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院

RESULTS

All 37 lesions of the 33 patients were successfully treated with a China-made cryablation device. Upon the finish of procedures, complete ablation was achieved in 83.78% (31/37) of lesions, and partial ablation was achieved in 16.22% (6/37). In a median follow-up period of 10.8 mo, 32 patients remained alive and 1 was lost to follow-up. The rate of local recurrence for target lesions was 30.3% (10/33), which is equal to that achieved with imported devices.

CONCLUSION

Our findings suggest that the China-made cryoablation device is safe and effective for HCC smaller than 5 cm with the capability of destroying the whole tumor lesion.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cryoablation; Hepatocellular carcinoma; China-made device; Local recurrence; Locoregional therapy

Liu Y, Li X, Zhang LM, Chen J, Cai Y, Lin Y, Geng CJ, Wang K, Wang QQ, He CS, Zhong S. Safety and efficacy of a China-made cryoablation device in treatment of hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 426-431 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/426.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.426

摘要

目的

评价国产冷冻消融设备在≤5 cm肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)消融治疗的安全性及有效性.

方法

对33例直径≤5 cm HCC, 采用国产靶向刀行计算机断层扫描引导下冷冻消融治疗, 评估术中、术后手术相关并发症, 通过影像学复查评价目标病灶消融效果及术后局部复发率.

结果

全部33例(共37个病灶)均成功行冷冻消融治疗, 消融结束时, 消融靶区完全覆盖病灶率为83.78%(31/37), 部分覆盖或消融区域达到病灶边缘率为16.22%(6/37). 术中、术后无严重并发症出现. 平均10.8 mo随访中, 32例存活, 1例失访, 肿瘤病灶局部复发率30.3%(10/33), 治疗效果与进口设备相当.

结论

本研究揭示该国产冷冻消融系统在≤5 cm HCC消融治疗中安全有效, 能有效灭活局部瘤体.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 冷冻消融; 肝细胞肝癌; 国产设备; 局部复发率; 局部治疗

核心提要: 通过使用国产冷冻消融设备对33例(共37个病灶)病灶直径≤5 cm的肝癌患者进行消融治疗, 证明国产冷冻消融设备疗效的可靠性.

刘源, 李曦, 张莉敏, 陈婧, 蔡懿, 林瑶, 耿彩娟, 王科, 王奇奇, 何春水, 钟森. 国产靶向刀在≤5 cm肝细胞肝癌冷冻消融治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 426-431 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/426.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.426

0 引言

《原发性肝癌诊疗规范(2011版)》中将消融术作为≤5 cm肝癌的常规治疗手段, 冷冻消融术作为其中一种消融技术, 由于具有消融冰球边界清楚、参与激活机体肿瘤免疫功能、不损伤大血管、没有明显疼痛等优点, 在临床中获得广泛应用[1-7]. 国内目前采用的冷冻消融设备主要为美国或以色列进口, 以氩气、氦气作为冷媒[8-14]. 本文主要研究以氩气和氮气为冷媒的国产冷冻消融设备(靶向刀®), 对≤5 cm的肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)进行消融治疗的安全性和疗效.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 仪器设备: 以氩气和氦气作为冷媒, 采用国产靶向刀®(型号AT-2008-Ⅱ)作为冷冻治疗系统(上海导向), 工作压力8268-10335 Kpa(1200-1500 psi), 配有直径1.6 mm、长度17 cm冷刀, 有4个输出通道. 定位计算机断层扫描(computed tomography, CT)采用西门子16层Emotional多排螺旋CT.

1.1.2 患者资料: 收集2015-10/2016-10接受冷冻消融治疗的瘤体直径≤5 cm的HCC患者资料. 全部33例患者符合HCC诊断标准[15], 其中穿刺活检病理诊断13例, 临床诊断20例. 男21例, 女12例, 年龄41-73岁(中位年龄59岁),

研发前沿

消融作为一种能完全达到或部分达到外科肿瘤切除效果的微创方式, 应用越来越广泛. 目前冷冻消融主要用于肝癌及肺癌的小病灶的治疗, 受消融方式的影响, 对血供不同的病灶消融持续时间尚未有一个统一的标准.

相关报道

冷冻消融作为近两年发展较快的消融方式, 对位置较浅表病灶及靠近大血管的病灶的消融提供了一种更安全有效的方法. 同时相较微波及射频消融, 患者的疼痛感更轻, 术中也更安全.

创新盘点

本文所使用的消融设备的冷媒为氮气及氩气, 相对其他文章所使用的冷媒为氩气及氦气的国外设备, 冷媒更易获得, 成本也更低廉, 适合更多下级医院及偏远地区开展冷冻消融.

81.8%(27/33)合并乙型肝炎病毒感染. 5例为HCC切除术后或消融术后肝内其他部位复发, 11例TACE术后疗效不佳, 17例为初治患者. 33例患者共37个靶病灶, 直径≤3 cm病灶15个, >3 cm, ≤5 cm病灶22个. 行冷冻治疗前, 11例AFP阴性(≤400 ng/mL); 22例AFP阳性(>400 ng/mL), 肝功能Child-Pugh A、B级者分别为23、10例; 按BCLC分期, A期11例, B期22例. 单发病灶29例, 多发病灶4例. 纳入标准: 单发结节肿瘤直径≤5 cm, 多发结节肿瘤数≤3个且最大直径≤3 cm; 肝功能Child-Pugh分级A级或B级; 无门脉瘤栓或其他部位转移; 有合适的经皮穿刺进针路径. 剔除标准: 患者拒绝冷冻消融治疗, 术前有远处转移; 合并心、肾、脑等严重器质性疾病者, 不能耐受手术. 所有治疗均经患者和家属同意, 并签订知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 *冷冻消融*: 分析患者术前影像资料, 根据瘤体部位决定靶区冷冻体积、大概皮肤进针点、穿刺途径及体位(仰卧位或俯卧位). 首先采用5 mm层厚肝脏螺旋CT平扫, 通过术中扫描图像选择并确定进针层面、角度、深度和穿刺点, 按照CT定位线及体表标志线标记体表穿刺点后消毒、铺巾、麻醉, 按预定穿刺途径将一次性靶向刀穿入冷冻靶区(根据瘤体大小及部位决定单刀或多刀), CT扫描显示靶向刀在瘤体内位置满意后, 启动靶向刀, 在氩气及氦气压力8268-10335 Kpa(1200-1500 psi)和100%输出功率条件下, 冷冻靶向区至-140-(-160) ℃, 持续14-16 min, 开启复温模式, 使靶向区复温至30 ℃, 以上作为第1次冷冻循环. 重复上述条件进行第2次冷冻循环后结束消融. 术中每3-8 min行CT平扫, 并结合消融情况在CT工作站行冠状面、矢状面重建, 从各层面监视冰球范围, 若冰球临近膈肌、肠管、胆囊、心包等重要脏器, 则暂停工作, 降低冷媒压力并缩短冷冻时间, 以控制冰球范围避免损伤临近器官(冰球范围超出肿瘤范围5 mm定义为完全消融). 术毕, 撤出靶向刀, 伤口给予纱布覆盖. 术中全程给予心电监护、吸氧, 术后常规保肝、止血、对症、预防感染等治疗.

1.2.2 *手术安全性及疗效评价*: (1)手术安全性评价: 观察术中、术后疼痛、发热、临近脏器损伤、大出血等情况. 观察有无冷休克和过冷反应出现(冷休克和过冷反应为与冷冻消融相关的特殊并发症, 前者主要表现为多器官功能衰竭、严重凝血障碍、血管内播散凝血等, 后者主要为寒战、发热、心动过速、一过性肌酐升高); (2)疗效评价: 冷冻术后每1-3 mo行增强CT或核磁共振成像检查观察肿瘤大小及密度(信号)变化, 若发现肿瘤消融区域内或边缘出现存活肿瘤则判定为局部复发. 并随访患者生存率.

2 结果

2.1 *术后疗效* 对全部33例(共37个病灶)均进行冷冻消融治疗. 消融术中, CT扫描显示单靶向刀消融区域为形状规则的椭圆形低密度区, 边界清楚(通常单把靶向刀消融范围的长×宽×高约4.5 cm×3.0 cm×3.0 cm, 两把或多把刀联合应用, 实现消融的病灶体积可进一步扩大). 消融结束时, 消融靶区完全覆盖83.78%(31/37)的目标病灶, 实现了完全消融(图1A, B), 靶区部分覆盖16.22%(6/37)的目标病灶或消融区域达到病灶边缘.

2.2 *术中及术后并发症* 术中31例患者未诉疼痛不适, 2例患者术中出现轻微疼痛, 未予以进一步止痛、镇静药物处理. 术中、术后均无冷休克、皮肤冻伤、大出血、胆道损伤、膈肌损伤、胆囊、肠道等空腔脏器穿孔、死亡等严重并发症出现. 术后30.3%(10/33)患者腹部轻微疼痛不适, 未予以处理; 24.2%(8/33)出现酶学指标轻度升高, 幅度<50%; 39.4%(13/33)出现低于38 ℃的低热; 9.1%(3/33)出现反应性的胸水或腹水; 以上次要并发症经对症处理均逐渐恢复. 这些次要并发症经对症处理均逐渐恢复. 1例患者术后3 wk左右出现右侧腹壁肿块伴疼痛, 经穿刺引流出暗红色液性坏死组织后肿块消失. 在平均10.8 mo的随访中, 1例失访, 32例存活(图1C, D), 其中30.3%(10/33)出现肿瘤消融区域局部肿瘤复发, 进一步接受栓塞、靶向药物等抗肿瘤治疗.

3 讨论

冷冻消融相对于射频消融及微波消融来说, 主要优势在于冷冻范围清晰可见, 便于消融区域的把握, 不会对大的动脉、静脉造成损伤. 术中患者几乎无明显疼痛, 不需要额外麻醉, 同时还能刺激机体免疫反应, 激活全身抗肿瘤免疫发挥抗癌作用[12-14], 故冷冻消融技术已成为国

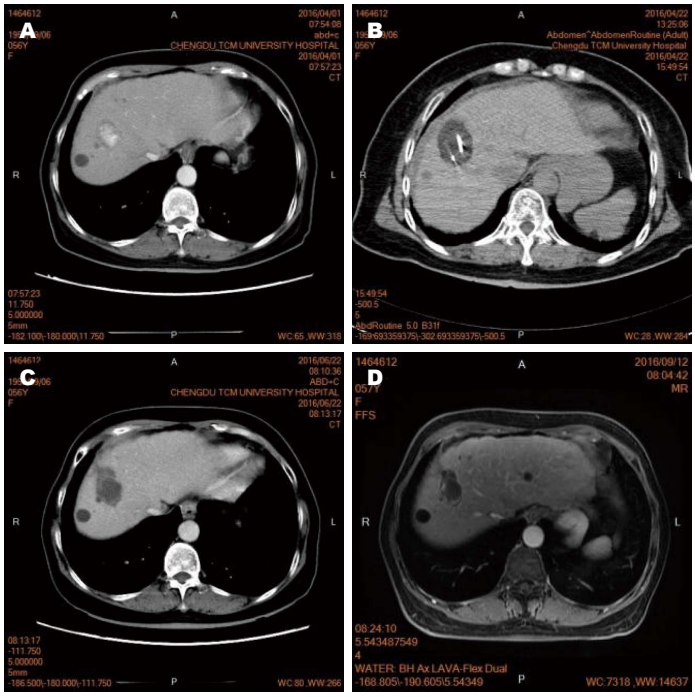


图 1　原发性肝右叶恶性肿瘤治疗前后CT图像对比. A: 术前增强CT图; B: 冰冻消融术中; C: 术后3 mo复查; D: 术后6 mo复查.

应用要点

本文通过对33例肝癌患者冷冻消融治疗的回顾, 对国产靶向刀在肝癌消融的时间、疗效及并发症的发生几率等做了一个探索性的研究.

内外前列腺癌的首选治疗手段, 在肝癌、肾癌、结、直肠肝转移瘤等治疗领域应用较广[15-25]. 目前国内常用的进口冷冻消融设备主要为美国的CRYO care System(EndoCare, Irvine, CA, United States)和以色列的Cryohit(Galil Medical, Yokneam, Israel), 冷媒为氩气和氦气. 氦气作为冷媒的缺点在于价格昂贵、国内许多地区缺乏氦气供应等原因阻碍了冷冻消融的普及及发展. 本研究中所用国产靶向刀®采用氩气、氦气作为冷媒, 价格便宜, 国内能够得到普遍供应, 克服了上述缺点.

靶向刀采用的冷刀直径约1.6 mm, 单把刀产生的冰球各径线为4.5 cm×3.0 cm×3.0 cm, 同进口设备相当. 单次冷冻循环时间13-16 min, 在肝脏中能够达到-140 ℃低温. 冷刀的直径小于进口产品, 可直接穿刺抵达病灶. 有些进口产品需要18G穿刺针预先穿刺形成通道, 引入超硬导丝及5F血管鞘, 才能够引入冷刀, 操作较为复杂, 创伤较大, 但在20 min循环中, 能够达到-150-(-160) ℃的低温[11,12].

Rong等[13]报道迄今最大病例数量的1组患者中, 没有冷冻相关死亡和冷休克出现, 肿瘤种植、出血、过冷反应、肝脓肿、脓胸等主要并发症发生率2.4%(29/1197), 术后疼痛、发热、少量胸水、穿刺点出血等次要并发症发生率10.6%(128/1197), 过冷反应的发生率在0.6%(7/1197), 经对症处理好转. Wang等[11]报道肝癌冷冻并发症死亡率1.5%, 同手术切除相当[20,21]. Shafir等[25]报道300例接受超声引导下冷冻消融治疗的HCC患者, 严重并发症发生率为6%, 包括冷休克6例, 肝脏出血5例, 胃腔应激性出血4例, 肝脓肿1例, 肠瘘1例, 肝功能衰竭所致死亡2例. 冷休克是冷冻消融的一种罕见并发症, 表现为肾功能衰竭、播散性血管内凝血、成人呼吸窘迫综合征, 发生率与冷冻组织的体积有关, 如果冰球直径>6 cm, 发生率相应增加. 次要并发症包括寒战、发热、肝区疼痛、酶学增高, 通常对症处理即可[24-27]. 在本研究中, 没有冷休克、过冷反应严重并发症出现, 可能因为纳入病例数量有限或没有纳入巨块型肝癌, 产生的冰球直径通常不会太大有关. 1例患者出现腹壁肿块, 或与肿瘤临近腹壁, 消融术中导致壁腹膜、腹壁肌肉损伤, 肿瘤坏死组织液化引流到腹壁组织间隙中有关. 除此之外, 没有膈肌、胆囊、肠管等空腔脏器损伤等严重并发症, 或与CT图像上冰球消融范围清楚可见、消融术中多次CT扫描监控冰球范围有关, 也与及术中适时调整消融冷媒压力及时间, 调整了冰球大小有关, 也有可能与总体例数过少有关. 发热、酶学增高等次要并发症的发生率

名词解释
消融: 主要指通过物理(化学)方法, 破坏细胞结构及组成成分, 使肿瘤细胞灭活, 从而完全达到或部分达到外科学上肿瘤完全切除效果的一种微创手术方式.

在9.1%-30.3%之间, 经对症处理即可, 处于可以接受范围.

Rong等[13]报道冷冻术后96.1%(832/866)的患者达到了CR的治疗效果. 1、3、5年生存率为98.6%、80.6%和60.3%; 1、3、5年局部复发率分别为10.7%、22.1%和24.2%, 治疗到首次复发平均时间22.4 mo, 多个肿瘤、瘤体直径>3 cm、同一肿瘤多次消融为局部复发的独立相关因素. 本组患者消融靶区完全覆盖83.78%(31/37)目标病灶, 比例低于上述报道, 主要由于上述研究66.9%病灶直径在0-3 cm, 而本组59.45%(22/37)病灶直径在3.1-5.0 cm之间, 瘤体直径大于上述研究中的瘤体有关. 另外也与本单位消融例数不多, 经验不足有关. 在有限的平均10.8 mo随访期间内, 1例失访, 其余患者全部存活, 生存率96.97%, 与上述研究相当.

杨茂等[10]对90例≤5 cm的肝癌行冷冻消融治疗后的复发因素分析, 发现2年复发率63.3%(57/90), 术前HBV DNA>5 log10 copies/mL、肿瘤最大直径>3 cm、肿瘤邻近大血管是HCC冷冻消融术后早期复发的独立影响因素(P<0.05). 唐裕福等[28]分析436例肝癌微波消融患者资料, 并进一步的多因素Logistic回归分析提示肿瘤大小、肿瘤部位、肿瘤数目, 结合TACE治疗是微波消融术后肿瘤残余的独立影响因素. 本组患者在平均10.9 mo随访中, 30.3%(10/33)发现肿瘤消融区域肿瘤复发或增大, 低于杨茂等[10]报道的2年内复发率63.3%(57/90), 或与本组患者随访时间不足1年有关, 随时间推移, 复发患者会逐渐增多; 本组复发率高于Rong等[13]报道的1年局部复发率10.7%, 或与本组瘤体数量直径在3-5 cm, 相对较大有关, 也可能与将消融边界设定在瘤体外周5 mm有关. Hinshaw等[29]与Li等[30]报道低密度冷冻区边缘温度为0摄氏度, 该区域有肿瘤存活. 边缘内5 mm为-20-(-50) ℃, 仍有可能有肿瘤存活, 因此建议将低密度冷冻区域的边界扩展到瘤体外1 cm. 也有学者提出在原有2个循环的基础上, 再增加1个循环, 以彻底灭活肿瘤[23]. 鉴于以上认识, 我们认为, 对于>3 cm肿瘤, 应多刀消融, 确保消融范围覆盖整个靶区, 同时对于周围没有重要结构的瘤体, 可以考虑在原来的5 mm消融边界的基础上进一步扩大消融范围, 以降低复发的可能, 也可对靶区进行3个低温冷冻循环消融. 但对于膈顶、肝门、肝脏表面的肿瘤, 扩大消融范围, 又带来手术风险的增加. 增加1个冷冻循环, 势必延长手术时间, 也会带来相应风险, 因此需要手术医生权衡利弊. 对于靠近大血管的肿瘤, 应当预估早期复发可能, 结合其他治疗手段, 如^{125}碘粒子或栓塞治疗, 进行早期干预, 同时对于乙型肝炎病毒复制的患者, 应重视抗病毒治疗.

通过样本量不大的研究, 得出国产冷冻消融设备对≤5 cm肝癌安全有效结论, 术中即时消融完全覆盖率、术后并发症发生率、肿瘤病灶短期局部复发率与进口设备相当, 仍有待于进一步大样本、随机对照研究.

4 参考文献

1 Littrup PJ, Ahmed A, Aoun HD, Noujaim DL, Harb T, Nakat S, Abdallah K, Adam BA, Venkatramanamoorthy R, Sakr W, Pontes JE, Heilbrun LK. CT-guided percutaneous cryotherapy of renal masses. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 383-392 [PMID: 17377184 DOI: 10.1016/j.jvir.2006.12.007]
2 Littrup PJ, Freeman-Gibb L, Andea A, White M, Amerikia KC, Bouwman D, Harb T, Sakr W. Cryotherapy for breast fibroadenomas. *Radiology* 2005; 234: 63-72 [PMID: 15550369 DOI: 10.1148/radiol.2341030931]
3 Ladd AP, Rescorla FJ, Baust JG, Callahan M, Davis M, Grosfeld JL. Cryosurgical effects on growing vessels. *Am Surg* 1999; 65: 677-682 [PMID: 10399979]
4 Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology* 2009; 58: 1-11 [PMID: 19007768 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2008.10.126]
5 Arciero CA, Sigurdson ER. Liver-directed therapies for patients with primary liver cancer and hepatic metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7: 399-409 [PMID: 16904057 DOI: 10.1007/s11864-006-0008-7]
6 宋谦, 李露嘉, 夏放, 詹瑛. CT引导下经皮氩氦刀靶向治疗肝癌. 中国普通外科杂志 2004; 13: 772-773
7 常秀娟, 陆荫英, 白文林, 陈艳, 安林静, 周霖, 吴煜, 王铉, 楼敏, 苏淑慧, 杨永平. 氩氦冷冻消融治疗进展期肝癌的疗效及其影响因素研究. 肝脏 2010; 15: 11
8 Lee DI, McGinnis DE, Feld R, Strup SE. Retroperitoneal laparoscopic cryoablation of small renal tumors: intermediate results. *Urology* 2003; 61: 83-88 [PMID: 12559272 DOI: 10.1016/S0090-4295(02)02004-6]
9 张炜浩, 李保国, 司同国, 于海鹏, 郭志. 氩氦刀冷冻消融挽救治疗肝脏转移瘤46例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1024-1028
10 杨茂, 郭志, 李保国. 肝细胞癌冷冻消融术后早期复发的危险因素. 世界华人消化杂志 2011; 19: 960-963
11 Wang CP, Wang H, Qu JH, Lu YY, Bai WL, Dong Z, Gao XD, Rong GH, Zeng Z, Yang YP. Tumour seeding after percutaneous cryoablation for

hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6587-6596 [PMID: 23236233 DOI: 10.3748/wjg.v18.i45.6587]
12 Zhang JR. A New Challenge on Clinical Oncology: Argon-Helium Targeted Ablation Therapy. *Int J Modern Cancer Ther* 2002; 25: 68-72
13 Rong G, Bai W, Dong Z, Wang C, Lu Y, Zeng Z, Qu J, Lou M, Wang H, Gao X, Chang X, An L, Li H, Chen Y, Hu KQ, Yang Y. Long-term outcomes of percutaneous cryoablation for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria. *PLoS One* 2015; 10: e0123065 [PMID: 25849963 DOI: 10.1371/journal.pone.0123065]
14 叶伟东, 纪建松, 涂建飞, 虞作春, 杨杰. 氩氦刀冷冻消融联合肝动脉栓塞化疗术治疗中晚期肝癌的疗效分析. 介入放射学杂志 2015; 24: 392-395
15 Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430 [PMID: 11592607 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00130-1]
16 Tang A, Valasek MA, Sirlin CB. Update on the Liver Imaging Reporting and Data System: What the Pathologist Needs to Know. *Adv Anat Pathol* 2015; 22: 314-322 [PMID: 26262514 DOI: 10.1097/PAP.0000000000000089]
17 黄斌, 周石. TACE联合氩氦刀冷冻术治疗巨块型肝细胞癌的临床研究. 介入放射学杂志 2011; 20: 28-31
18 Cohen JK, Miller RJ, Ahmed S, Lotz MJ, Baust J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008; 71: 515-518 [PMID: 18342200 DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.059]
19 朱志刚, 曹建民. 冷冻消融对肿瘤患者细胞免疫的影响. 介入放射学杂志 2009; 18: 550-552
20 Seifert JK, Junginger T. Cryotherapy for liver tumors: current status, perspectives, clinical results, and review of literature. *Technol Cancer Res Treat* 2004; 3: 151-163 [PMID: 15059021 DOI: 10.1177/153303460400300208]
21 Tanagho YS, Roytman TM, Bhayani SB, Kim EH, Benway BM, Gardner MW, Figenshau RS. Laparoscopic cryoablation of renal masses: single-center long-term experience. *Urology* 2012; 80: 307-314 [PMID: 22857748 DOI: 10.1016/j.urology.2012.03.044]
22 Ng KM, Chua TC, Saxena A, Zhao J, Chu F, Morris DL. Two decades of experience with hepatic cryotherapy for advanced colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1276-1283 [PMID: 21913018 DOI: 10.1245/s10434-011-2025-4]
23 Yang Y, Wang C, Lu Y, Bai W, An L, Qu J, Gao X, Chen Y, Zhou L, Wu Y, Feng Y, Zhang M, Chang X, Lv J. Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 674-684 [PMID: 22187145 DOI: 10.1007/s00534-011-0490-6]
24 柳善刚, 朱统寅, 李成利. 氩氦冷冻消融肿瘤的影像学表现及疗效评估. 医学影像学杂志 2011; 21: 925-927
25 Shafir M, Shapiro R, Sung M, Warner R, Sicular A, Klipfel A. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 1996; 171: 27-31 [PMID: 8554146 DOI: 10.1016/S0002-9610(99)80068-3]
26 Niu LZ, Li JL, Xu KC. Percutaneous Cryoablation for Liver Cancer. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 182-188 [PMID: 26355719 DOI: 10.14218/JCTH.2014.00017]
27 Lerusse J, Dubois P. Study of a case of cervical pregnancy. *Rev Med Liege* 1977; 32: 748-751 [PMID: 929018]
28 唐裕福, 张怡冰, 罗斌, 王学范, 林琳, 姜晓峰, 梁健. 肿瘤残余在肝癌微波消融治疗后出现的原因及防治. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1075-1080
29 Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation--what should you use and why? *Radiographics* 2014; 34: 1344-1362 [PMID: 25208284 DOI: 10.1053/j.tvir.2007.08.005]
30 Li J, Chen J, Zhou L, Zeng J, Yao F, Wu B, Fang G, Deng C, Chen Z, Leng Y, Xu K, Niu L, Zuo J, Xu K. Comparison of dual- and triple-freeze protocols for hepatic cryoablation in a Tibet pig model. *Cryobiology* 2012; 65: 68-71 [PMID: 22561141 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2012.04.004]

同行评价

肝细胞肝癌的微创消融治疗是近几年的研究热点, 本研究主要探讨国产刀的治疗疗效, 立意较好, 使用的技术描述比较详细, 结果比较可靠, 有一定创新性及临床推广价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 432-437

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.432

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

十二指肠乳头旁憩室对ERCP临床诊治的影响

夏 会, 姜开通, 曾宪忠, 孔庆印, 王萃玥, 王爱华

背景资料

近年来内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)广泛应用于胆道胰腺疾病的诊治, 十二指肠乳头旁憩室(juxtapapillary duodenal diverticulum, JDD)是十二指肠憩室的一种, 占其73%左右, 但是JDD的位置各异, ERCP本身作为一项技术要求较高的操作, 对合并乳头旁憩室患者行ERCP时技术要求更高. 本文对临沂市人民医院近几年JDD行ERCP者手术成功率及并发症发生率进行了回顾性分析.

夏会, 滨州医学院 山东省烟台市 264000

姜开通, 曾宪忠, 孔庆印, 王萃玥, 王爱华, 临沂市人民医院消化二科 山东省临沂市 276000

夏会, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

基金项目: 临沂市科技发展计划基金资助项目, No. 201515007.

作者贡献分布: 论文撰写由夏会完成; 临床操作及资料收集由曾宪忠、孔庆印、王萃玥及王爱华完成; 论文校对、审阅由姜开通完成.

通讯作者: 姜开通, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 276000, 山东省临沂市兰山区解放路27号, 临沂市人民医院消化二科. kaitongjiang@163.com

收稿日期: 2016-11-23
修回日期: 2016-12-23
接受日期: 2016-12-26
在线出版日期: 2017-02-18

Influence of juxtapapillary duodenal diverticulum on diagnostic and therapeutic performance of endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Hui Xia, Kai-Tong Jiang, Xian-Zhong Zeng, Qing-Yin Kong, Cui-Yue Wang, Ai-Hua Wang

Hui Xia, Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong Province, China

Kai-Tong Jiang, Xian-Zhong Zeng, Qing-Yin Kong, Cui-Yue Wang, Ai-Hua Wang, the Second Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China

Supported by: Linyi Science and Technology Development Program, No. 201515007.

Correspondence to: Kai-Tong Jiang, Professor, Chief Physician, the Second Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, 27 Jiefang Road, Lanshan District, Linyi 276000, Shandong Province, China. kaitongjiang@163.com

Received: 2016-11-23
Revised: 2016-12-23
Accepted: 2016-12-26
Published online: 2017-02-18

Abstract

AIM

To assess the effect of juxtapapillary duodenal diverticulum (JDD) on the diagnostic and therapeutic performance of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS

A total of 5673 patients underwent ERCP at Linyi People's Hospital from January 2006 to December 2015, including 1267 cases with juxtapapillary duodenal diverticulum. The clinical data for patients with juxtapapillary duodenal diverticulum were analyzed retrospectively. The influence of duodenal diverticulum on the success rate of ERCP and the incidence of associated complications was analyzed.

RESULTS

Of the 1267 patients included, 1242 (98%) had successful intubation, 1206 (81%) were found to have biliary calculi during ERCP examination, 241 (19%) were found not to have biliary calculi. A total of 47 cases suffered from surgery associated complications (3.7%), including 11 cases of intraoperative bleeding, 8 cases of delayed postoperative hemorrhage, 19 cases of pancreatitis after ERCP, 7 cases of biliary tract infection, and 2

同行评议者

赵礼金, 主任医师, 遵义医学院附属医院肝胆外科

cases of gastrointestinal perforation. No death occurred.

CONCLUSION

When ERCP examination is performed in patients with juxtapapillary duodenal diverticulum, endoscopists should be more cautious and have a better understanding that this anatomical variation may have an effect on the location of the distal end of the bile tract. Different methods of operation should be adopted according to the corresponding characteristics of the papilla.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Juxtapapillary duodenal diverticulum; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Endoscopic therapy

Xia H, Jiang KT, Zeng XZ, Kong QY, Wang CY, Wang AH. Influence of juxtapapillary duodenal diverticulum on diagnostic and therapeutic performance of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 432-437 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/432.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.432

摘要

目的

探讨十二指肠乳头旁憩室(juxtapapillary duodenal diverticulum, JDD)对内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)诊治的影响.

方法

对临沂市人民医院2006-01/2015-12之间进行共5673例ERCP合并JDD的1267例患者的临床资料进行回顾性分析, 分析存在JDD对进行ERCP手术成功率以及并发症发生率的影响.

结果

本研究中行ERCP患者插管成功者为1242例, ERCP诊断JDD合并胆系结石者为1206例, 占81%(1026/1267); 非胆系结石的十二指肠憩室者为241例, 占19%(241/1267), ERCP总的成功率98%(1242/1267). 术中术后总的并发症47例(3.7%), 术中出血者11例, 术后迟发性出血者8例, ERCP术后胰腺炎者19例, 胆道感染者7例, 穿孔者2例, 均经内镜或内科保守治疗后痊愈, 整个过程中无死亡病例发生.

结论

JDD患者进行ERCP手术时应该更加谨慎的进行操作, 了解这种解剖变异对胆管末端走行的影响, 根据相应的乳头特点采取不同的操作方法, 熟练掌握ERCP操作技巧, 憩室旁乳头的ERCP相关操作也是可以安全顺利完成的.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 十二指肠乳头旁憩室; 内镜下逆行胰胆管造影; 内镜治疗

核心提要: 本文通过回顾性分析对临沂市人民医院十二指肠乳头旁憩室(juxtapapillary duodenal diverticulum, JDD)行内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)的1267例患者的临床资料, 虽然对合并JDD的患者行ERCP较为困难, 但是熟练掌握这种解剖变异对胆管末端走行的影响, 根据相应的乳头特点采取不同的操作方法, 熟练掌握ERCP操作技巧, 对合并JDD患者的ERCP相关操作也是可以安全顺利完成的.

夏会, 姜开通, 曾宪忠, 孔庆印, 王萃玥, 王爱华. 十二指肠乳头旁憩室对ERCP临床诊治的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 432-437 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/432.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.432

0 引言

十二指肠憩室是由十二指肠黏膜肌层或者固有肌层的缺损引起的局部肠壁的一部分向外扩张所形成的袋状突起, 是一种先天性疾病[1], 常于消化道造影时偶然发现. 十二指肠乳头旁憩室(juxtapapillary duodenal diverticulum, JDD)是十二指肠憩室的一种特殊类型, 是指憩室位于乳头旁, 因为JDD的存在, 导致正常的十二指肠乳头解剖结构以及胰胆管末端的走行方向发生改变, 对诊疗性内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)带来一定的困难及风险. 我们对2006-01/2015-12期间行ERCP检查同时合并JDD的1267例的内镜治疗资料进行了回顾性分析, 就其特点及诊治体会进行探讨, 并总结报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 临沂市人民医院2006-01/2015-12

研发前沿
通过对临沂市人民医院近几年的临床资料进行回顾, 总结JDD行ERCP的所出现的问题及处理方法, 目前如何进一步提高合并乳头旁憩室的ERCP手术成功率及降低并发症发生率是大家需要进一步研究的问题.

相关报道
现有研究探讨JDD对不同年龄患者ERCP的影响, 以及JDD与胆胰疾病的相关性分析.

创新盘点
本文收集了临沂市人民医院近几年的1267例JDD并行ERCP者的临床资料, 本文作者纳入研究的病例样本较大, 能为广大读者提供临床经验.

表 1 患者一般资料 *n*(%)

分组	性别		年龄(mean ± SD, 岁)
	男	女	
JDD组	683(53.9)	584(46.1)	63.5 ± 15.7
非JDD组	2217(50.3)	2189(49.7)	61.8 ± 16.3
F(χ^2)值	χ^2 = 2.539		*F* = 3.464
*P*值	0.638		0.063

JDD: 十二指肠乳头旁憩室

期间共实施ERCP 5673例, JDD组1267例(占22.3%), 男性683例, 女性584例, 年龄63.5岁±15.7岁; 非JDD组4406例, 男性2217例, 女性2189例, 年龄61.8岁±16.3岁, 性别及年龄两组之间差异无统计学意义(表1). 所有患者均有不同程度的反复发作的上腹部不适或疼痛史, 均行上腹部超声及计算机断层扫描(computed tomography, CT)和/或磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopanceatography, MRCP)检查, 术前诊断: JDD组胆系结石者987例, 非胆系结石者280例; 非JDD组胆系结石者3344例, 非胆系结石者1062例. 纳入标准: (1)年龄>18岁, 男女不限; (2)可耐受十二指肠镜检查的患者; (3)告知患者病情, 并签署知情同意书; (4)所有病例均取得临沂市人民医院医学伦理委员会同意. 排除标准: 具有下列之一者不可纳入临床试验, (1)不符合入选标准者; (2)对泛影葡胺、丁溴东莨菪碱、麻醉药等过敏者; (3)严重的心脑血管、肝肾肺疾病及高血压患者; (4)凝血功能障碍者; (5)胃肠道重建者; (6)消化道出血者、感染性休克者; (7)精神障碍不能配合的患者; (8)儿童、孕妇和哺乳期妇女; (9)拒绝签署知情同意书者.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前常规给予血常规、凝血功能、感染5项、肝功能、淀粉酶等实验室检查, 心电图以及胸片、肝胆胰脾肾彩超、上腹部CT和/或MRCP等影像学检查以及碘过敏试验. 了解患者病情, 筛除ERCP的禁忌证. 由手术医生向患者及家属充分交待病情, 告知行ERCP的必要性及可行性, 具体的治疗方法, 以及手术中、手术后可能出现的并发症及可能存在的意外等, 手术前由患者及家属签署知情同意书. 术前30 min口服盐酸利多卡因胶浆10 mL, 肌注山莨菪碱(654-2)10 mg(2008年后用丁溴东莨菪碱20 mg), 地西泮10 mg, 哌替啶50 mg(80岁以上或者呼吸功能差者地西泮减量). 准备: 泛影葡胺或者碘普罗胺, Olympus 260 V型电子十二指肠镜, Boston公司黄斑马导丝以及超滑导丝、导丝锁; 波科GIE三级扩张气囊、取碎石一体网篮、金属支架、普通塑料支架或双猪尾塑料支架; Olympus弓状三腔切开刀, 针状切开刀(2010年后应用Dual刀), Olympus公司提供的造影导管(PR-1130-1), 取石篮, 取石球囊; COOK八股丝螺旋取石篮, 南京微创鼻胆引流管及金属支架, Olympus PSD-40高频电发生器等.

1.2.2 手术方法: 患者在吸氧及心电监护下行ERCP, 患者取俯卧位, 进镜至十二指肠降段后仔细观察壶腹部的结构, 如存在憩室, 观察憩室的大小、数目, 位置以及憩室与乳头的关系, 乳头的开口类型及走行方向. 手术过程中应尽可能应用拉直镜身操作, 极少数患者需拉长镜身才能得以操作. 依次用切开刀/造影导管辅以导丝插管, 如进入导丝胰管插入胆管困难者可用双导丝插管、针状刀或者预行切开的方法. 胆管插管成功后, 在X线透视的情况下, 明确导丝进入胆管的程度后, 注入30%泛影葡胺或碘普罗胺进行造影, 以便了解胆总管内壁及腔内情况. 保留导丝, 如为结石可进行乳头括约肌切开或者应用扩张气囊对乳头进行扩张. 再行取石及机械碎石后取石; 如为肿瘤或者结石过大, 不能取出的结石视情况植入塑料支架、鼻胆引流管引流等.

1.2.3 术后观察: 动态观察患者的基本生命体征(体温、脉搏、呼吸、血压)及腹部症状和体征, 观察有无腹痛症状及鼻胆管引流胆汁的量及性状, 术后常规给予禁饮食并加以静脉营养, 加用抗生素防治感染, 对壶腹部刺激较重者加用奥曲肽防治ERCP术后胰腺炎的发生. 术后

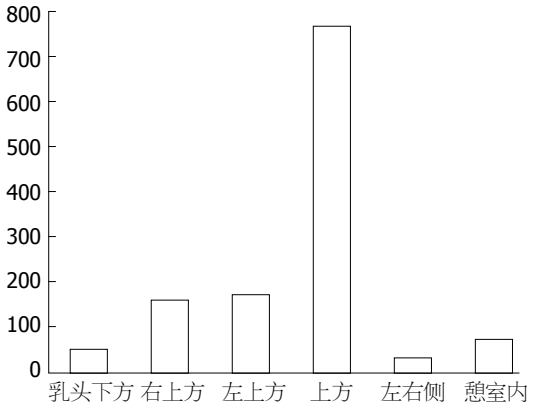


图 1　JDD组憩室的不同部位分布. JDD: 十二指肠乳头旁憩室.

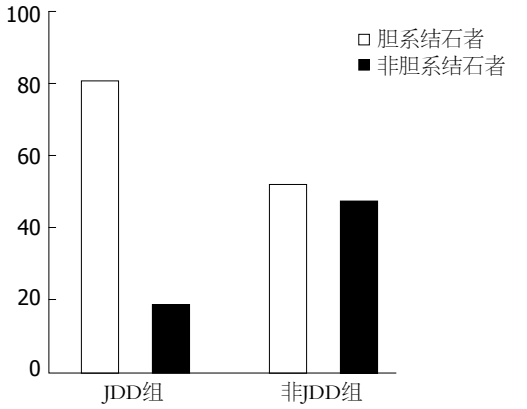


图 2　2组胆系结石与非胆系结石发生率的比较. JDD: 十二指肠乳头旁憩室.

应用要点

本文就JDD行ERCP者的临床资料进行了回顾, 有助于积累相关ERCP操作经验, 减少乳头旁憩室患者ERCP相关并发症发生.

3 h常规监测血淀粉酶, 次晨监测血常规、血淀粉酶以及肝功能.

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件分析, 计量资料以mean±SD表示, 计量资料之间比较采用*t*检验, 计数资料以率表示, 采用χ^2检验, 以*P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

本研究共1267例患者合并JDD, 其中憩室位于乳头下方者53例, 右上方162例, 左上方174例, 上方769例, 左右侧均有憩室者34例, 憩室内乳头75例(图1). 憩室位于十二指肠乳头上方者明显高于其他位置(*P*<0.05), 差异具有统计学意义. 1267例患者中插管成功者1242例, 其中922例患者利用切开刀配合导丝插管得以成功, 154例使用造影管配合导丝插入胆总管, 166例切开刀造影管导丝不成功先预行切开或开窗后插管; 经2、3次反复插管或预切开或开窗后不成功或患者放弃再次行ERCP, 未成功插管25例.

2.1 JDD组与非JDD组成功率比较 经ERCP诊断JDD组合并胆系结石者1026例, 约占81%(1026/1267); 本组非胆系结石的十二指肠憩室241例, 占19%(241/1267), 其中壶腹括约肌(Oddi括约肌)炎性狭窄84例, 胆管癌49例, 胰腺炎102例, 胆总管囊性扩张症6例, ERCP总的成功率98%(1242/1267). 非JDD组胆系结石者2304例占52.3%(2304/4406), 非胆系结石者2102例, 占47.7%(2102/4406). JDD组的胆系结石发生率较非JDD组明显增加, 而非胆系结石发生率非JDD组高于JDD组(均*P*<0.05), 差异具有统计学意义(图2).

2.2 JJD组与非JDD组并发症比较 JDD组并发症47例, 占3.7%(47/1267), 术中11例行预切开的患者合并出血, 经内镜下止血成功; 术后迟发性出血8例, 给予内镜下注射治疗后出血停止; ERCP术后胰腺炎19例, 胆道感染7例, 穿孔2例, 非JDD组并发症148例, 占3.4%(148/4406), 两组之间无明显差异. 所有并发症均经内科保守治疗后痊愈, 无大出血及死亡等重大并发症发生.

3 讨论

JDD是指距十二指肠乳头2-3cm以内的憩室, 一般距乳头1-2个环形皱襞. JDD约占十二指肠憩室的70%[2], 与胆胰疾病的发生有着密切关系[3,4], 随着内镜诊疗技术的迅速发展, 尤其是ERCP的广泛开展, 乳头旁憩室检出率有所提高, 据国内文献报道为2%-22%, 国外报道为5%-23%[5,6], ERCP中合并JDD者约21%-42%[7], 我们ERCP憩室检出率为22.3%(1267/5673). JDD和十二指肠乳头的关系非常密切, 容易导致胆胰系统疾病的发生. Christoforidis等[6]对450例患者临床研究中报道, 仅有胆管结石而无胆囊结石的患者中, 十二指肠憩室的发生率约为无十二指肠憩室患者的2倍(44 % *vs* 24 %, *P* = 0.002). 本研究5673例行ERCP患者中检出1267例十二指肠憩室患者, ERCP患者憩室的检出率为22.3%(1267/5673), 这一结果与许多国内外学者的研究基本一致, 提示十二指肠憩室的存在与胆胰系统疾病的发生有着密不可分的关系.

本研究中JDD组的胆系结石发生率较非JDD组的胆系结石发生率高, 其差别具有统计学意义(*P*<0.05). JDD导致胆胰系统疾病发生的机制可能为[8-13]: (1)JDD的存在导致胆总管或者胰胆管受到压迫, 乳头因此受到牵拉而变形, 改变了正常的胰胆管走行方向, 从而导致

名词解释

十二指肠憩室: 由十二指肠黏膜肌层或者固有肌层的缺损引起的局部肠壁的一部分向外扩张所形成的袋状突起, 是一种先天性疾病;

十二指肠乳头旁憩室(JDD): 指憩室靠近十二指肠乳头, 是十二指肠憩室的一种, 多属于原发性腔外型憩室, 是消化道常见病.

胆汁、胰液引流欠通畅; (2)十二指肠乳头憩室内残存食物残渣, 易引起细菌感染, 进而引起缩窄性乳头炎和/或十二指肠乳头功能不全, 影响胆汁流出, 胆泥或者胆石形成, 因而增加胆管内细菌的感染几率; (3)十二指肠乳头憩室或其周围发生炎症可导致十二指肠乳头充血、水肿, 使胆总管下端痉挛狭窄, 如果炎症反复发生会导致瘢痕形成, 引起胆总管下端狭窄, 进而引起胆胰系统疾病的发生; (4)Oddis括约肌长期受到憩室炎症刺激其功能受到一定的影响, 导致胆管内压力改变, 胆汁返流, 导致细菌感染从而诱发胆胰系统的疾病.

ERCP成功的关键是能否顺利插管, 而JDD的存在使得乳头的位置多变, 在很多情况下进镜后很难即刻找到乳头或乳头的开口位置, 导致ERCP操作困难. 我们对本组1267例进行ERCP治疗, 结果1242例取得成功, ERCP总的成功率(98%, 1242/1267). 对合并JDD的ERCP, 我们认为, JDD位于乳头下方或者右侧的对于ERCP插管的影响相对较小, 因为胆管的走向及插管方向是一致的都是朝着乳头11点或者12点钟方向, 这两个位置正好是远离乳头下方及右侧憩室的, 这种对胆管在十二指肠内的走行影响较小. 十二指肠憩室底部的乳头和憩室间的乳头较容易显示乳头的开口及胆管的走行方向, 所以插管难度也不大. 十二指肠乳头上方及左侧存在憩室是难度最大的, 因为憩室的存在使胆管的正常走行发生变化, 此外后方缺乏有效的支撑, 造成插管困难, 应根据胆管走行反复调整插管方向, 必要时进行浅插管预造影或利用导丝可有效的引导插管. 由于憩室壁一般仅有浆膜层和黏膜层构成, 组织较为薄弱, 操作过程中切开的方向有时不易控制, EST操作过程中易发生出血和穿孔[14,15]. 彩超、CT、MRI、MRCP可使胆道、胰管同时显像, 对于合并JDD的患者我们可以借此了解憩室与其的关系[16].

临沂市人民医院1267例合并JDD进行ERCP者, 成功1242例, 总成功率可达98%, 现总结体会如下: (1)当存在JDD时插镜的难度会增加, 如果操作不当容易发生一系列的并发症, 如穿孔. 操作过程应由经验丰富的医师进行, 动作需轻柔缓慢, 暴露十二指肠乳头后需要调整乳头在视野中的位置, 看清乳头与十二指肠憩室的关系, 争取一次插管成功. 特别是存在十二指肠降段的憩室时应仔细观察憩室附近有无纵行皱襞以及肠黏膜上是否留下胆汁流出的痕迹, 以帮助确定乳头及胆管开口的位置. 判断胆管的走行方向主要是依据乳头下方皱襞的走行方向, 憩室对胆管的挤压和胆管的壁内段的隆起方向, 进而确定插管的方向. 寻找乳头开口时, 可以用切开刀挑起皱襞, 不能盲目插管. 如果乳头位于憩室内或憩室侧壁不易暴露, 可用钛夹牵拉憩室相反部位的黏膜, 或用双造影管以利于暴露乳头开口. 整个过程应尽量少充气以免肠蠕动过度而影响操作; (2)造影管比较细软, 可以和导丝一起使用, 跟进造影管来适应胆管轴向, 跨过胆管弯曲的部位, 多可顺利插管; 或者行预切开或针状刀开窗以减小胆管的弯曲程度, 进而有利于插管; 奥林巴斯JF240型十二指肠镜因比较细软, 对较大的憩室内乳头的插管比较有益; (3)当结石较大, 切开的长度不能完成取石或者憩室位置不理想时, 扩大切开口会加大穿孔的风险, 安全的做法是气囊扩张后行机械碎石后取石. 如果无法碎石可先用在胆管内置入一枚或多枚塑料内支架的方法, 经6-8 mo引流后, 结石经支架的摩擦及胆汁冲刷作用而软化, 再行ERCP治疗可获得成功. 放置胆道内支架是一种治疗难取性胆总管结石简单有效的方法, 不仅可以有效地缩短单次操作时间, 还可以减少出血、穿孔等并发症的发生; (4)插管成功后, 导丝要始终保留在胆管内, 尽量将导丝深插到肝内胆管. 这样不仅起到支撑作用, 还能防止治疗过程中因乳头开口处出血、变形等不能再次插入而导致操作失败; 此外还可以作为胆管方向的标记, 防止器械插入到胰管或者憩室引起一系列并发症.

本研究共有7例因导丝脱落不易再次插入, 以致无法放置鼻胆管引流而发生感染, 给予抗生素抗感染治疗或者再行鼻胆管引流后感染得以控制.

总之, 熟练掌握十二指肠乳头与憩室之间的关系, 同时明确憩室对胆总管末端的走行方向的影响, 明确EST切开的指征, 熟练掌握ERCP以及EST的操作方法, 对于合并十二指肠憩室者进行ERCP是可以安全顺利的完成的.

4 参考文献

1 Straja D, Marincaş M, Alecu M, Boroghina G, Simion L, Stanescu A, Drilea E, Brătucu E.

Juxtapapillary duodenal diverticula early and late clinical and therapeutical implications. *Chirurgia* (Bucur) 2009; 104: 687-696 [PMID: 20187466]
2 Lobo DN, Balfour TW, Iftikhar SY, Rowlands BJ. Periampullary diverticula and pancreaticobiliary disease. *Br J Surg* 1999; 86: 588-597 [PMID: 10361174 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01121.x]
3 Ko KS, Kim SH, Kim HC, Kim IH, Lee SO. Juxtapapillary duodenal diverticula risk development and recurrence of biliary stone. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 772-776 [PMID: 22787373 DOI: 10.3346/jkms.2012.27.7.772]
4 Ozogul B, Ozturk G, Kisaoglu A, Aydinli B, Yildirgan M, Atamanalp SS. The clinical importance of different localizations of the papilla associated with juxtapapillary duodenal diverticula. *Can J Surg* 2014; 57: 337-341 [PMID: 25265108 DOI: 10.1503/cjs.021113]
5 Løtveit T, Skar V, Osnes M. Juxtapapillary duodenal diverticula. *Endoscopy* 1988; 20 Suppl 1: 175-178 [PMID: 3139398 DOI: 10.1055/s-2007-1018171]
6 孔宪忠. 十二指肠乳头旁憩室与胰胆疾病的关系. 中华消化内镜杂志 1997; 14: 866-867
7 Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Dadoukis I. The role of juxtapapillary duodenal diverticula in biliary stone disease. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 543-547 [PMID: 11923769 DOI: 10.1067/mge.2002.122615]
8 郑锦锋, 余小舫, 张卓, 周汉新. 十二指肠乳头旁憩室与胆石病关系的探讨. 腹部外科 2005; 18: 153-154
9 Tzeng JJ, Lai KH, Peng NJ, Lo GH, Lin CK, Chan HH, Hsu PI, Cheng JS, Wang EM. Influence of juxtapapillary diverticulum on hepatic clearance in patients after endoscopic sphincterotomy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 772-776 [PMID: 15853993 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03782.x]
10 丁雪丽, 田宇彬, 赵清喜. 十二指肠乳头旁憩室与胆总管结石和胰腺炎发生的相关分析. 中华胰腺病杂志 2008; 8: 16-18
11 朱明莉, 曾宪忠, 姜开通, 鲁临. 乳头旁憩室对经内镜逆行胰胆管造影术诊疗影响的临床分析. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 259-260
12 李桂, 王剑雄, 孔棣, 张晖. 十二指肠乳头旁憩室与胆胰疾病关系的临床研究. 中国中西医结合外科杂志 2013; 19: 389-390
13 温德才, 郭仁宣. Oddi括约肌功能障碍. 中华肝胆外科杂志 2001; 7: 440-443
14 曾斌, 姚育红, 廖爱军, 石巍. 诊治性内镜下逆行胰胆管造影操作技巧及并发症分析. 中国内镜杂志 2007; 13: 413-415
15 杨建锋, 张啸. 内镜下十二指肠乳头括约肌切开并发出血的原因、处理及预防. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 386-388
16 Rajnakova A, Goh PM, Ngoi SS, Lim SG. ERCP in patients with periampullary diverticulum. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 625-628 [PMID: 12828047]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

同行评价

JDD在临床中并不少见, 此类患者ERCP时操作难度加大, 容易引起并发症. 本文收集1267例临床病例, 病例数目多且难得, 对ERCP术的开展有一定的临床指导意义.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 438-442

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.438

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

超声内镜在食管癌术前分期中的应用价值及存在的问题

王金林, 陈 倩, 吴小力, 王 云, 侯 伟, 郭巧珍, 陈念钧, 程 斌

背景资料

食管癌治疗方案的确定基于准确的术前分期, 超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)食管癌分期被认为是目前最准确的术前分期方法, 如何进一步提高其T分期及N分期的准确性存在争议.

王金林, 陈倩, 吴小力, 王云, 侯伟, 郭巧珍, 陈念钧, 程斌, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

王金林, 主要从事超声内镜应用研究.

作者贡献分布: 王金林负责查阅文献、资料收集、数据处理并撰写文章, 陈倩与吴小力协助文章设计并对文章进行修改, 王云协助查阅文献与文章修改, 侯伟、郭巧珍及陈念钧协助资料收集, 程斌负责文章设计及文章修改.

通讯作者: 程斌, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. b.cheng@tih.tjmu.edu.cn
电话: 027-83663334

收稿日期: 2016-11-15
修回日期: 2016-12-19
接受日期: 2016-12-26
在线出版日期: 2017-02-18

Endoscopic ultrasound for preoperative staging of esophageal cancer: Application value and problems encountered

Jin-Lin Wang, Qian Chen, Xiao-Li Wu, Yun Wang, Wei Hou, Qiao-Zhen Guo, Nian-Jun Chen, Bin Cheng

Jin-Lin Wang, Qian Chen, Xiao-Li Wu, Yun Wang, Wei Hou, Qiao-Zhen Guo, Nian-Jun Chen, Bin Cheng, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Bin Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. b.cheng@tih.tjmu.edu.cn

Received: 2016-11-15
Revised: 2016-12-19
Accepted: 2016-12-26
Published online: 2017-02-18

Abstract

AIM

To assess the value of endoscopic ultrasound (EUS) in preoperative staging of esophageal cancer and discuss the problems encountered.

METHODS

A retrospective review was conducted on 388 patients with esophageal cancer who underwent EUS examination and esophagectomy from April 2014 to September 2016 at our hospital. We calculated the sensitivity, specificity and accuracy of EUS in preoperative staging of esophageal cancer and compared the characteristics of the patients with and without stenosis.

RESULTS

The diagnostic accuracy of EUS for T1, T2, T3 and T4 stages was 92.8%, 82.9%, 84.5%, and 95.4%, respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of EUS for the diagnosis of N1+ were 59.6%, 81.8% and 69.2%, respectively. In patients with stenosis, 79.5% had T3+ and 64.4% had N1+, both of which were significantly higher than those in patients without stenosis ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The accuracy of EUS in T staging in patients with esophageal cancer is high, and it is a reliable diagnostic tool. For patients with stenosis, pre-dilatation should be omitted and the patients should be referred for neoadjuvant therapy.

同行评议者

马苏美, 主任医师, 兰州大学第一医院超声科; 许建新, 副主任医师, 福建医科大学教学医院莆田市第一医院胸外科

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic ultrasound; Esophageal cancer; Preoperative staging; Stenosis

Wang JL, Chen Q, Wu XL, Wang Y, Hou W, Guo QZ, Chen NJ, Cheng B. Endoscopic ultrasound for preoperative staging of esophageal cancer: Application value and problems encountered. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 438-442 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/438.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.438

摘要

目的

探讨超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)在食管癌分期中的应用价值及存在的问题.

方法

回顾性分析华中科技大学同济医学院附属同济医院2014-04/2016-09 388例食管癌患者的临床资料, 计算EUS分期敏感性、特异性及准确性, 比较梗阻及无梗阻患者临床特征.

结果

EUS对T1、T2、T3、T4期食管癌分期准确性分别为92.8%、82.9%、84.5%、95.4%. EUS判断有无淋巴结转移的敏感性为59.6%、特异性为81.8%、准确性为69.2%. 梗阻组T3+期比例为79.5%, 64.4%的患者已经出现淋巴结转移(N1+), 均高于无梗阻组(P<0.05).

结论

EUS食管癌T分期准确性很高, 是目前食管癌术前T分期首选方法. 对于梗阻患者, 无需扩张后行EUS分期, 建议直接接受新辅助疗法.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声内镜; 食管癌; 术前分期; 梗阻

核心提要: 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)对于食管癌T分期准确性很高, 是目前食管癌术前T分期首选方法. 对于梗阻型食管癌患者, 无需进行扩张后完成EUS分期, 建议患者接受肿瘤综合治疗.

王金林, 陈倩, 吴小力, 王云, 侯伟, 郭巧珍, 陈念钧, 程斌. 超声内镜在食管癌术前分期中的应用价值及存在的问题. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 438-442 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/438.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.438

0 引言

食管癌的发病率与死亡率居高不下, 并且发病率呈现升高趋势, 其5年生存率大约为13%[1], 超过70%的患者在诊断时已经出现局部进展或远处转移[2]. 食管癌治疗方案的选择基于准确的术前分期. 根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)TNM分期方法, T分期基于肿瘤浸润深度, 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)能准确显示食管管壁层次, 对病变浸润深度的判断具有明显的优势. 此外, EUS也可以对食管壁外淋巴结及腹腔淋巴结进行扫查, 进行N分期. 目前, 在临床工作中, 食管癌患者治疗方式的选择, 很大程度上取决于EUS分期[3,4]. EUS食管癌分期被认为是目前最准确的术前分期方法[5,6], 但是部分食管癌患者食管管腔狭窄, EUS进境困难, 是选择扩张后分期, 还是局部分期, 或者直接放弃EUS分期, 如何选择尚无定论. 本研究将进一步探讨EUS在食管癌分期中的应用价值及存在的问题, 明确对于梗阻型食管癌患者EUS分期的必要性.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 病历资料: 华中科技大学同济医学院附属同济医院2014-04/2016-09, 接受EUS扫查后进行手术切除的食管癌患者388例, 男314例, 女74例, 平均年龄60.25岁. 其中315例患者EUS通过顺利, 完成T分期及N分期, 73例患者食管管腔狭窄, EUS无法通过, 仅部分完成T分期.

1.1.2 使用器材: 日本奥林巴斯环扫EUS GF-UE 260(Olympus, Tokyo, Japan); 日本奥林巴斯超声主机EU-ME1(Olympus, Tokyo, Japan), 及富士超声主机SU-8000(Fujifilm, Tokyo, Japan).

1.2 方法 术前准备同普通胃镜, 排除心肺功能障碍后注射异丙酚等麻醉, 心电监护, 吸氧. 内镜操作由高年资EUS医师完成, 术中大体观察病灶后开启超声系统, 使用频率为7.5-10.0 MHz, 扫查病灶全程, 评估病灶浸润深度, 同时观察壁外淋巴结及邻近脏器情况.

T分期标准[7]. T1: 肿瘤侵犯黏膜肌层或黏

研发前沿
国内对于食管癌EUS分期临床应用价值缺乏大规模研究, 其存在的问题和困难相关报道相对缺乏. 本文将回顾性研究388例接受EUS术前分期患者的临床资料, 进一步探讨EUS在食管癌分期中的应用价值及存在的问题.

相关报道
国外报道显示EUS食管癌T分期准确性很高, 但是对T1-T2期食管癌存在过度分期的问题. N分期准确性高于PET-CT等其他影像学检查, 可结合弹性成像等技术进一步提高其N分期准确性.

创新盘点
本研究探讨了EUS在食管癌分期中的应用价值及存在的问题, 国内相关文献较少.

表 1　388例纳入患者临床资料

项目	*n*(%)
肿瘤部位	
食管上段	28(7.2)
食管中段	200(51.5)
食管下段	160(41.2)
病理诊断	
鳞癌	356(91.8)
腺癌	22(5.7)
小细胞癌/神经内分泌肿瘤	10(2.6)
肿瘤分化	
高分化	166(42.8)
中分化	148(38.1)
低分化	74(19.1)
肿瘤T分期	
T1	46(11.9)
T2	12(32.5)
T3	180(46.4)
T4	36(9.3)
肿瘤N分期	
N0	204(52.6)
N1	103(26.5)
N2	6(15.7)
N3	20(5.2)

膜下层; T2: 肿瘤侵犯固有肌层; T3: 肿瘤侵犯外膜层; T4: 肿瘤侵犯邻近脏器, 如胸膜、主动脉、肺等.

N分期标准[7,8]. 当淋巴结超声影像特点符合以下标准中2项及以上, 我们即判定为转移淋巴结: (1)直径>10 mm; (2)圆形; (3)低回声; (4)边界清晰. N0: 无区域淋巴结转移; N1: 1-5个区域淋巴结转移; N2: 6-9个区域淋巴结转移; N3: ≥10个区域淋巴结转移.

统计学处理 采用SPSS19.0软件处理数据, 分类变量采用χ^2检验, 连续变量采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入病例总体情况 根据手术病理结果, 本次纳入388例食管癌患者肿瘤主要位于食管中下段(92.7%), 病理类型主要为高中分化鳞癌, 多为T2-T3期肿瘤, 超过一半(52.6%)患者无淋巴结转移(表1).

2.2 EUS食管癌T分期及N分期结果分析 以手术病理分期为金标准, 分别计算EUS对于不同T分期的食管癌分期效率. EUS对T1、T2、T3、T4期食管癌分期准确性分别为92.8%、82.9%、84.5%、95.4%(表2). 对于N分期, 我们纳入无梗阻完成扫查的315例患者进行分析, 结果显示, EUS扫查判断食管癌有无淋巴结转移的诊断敏感性为59.6%、特异性为81.8%、阳性预测值为80.9%、阴性预测值为61.4%, 准确性为69.2%.

2.3 梗阻组与无梗阻组患者临床特征分析 30.1%梗阻组患者为低分化癌, 高于无梗阻组(16.5%), 差异有统计学意义. 梗阻组T3+期患者比例高达79.5%, 且64.4%的患者已经出现淋巴结转移, 均高于无梗阻组(P<0.05, 表3).

3 讨论

准确的术前分期对于食管癌患者治疗方式的选择至关重要. 对于T3-T4期及有转移淋巴结的食管癌患者, 术前新辅助治疗或者围手术期化疗可以改善患者生存期. 一项纳入10个随机对照研究、1209例患者的荟萃分析[9]结果显示, 术前接受新辅助治疗的食管癌患者2年生存率可提高13%. 目前, EUS被认为是食管癌术前分期最可靠的方法[6,10]. 根据本研究结果, EUS对T1、T2、T3、T4期食管癌分期准确性分别为92.8%、82.9%、84.5%、95.4%. 这与之前的研究结果是一致的[11].

从我们的研究结果中可以发现, 对于T1期食管癌, EUS分期的敏感性仅39.1%, 超过60%(28/46)的T1期患者存在分期过高的问题. 这可能是由于肿瘤组织周边存在炎症反应, 在超声影像上容易误导操作者做出过度分期[12,13]. 目前一般认为, 没有突破黏膜肌层的患者可以接受内镜治疗, 所以AJCC第7版食管癌分期将T1期食管癌分为T1a和T1b, 即肿瘤侵犯黏膜肌层归为T1a, 肿瘤侵犯黏膜下层归为T1b. 鉴于我们目前的结果, EUS分期难以达到此分期目标. 有学者提出, 向黏膜下层注射生理盐水后进行超声扫查, 可大大提高EUS对T1a和T1b期肿瘤鉴别能力[14]. 这种方法有望提高EUS对于早期食管癌的分期价值.

T3+期食管癌患者的治疗需要结合术前新辅助化疗[15], 因此, T2期和T3期的鉴别也是很重要的一个问题[8]. 我们的研究结果显示, 16例T2期肿瘤诊断错误, 其中15例过度分期为T3期, 28例T3期肿瘤诊断错误, 25例错误分期为T2期肿瘤. T2-T3期肿瘤EUS分期错误可能与以下3个因素相关: (1)部分患者外膜层不规则,

表 2 EUS T分期结果

EUS T分期	病理T分期				敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确性(%)
	T1	T2	T3	T4					
T1	18	0	0	0	39.1	100.0	100.00	92.4	92.8
T2	23	110	25	2	87.3	80.9	68.75	92.9	82.9
T3	5	15	152	12	84.4	84.6	82.60	86.3	84.5
T4	0	1	3	22	61.1	98.9	84.60	96.1	95.4

EUS: 超声内镜.

表 3 无梗阻组*n* = 315和梗阻组*n* = 73临床特征比较*n*(%)

	无梗阻组	梗阻组	*P*值
性别			0.541
男	253(80.3)	61(83.6)	
女	62(19.7)	12(16.4)	
年龄(yr, 平均值)	60.47	59.51	0.351
肿瘤部位			0.851
食管上段	22(7.0)	6(8.2)	
食管中段	161(51.1)	39(53.4)	
食管下段	132(41.9)	28(38.4)	
病理诊断			0.283
鳞癌	286(90.8)	70(95.9)	
腺癌	19(6.0)	3(4.1)	
小细胞癌/神经内分泌肿瘤	10(3.2)	0(0)	
肿瘤分化			0.008
高-中分化	263(83.5)	51(69.9)	
低分化	52(16.5)	22(30.1)	
肿瘤T分期			<0.001
T1-T2	158(50.2)	15(20.5)	
T3-T4	157(49.8)	58(79.5)	
肿瘤N分期			0.001
N0	178(56.5)	26(35.6)	
N1+	137(43.5)	47(64.4)	

固有肌层被挤压变形, 导致EUS判断是否侵犯外膜层困难; (2)在实际操作过程中, 大部分医生存在疑问时, 会选择过度分期, 以保证患者得到充分足量的治疗; (3)我们研究纳入的388例患者中, 73例(18.8%)的患者存在梗阻, EUS无法通过, 无法扫查病灶全程, 这可能是T3期肿瘤被错误分期为T2期的主要原因.

我们的研究结果显示, EUS对食管癌N分期敏感性为59.6%、特异性为81.8%、准确性为69.2%, 这与Kutup等[5]报道的结果基本一致. 尽管这个数据不尽人意, 但EUS依旧是目前评估转移淋巴结最准确的方法[8]. 随着EUS器械的发展, 很多新型超声主机可进行弹性成像评估, 这种技术可以进一步提高EUS对于转移淋巴结判断的敏感性和特异性. 根据Knabe等[16]的研究结果, EUS结合弹性成像技术, 对于转移淋巴结诊断的敏感性可达88.9%, 特异性可达86.7%. 此外, 对于纵膈及腹膜后怀疑恶性转移的淋巴结, 我们可以通过EUS引导下细针穿刺取材活检, 虽然这是一种有创性操作, 但是其并发症发生率非常低[17]. 根据我们前期的结果显示, EUS引导下细针穿刺对于转移淋巴结诊断的敏感性为87.5%、特异性为100%、准确性为93.5%.

对于梗阻的食管癌患者分期, 内镜医师可选择扩张后分期, 也可进行部分分期, 我们选择的是后者. 扩张后分期虽然可以提高分期准确性, 但是扩张导致穿孔的风险很高. 文献报道称食管癌恶性梗阻扩张后穿孔发生率高达24%[18], 恶性梗阻穿孔率远高于良性梗阻穿孔率[19]. 我们将梗阻组与无梗阻组临床特征进行了比较分析, 发现梗阻组患者病理分期T3+(79.5%)及N1+(64.4%)比例均高于无梗阻组. 根据本研究结果, T3期肿瘤分期准确性84.5%, 淋巴结分期准确性为69.2%. 基于以上数据, 我们认为, 对于梗阻患者, 应避免进行扩张后进行EUS分期. 推荐临床医生直接将梗阻患者作为T3+患者进行治疗, 即术前进行新辅助化疗.

总之, EUS对于食管癌T分期准确性很高, 是目前食管癌术前T分期首选方法. 但其对于早期食管癌应用价值有限, 对于T2和T3期的鉴别, 需要更多的研究寻找更好的评估方法. EUS食管癌N分期准确性有待进一步提高, 我们可以结合弹性成像、穿刺活检等技术. 对于梗阻型食管癌患者, 如果EUS无法通过, 无需进行扩张后完成EUS分期, 建议患者接受肿瘤综合治疗.

应用要点

EUS是目前食管癌术前T分期首选方法, EUS食管癌N分期准确性有待进一步提高, 大家可以结合弹性成像、穿刺活检等技术. 对于梗阻型食管癌患者, 建议患者接受肿瘤综合治疗.

同行评价

本文选题紧跟临床前沿, 研究方案设计严谨, 层次清晰, 有实用价值.

4 参考文献

1 Kim T, Grobmyer SR, Smith R, Ben-David K, Ang D, Vogel SB, Hochwald SN. Esophageal cancer--the five year survivors. *J Surg Oncol* 2011; 103: 179-183 [PMID: 21259254 DOI: 10.1002/jso.21784]

2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]

3 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084 [PMID: 22646630 DOI: 10.1056/NEJMoa1112088]

4 Almhanna K, Shridhar R, Meredith KL. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: is there a standard of care? *Cancer Control* 2013; 20: 89-96 [PMID: 23571699]

5 Kutup A, Link BC, Schurr PG, Strate T, Kaifi JT, Bubenheim M, Seewald S, Yekebas EF, Soehendra N, Izbicki JR. Quality control of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer. *Endoscopy* 2007; 39: 715-719 [PMID: 17661247 DOI: 10.1055/s-2007-966655]

6 Shimpi RA, George J, Jowell P, Gress FG. Staging of esophageal cancer by EUS: staging accuracy revisited. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 475-482 [PMID: 17725937 DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.1051]

7 陈龙奇. 制订2009第7版食管癌TNM分期标准. 中国胸心血管外科临床杂志 2008: 52-55

8 Pech O, Günter E, Dusemund F, Origer J, Lorenz D, Ell C. Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy* 2010; 42: 456-461 [PMID: 20306385 DOI: 10.1055/s-0029-1244022]

9 Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226-234 [PMID: 17329193 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70039-6]

10 Choi J, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010; 24: 1380-1386 [PMID: 20033712 DOI: 10.1007/s00464-009-0783-x]

11 O'Farrell NJ, Malik V, Donohoe CL, Johnston C, Muldoon C, Reynolds JV, O'Toole D. Appraisal of staging endoscopic ultrasonography in a modern high-volume esophageal program. *World J Surg* 2013; 37: 1666-1672 [PMID: 23568244 DOI: 10.1007/s00268-013-2004-y]

12 Rösch T, Lorenz R, Zenker K, von Wichert A, Dancygier H, Höfler H, Siewert JR, Classen M. Local staging and assessment of resectability in carcinoma of the esophagus, stomach, and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 460-467 [PMID: 1511822 DOI: 10.1016/S0016-5107(92)70477-5]

13 Hölscher AH, Dittler HJ, Siewert JR. Staging of squamous esophageal cancer: accuracy and value. *World J Surg* 1994; 18: 312-320 [PMID: 8091770 DOI: 10.1007/BF00316809]

14 Li JJ, Shan HB, Gu MF, He L, He LJ, Chen LM, Luo GY, Xu GL. Endoscopic ultrasound combined with submucosal saline injection for differentiation of T1a and T1b esophageal squamous cell carcinoma: a novel technique. *Endoscopy* 2013; 45: 667-670 [PMID: 23807801 DOI: 10.1055/s-0033-1344024]

15 Garg PK, Sharma J, Jakhetiya A, Goel A, Gaur MK. Preoperative therapy in locally advanced esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8750-8759 [PMID: 27818590 DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8750]

16 Knabe M, Günter E, Ell C, Pech O. Can EUS elastography improve lymph node staging in esophageal cancer? *Surg Endosc* 2013; 27: 1196-1202 [PMID: 23093233 DOI: 10.1007/s00464-012-2575-y]

17 Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Jue TL, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf RN, Shergill AK, Cash BD. Adverse events associated with EUS and EUS with FNA. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 839-843 [PMID: 23684089 DOI: 10.1016/j.gie.2013.02.018]

18 Van Dam J, Rice TW, Catalano MF, Kirby T, Sivak MV. High-grade malignant stricture is predictive of esophageal tumor stage. Risks of endosonographic evaluation. *Cancer* 1993; 71: 2910-2917 [PMID: 8490818 DOI: 10.1002/1097-0142(19930515)71:10<2910]

19 Quine MA, Bell GD, McCloy RF, Matthews HR. Prospective audit of perforation rates following upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England. *Br J Surg* 1995; 82: 530-533 [PMID: 7613903 DOI: 10.1002/bjs.1800820430]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 443-447

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.443

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

强化护理干预对内镜下食管静脉曲张套扎术疗效的影响

周敏芳, 黄立江, 赵海敏

周敏芳, 黄立江, 赵海敏, 宁波市第四人民医院消化内科 浙江省宁波市 315700

周敏芳, 主管护师, 主要从事消化科护理工作.

基金项目: 宁波市科技惠民计划基金资助项目, No. 2016C51023.

作者贡献分布: 此课题由周敏芳与赵海敏设计; 研究过程由周敏芳、黄立江及赵海敏完成; 数据分析由周敏芳与黄立江完成; 本论文写作由周敏芳、黄立江及赵海敏完成.

通讯作者: 赵海敏, 副主任医师, 315700, 浙江省宁波市象山县丹东街道东谷路291号, 宁波市第四人民医院消化内科.
zhaoseaman@163.com
电话: 0574-56736890

收稿日期: 2016-12-03
修回日期: 2016-12-20
接受日期: 2016-12-26
在线出版日期: 2017-02-18

Clinical effects of intensified nursing intervention in patients undergoing endoscopic ligation of esophageal varices

Min-Fang Zhou, Li-Jiang Huang, Hai-Min Zhao

Min-Fang Zhou, Li-Jiang Huang, Hai-Min Zhao, Department of Gastroenterology, Ningbo Fourth People's Hospital, Ningbo 315700, Zhejiang Province, China

Supported by: Ningbo Science and Technology Project, No. 2016C51023.

Correspondence to: Hai-Min Zhao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Ningbo Fourth People's Hospital, 291 Donggu Road, Dandong Street, Xiangshan County, Ningbo 315700, Zhejiang Province, China. zhaoseaman@163.com

Received: 2016-12-03
Revised: 2016-12-20
Accepted: 2016-12-26

Published online: 2017-02-18

Abstract

AIM

To evaluate the clincial effects of intensified nursing in patients undergoing endoscopic ligation of esophageal varices.

METHODS

Patients with esophageal varices treated at Department of Gastroenterology of Ningbo Fourth People's Hospital from January 2013 to August 2016 were selected and randomized into two groups to receive either intensified nursing intervention (n = 112) or conventional nursing (n = 108). Both groups were treated by endoscopic ligation. The incidence of postoperative complications associated with ligation such as bleeding, fever and dysphagia, and the rate of satisfaction of patients to clinical nursing were compared between the two groups.

RESULTS

Baseline data of patients in the two groups, such as age, gender, severity of esophageal varices, liver function (Child-Pugh grade), and recent bleeding, had no significant difference (P > 0.05). Compared with the conventional nursing group, the intensified nursing group had significantly reduced incidence of postoperative complications such as bleeding, fever, and dysphagia, and improved satisfaction of patients to clinical nursing (P < 0.05).

CONCLUSION

For patients undergoing endoscopic ligation of esophageal varices, intensified perioperative

背景资料
食管静脉曲张是门脉高压症引起的并发症. 导致门脉压力增高的疾病有肝内和肝外两大类. 在成人, 病毒性肝炎性肝硬化是引起门脉高压症的首要因素.

同行评议者
孙莉, 副主任护师, 大连医科大学附属第一医院心脏重症监护室; 阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

研发前沿
强化护理是系统化整体护理的体现, 以现代护理观为指导, 对服务对象提供包括生理、心理、社会、精神、信仰和文化等各方面全方位的护理. 但目前国内护理实践受医院人力资源配置不合理、护理观念滞后的制约, 推广强化护理模式有助于护理工作适应医学科学的发展.

nursing intervention can significantly reduce the incidence of postoperative complications and improve the patients' satisfaction to nursing care.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intensified nursing intervention; Esophageal varices; Ligation; Complications; Satisfaction

Zhou MF, Huang LJ, Zhao HM. Clinical effects of intensified nursing intervention in patients undergoing endoscopic ligation of esophageal varices. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 443-447 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/443.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.443

摘要

目的

研究强化护理干预在内镜下食管静脉曲张套扎术(esophageal varices ligation, EVL)治疗食管静脉曲张治疗中的临床作用.

方法

自2013-01, 将在宁波市第四人民医院消化内科确诊为食管静脉曲张并进行内镜下套扎治疗的患者, 按照随机数字表法, 随机纳入强化护理组及常规护理组, 截止2016-08, 分别纳入112例与108例患者. 针对两组患者术后出血、发热、胸部不适等并发症发生情况及临床护理满意度进行观察比较.

结果

两组患者在年龄、性别、食管静脉曲张严重程度、肝功能Child-Pugh分级、近期出血情况均无明显统计学差异(P>0.05). 与常规护理组患者相比, 强化护理组患者术后出血、发热、胸部不适等并发症发生率均显著降低(P<0.05); 临床护理满意度评价显著提升(P<0.05).

结论

对食管静脉曲张的患者, 在内镜下EVL前后进行强化的护理干预, 可以显著的降低术后的并发症并提高患者对临床护理的满意度.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 强化护理; 食管静脉曲张; 套扎术; 并发症; 满意度

核心提要: 对食管静脉曲张的患者, 在内镜下食管静脉曲张套扎术前、术中及术后进行强化的护理干预, 可以显著的降低术后的并发症和提高患者对临床护理的满意度.

周敏芳, 黄立江, 赵海敏. 强化护理干预对内镜下食管静脉曲张套扎术疗效的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 443-447 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/443.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.443

0 引言

胃食管静脉曲张是门脉高压的最常见并发症之一[1], 一旦破裂出血往往出血量大, 病情凶险, 病死率高达50%[2]. 目前, 对食管静脉曲张的患者实施内镜下食管静脉曲张套扎术(esophageal varices ligation, EVL)是预防和治疗食管曲张静脉破裂的有效方法[3,4]. EVL使用静脉套扎器结扎食管曲张的静脉, 使食管曲张的静脉缺血坏死, 以达到消除曲张静脉和止血的作用. EVL治疗效果受到很多因素的影响, 术后并发症, 如出血、感染、吞咽困难及胸部不适等也常有发生. 强化、优质的护理照顾有助于提高手术的成功率和减少手术相关并发症的发生. 本研究对112例行EVL治疗的患者实施强化护理, 与同期常规护理的108例患者进行对比研究, 探讨强化护理对患者术后出血、发热、胸部不适等并发症发生情况及临床护理满意度的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 自2013-01, 将在宁波市第四人民医院消化内科确诊为食管静脉曲张并进行内镜下套扎治疗的患者, 按照随机数字表法, 随机纳入强化护理组及常规护理组, 截止2016-08, 分别纳入112例与108例. 食管静脉曲张的确诊采用内镜检查的方法. 依据2016年中华医学会肝病学分会发布的《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》对食管静脉曲张进行分级[5]. 两组患者一般资料比较差异无明显统计学意义(P>0.05, 表1). 本研究经医院伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 EVL治疗: 第1步, 进行常规胃镜检查, 再次确诊食管静脉曲终的诊断, 并确定食管静脉曲张的范围与程度; 第2步, 将安装有MBL-6-F多连环套扎器的胃镜缓慢插入食管, 对准并将

相关报道
内镜下食管静脉曲张套扎术(esophageal varices ligation, EVL)后并发症包括出血、发热、穿孔、感染、咽部不适、胸部疼痛、吞咽梗阻等, 目前研究认为并发症的发生除了治疗本身的影响外, 术后患者饮食不当、排便、咳嗽、过度弯腰、起床用力过猛等, 使腹腔内压力增大致出血, 术后用药依从性差等因素也是并发症发生的影响因素.

表 1　两组患者一般资料比较 [mean ± SD, *n*(%)]

		强化护理组(*n* = 112)	常规护理组(*n* = 108)	*P*值
年龄		47.32 ± 10.76	48.06 ± 12.10	0.63
性别	男	73(67.6)	78(69.6)	0.74
严重程度分级				0.67
	轻度	48(44.4)	49(43.8)	
	中度	50(46.3)	56(50.0)	
	重度	10(9.3)	7(6.3)	
肝功能Child-Pugh分级				0.32
	A级	37(34.3)	28(25.0)	
	B级	60(55.6)	70(62.5)	
	C级	11(10.2)	14(12.5)	
近期出血	有	37(34.3)	34(30.4)	0.54

创新盘点
本研究将研究对象随机分组, 通过随机化平衡被试间的差异, 较为客观地反映了强化护理组相对常规护理组的优势.

塑料帽充分接触需要治疗的目标静脉, 在持续负压的作用下将曲张的静脉吸入帽内形成静脉瘤, 当内镜出现一片红色视野时打出橡皮圈套住曲张的静脉; 第3步, 注入少量空气, 观察已释放套扎静脉的结扎情况. 术后2 wk时复查内镜, 重复治疗直至曲张的静脉完全消失. 术后3 mo后内镜复查, 判断食管曲张静脉的消除情况.

1.2.2 护理干预: 常规护理组给予常规的护理措施, 包括: 术前各项检查及用药、手术相关注意事项; 术中患者生命体征的密切观察; 术后病情观察、饮食指导、清洁护理及出院指导. 强化护理组实施强化护理干预的内容在常规护理干预的基础上增加了环境护理、健康教育、心理疏导、饮食护理、家庭支持护理与出院后的随访. (1)环境护理: 给患者提供舒适温馨清洁的环境, 一方面使患者身心放松, 有利于其愉快的接受治疗与护理, 增加依从性, 另一方面洁净的环境能减少患者感染的发生与交叉感染; (2)健康教育: 入院时主管医生及护士对患者及其家属就食管静脉曲张形成的原因、可能造成的危害、预防其破裂日常生活中需注意的事项及针对食管静脉曲张目前的主要治疗方法进行宣教与沟通, 建立良好的医患关系; 术前对患者及其家属进行访视, 简单介绍内镜下EVL流程及手术过程中需要配合的事项; (3)心理疏导: 术前术后主管护士耐心倾听患者主诉, 及时了解并在容许的范围内尽量满足患者及家属的需求, 减轻患者及家属的心理负担, 帮助疏解焦虑、紧张的情绪, 放松心态及建立战胜疾病的信心; (4)饮食护理: 对食管静脉曲张患者尤为重要, 术前常规禁食8 h, 禁饮4 h; 术后禁食1-2 d后可进温热流质饮食, 2 wk后可增加半流质、软质食物的摄入. 饮食应以清淡、易于消化, 高营养为主, 忌粗糙、辛辣刺激的食物. 同时指导患者进食时尽量细嚼慢咽, 以免由于食管静脉内外压力的骤然上升而发生曲张的食管静脉破裂出血; (5)家庭支持护理: 患者身体上、心灵上都比较脆弱, 患者良好心态的保持离不开家属的悉心照顾与支持. 护理人员与患者家属进行沟通, 一方面使家属多与患者进行沟通, 了解患者的顾虑与需求, 给予患者精神上鼓励、支持与关心; 另一方面, 家属应尽量给患者创造和谐的家庭氛围, 树立医治的信心及积极配合治疗; (6)出院后随访: 对出院后的患者进行定期的随访, 1次/mo的电话随访, 一共3次, 一方面了解患者的主诉与需求, 并对患者存在的疑惑进行解答, 另一方面, 对患者饮食、用药等基本护理项目进行进一步的指导.

1.2.3 结果评估: 观察对比两组患者静脉曲张消除率、术后出血、感染、胸部不适并发症发生情况及临床护理满意度评价. 其中临床护理满意度的调查具体分成4个等级, 分别为: 非常满意、满意、一般与不满意[6].

统计学处理 计量资料采用mean±SD表示, 如患者的年龄, 两组间的比较采用两独立样本的*t*检验; 计数资料采用频数与百分比表示, 如性别, 食管静脉曲张的严重程度、并发症发生率、临床护理满意度等, 两组间的比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法检验. 采用双侧检验, *P*值<0.05为差异具有显著统计学意义.

应用要点
对行内镜下EVL的患者实施强化护理干预措施, 有助于预防手术相关并发症的发生, 同时提高患者的临床护理满意度, 在临床实践中具有一定的应用推广价值.

名词解释
内镜下EVL是一种安全、有效的食管静脉曲张破裂出血止血和预防出血的治疗方法. 使用静脉套扎器结扎食管曲张的静脉, 使食管曲张的静脉缺血坏死, 以达到消除曲张静脉和止血的作用.

表 2　两组患者曲张静脉消除率: 出血、发热、吞咽困难等并发症发生比较 *n*(%)

	n	消除情况	出血	发热	吞咽困难	总并发症
常规护理组	108	78(72.2)	10(9.3)	13(12.0)	12(11.1)	35(32.4)
强化护理组	112	94(83.9)	3(2.7)	5(4.5)	4(3.6)	12(10.7)
*P*值		0.036	0.039	0.04	0.031	<0.01

表 3　两组患者临床护理满意度比较 *n*(%)

	n	非常满意	满意	一般	不满意
常规护理组	108	54(50.0)	31(28.7)	19(17.6)	4(3.7)
强化护理组	112	71(63.4)	33(29.5)	6(5.4)	2(1.8)
*P*值		0.021			

所用统计分析通过SPSS21.0统计软件完成.

2 结果

2.1 两组患者曲张静脉消除率比较 常规护理干预组与强化护理干预组患者的食管曲张静脉消除数分别为78例(72.2%)与94例(83.9%), 两组比较差异具有显著的统计学意义, 强化护理组食管静脉曲张消除率高于常规护理组(表2).

2.2 两组患者并发症发生情况比较 两组患者术后并发症, 如出血、发热及吞咽困难的发生率比较差异具有显著的统计学意义, 强化护理组并发症发生率低于常规护理组(表2).

2.3 两组患者临床护理满意度比较 两组患者护理满意度总体比较差异具有统计学意义(P = 0.021), 强化护理组护理满意度优于常规护理组(表3).

3 讨论

肝硬化食管胃静脉曲张出血的防治包括预防首次出血、治疗急性出血和预防再出血[7]. 应用内镜下EVL治疗食管静脉曲张是预防食管静脉曲张破裂出血的主要方法之一[8,9]. 本研究中对行EVL的患者实施不同护理干预方法比较, 与常规护理干预组相比, 实行强化护理干预组的患者术后出血、发热及吞咽困难等并发症明显降低, 提高了对患者的护理质量.

随着医学模式的转变, 护理方法也发生根本的改变, 从传统的生物医学护理模式转化为生物-心理-社会护理模式, 护理更注重服务对象的整体性及预防疾病和促进健康的措施. 强化护理干预是基于综合护理概念为核心、遵循行为护理的原则与方法, 适应生物-医学-社会医学模式的转变而提出[10-12]. 强调以患者为中心, 实施护理时要兼顾疾病的有效治疗、周围环境因素及患者心理因素的影响. 王瑞等[13]系统评价了肝硬化患者的心理特征以及评价心理护理干预的效果. Meta分析发现肝硬化患者突出危机心理为抑郁(65.0%)和焦虑(37.3%), 心理护理干预能明显改善肝硬化患者抑郁症状或焦虑症状的量化评分, 心理护理对焦虑症状的改善较抑郁症状更为明显. 故医护人员须重视肝硬化患者的危机心理, 积极的心理护理干预能改善其危机心理. 吴世馨等[14]对肝硬化顽固性腹水患者实施综合的心理护理干预、强化术前、术中及术后的管理, 并给予患者生活护理干预, 并发症预防护理干预, 综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水有效改善患者心理功能、生活能力和社交功能, 提高了临床治疗和护理效果, 降低并发症发生率. 吴静冰等[15]对强化护理干预策略对ICU气管插管患者非计划性拔管的影响作用进行了研究, 发现ICU气管插管治疗患者给予强化护理干预, 能够显著降低患者的非计划性拔管, 对于确保患者安全, 提高患者护理满意度具有显著作用. 本研究中套扎手术前对患者及其术进行疾病及手术相关知识的宣教, 对患者进行心理疏导, 使其了解的术中步骤及配合注意事项, 有利于患者保持心理状态、情绪的稳定, 某种程度上有利于减少血流动力学的波动, 保持门脉压力的稳定; 强调套扎术后患者饮食营养护理、手术相关并发症的观察及出院后的定期随访是确保手术成功

与减少手术并发症的关键, 对提高套扎术治疗的疗效和改善患者的预后至关重要.

总之, 对实行内镜下EVL的食管静脉曲张患者实施强化的护理干预措施, 有助于预防并发症的发生, 同时提高了患者的临床护理满意度, 在临床实践中具有一定的应用价值.

4 参考文献

1 Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5035-5050 [PMID: 23964137 DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5035]
2 王广华, 谭万岱, 杜长夫. 内镜下套扎联合硬化剂治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效及安全性. 山东医药 2013; 53: 60-62
3 王占军, 柳忠生, 王贞彪, 张斌, 吕富靖, 金瑞. 肝硬化食管静脉曲张套扎术565例疗效分析. 中国消化内镜 2007; 1: 26-28
4 张晖, 文进军, 左凡, 汪娟. 内镜下食管静脉曲张套扎术治疗肝硬化食管静脉曲张56例疗效观察. 山东医药 2015; 55: 63-65
5 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 刘玉兰, 庄辉. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 203-219
6 谷波, 张骏, 成翼娟. 住院患者护理满意度量表信度效度测量. 护理学杂志 2008; 23: 45-47
7 王吉耀. 肝硬化门脉高压食管胃静脉曲张出血的防治. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 195-197
8 Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2534-2541 [PMID: 25741164 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2534]
9 Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Isomoto H, Nakao K. Endoscopic management of esophagogastric varices in Japan. *Ann Transl Med* 2014; 2: 42 [PMID: 25333017 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.05.02]
10 曾良宵, 熊北斗, 吴德芳. 经皮穿刺肝动脉栓塞化疗治疗肝癌的综合护理评价. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 71-72
11 马敏芝. 行为护理的原则与方法. 护士进修杂志 1997; 11: 6-8
12 王雨欢, 刘大武. 谈生物心理社会医学模式. 医学信息 2002; 15: 525-525
13 王瑞, 张宗霞, 骆欧, 张铭光. 肝硬化患者心理特征和心理护理的系统评价. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3037-3042
14 吴世馨, 何行春, 陈梅, 闫晓卿. 综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1154-1158
15 吴静冰, 吴婉珍, 高祥, 何淑芳, 陈丽双. 强化护理干预策略对ICU气管插管非计划性拔管的影响. 中外医疗 2016; 27: 156-158

同行评价

目前, 对食管静脉曲张的患者实施内镜下EVL是预防和治疗曲张静脉破裂的有效方法. EVL治疗效果受到很多因素的影响, 术后并发症, 如出血、感染、吞咽困难及胸部不适等也常有发生. 对患者EVL围手术期采取有效的护理干预措施, 对于减少并发症发生和改善预后具有一定的意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 448-451

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.448

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

厚朴排气合剂治疗胃食管反流性咳嗽的疗效观察

唐晓媛, 曾省都, 刘惟优, 陈国峰, 袁小亮, 饶运帷

唐晓媛, 曾省都, 刘惟优, 陈国峰, 袁小亮, 饶运帷, 赣南医学院第一附属医院呼吸内科 江西省赣州市 341000

唐晓媛, 主治医师, 主要从事支气管哮喘与间质性肺炎等相关研究.

基金项目: 赣州市指导性科技计划基金资助项目, No. GZ2015ZSF069.

作者贡献分布: 唐晓媛负责课题设计与写作; 曾省都与饶运帷负责收集患者资料; 刘惟优负责指导课题; 陈国峰负责评估症状与疗效; 袁小亮负责数剧分析.

通讯作者: 唐晓媛, 主治医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院呼吸内科. 790553251@qq.com

收稿日期: 2016-11-24
修回日期: 2016-12-15
接受日期: 2016-12-19
在线出版日期: 2017-02-18

背景资料
当前临床上针对胃食管反流性咳嗽患者多采用常规西药治疗, 尽管能够在一定程度上减轻症状, 同时达到一定的治疗成效, 但是长期应用常规西药治疗方案效果并不理想, 且容易产生药物依赖性. 故此, 作者从中西医结合角度探讨更为高效、安全的治疗方案.

同行评议者
黄志刚, 主任医师, 副教授, 上海同济大学附属东方医院消化科; 雷招宝, 主任药师, 江西省丰城市人民医院药剂科

Clinical efficacy of Houpu Paiqi mixture in treatment of gastroesophageal reflux cough

Xiao-Yuan Tang, Sheng-Dou Zeng, Wei-You Liu, Guo-Feng Chen, Xiao-Liang Yuan, Yun-Wei Rao

Xiao-Yuan Tang, Sheng-Dou Zeng, Wei-You Liu, Guo-Feng Chen, Xiao-Liang Yuan, Yun-Wei Rao, Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Supported by: Guiding Science and Technology Plan of Ganzhou, No. GZ2015ZSF069.

Correspondence to: Xiao-Yuan Tang, Attending Physician, Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. 790553251@qq.com

Received: 2016-11-24
Revised: 2016-12-15
Accepted: 2016-12-19
Published online: 2017-02-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of Houpu Paiqi mixture in the treatment of gastroesophageal reflux cough.

METHODS

From February 2014 to February 2016, 60 patients with gastroesophageal reflux cough were randomly divided into three groups and treated with omeprazole enteric-coated capsule alone (group A), omeprazole enteric-coated capsules plus domperidone plus Houpu Paiqi mixture (group B), and omeprazole enteric-coated capsules plus domperidone (group C). Therapeutic effects, adverse reactions, and recurrence were compared among the three groups.

RESULTS

The total effective rate was 85.0% for group A, 95.0% for group B, and 80.0% for group C, and there was a significant difference between group B and group A or C ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the total effective rate between groups A and C ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions (5.0% for group A, 0.0% for group B, and 10.0% for group C) or the rate of recurrence (35.0% for group A, 15.0% for group B, and 45.0% for group C) ($P > 0.05$).

CONCLUSION

In patients with gastroesophageal reflux cough, treatment with Houpu Paiqi mixture

can not only improve the clinical symptoms, but also reduce the rates of adverse reactions and relapse.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Houpu Paiqi mixture; Gastroesophageal reflux cough; Clinical efficacy

Tang XY, Zeng SD, Liu WY, Chen GF, Yuan XL, Rao YW. Clinical efficacy of Houpu Paiqi mixture in treatment of gastroesophageal reflux cough. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 448-451 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/448.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.448

摘要

目的

观察厚朴排气合剂对胃食管反流性咳嗽的临床治疗效果.

方法

将2014-02/2016-02共收治胃食管反流性咳嗽患者60例, 随机分为3组, A组为奥美拉唑肠溶胶囊联合厚朴排气合剂治疗组, B组为奥美拉唑肠溶胶囊、多潘立酮片联合厚朴排气合剂治疗组, C组为奥美拉唑肠溶胶囊联合多潘立酮片治疗组. 对比3组患者治疗治疗效果、不良反应发生率和复发率.

结果

A组患者临床治疗总有效率为85.0%, B组患者临床治疗总有效率为95.0%, C组患者临床治疗总有效率为80.0%, B组与A组和C组相比, 差异具有显著性(P<0.05); A组和C组患者的临床治疗总有效率无显著性差异(P>0.05); A组不良反应发生率为5.0%, B组不良反应发生率为0.0%, C组不良反应发生率为10.0%, 3组对比, 差异不具有显著性(P>0.05); A组复发率为35.0%, B组复发率为15.0%, C组复发率为45.0%, 3组对比, 差异不具有显著性(P>0.05).

结论

厚朴排气合剂辅助治疗胃食管反流性咳嗽具有较好疗效, 值得在临床病例中进行大样本研究.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 厚朴排气合剂; 胃食管反流性咳嗽; 临床疗效

核心提要: 本文重点在于研究胃食管反流性咳嗽患者更佳的治疗方案, 通过分组对照临床试验, 结果发现奥美拉唑、厚朴排气合剂和多潘立酮联合治疗不仅具有较高的有效性, 安全性也较为理想, 在此类患者的临床治疗中显示出良好的应用价值.

唐晓媛, 曾省都, 刘惟优, 陈国峰, 袁小亮, 饶运帷. 厚朴排气合剂治疗胃食管反流性咳嗽的疗效观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 448-451 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/448.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.448

0 引言

胃食管反流主要是指胃酸与其他胃内容物通过反流进入食管, 可导致患者出现一系列临床症状, 严重的将导致患者发生组织病理学改变[1]. 胃食管反流的主要临床症状为胃烧灼、胃反酸、胸骨后疼痛等. 以慢性咳嗽为主要临床症状的胃食管反流被称之为胃食管反流性咳嗽[2]. 胃食管反流性咳嗽在临床中比较常见, 其主要临床症状为咳嗽、咽部不适、恶心、呕吐、胃部反酸、口苦、烧心等, 严重的胃食管反流性咳嗽将对患者的日常生活产生影响[3,4]. 为胃食管反流性咳嗽的有效治疗, 我们在胃食管反流性咳嗽的病例中初步观察了厚朴排气合剂的治疗效果, 现将研究结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 赣南医学院第一附属医院2014-02/2016-02共收治胃食管反流性咳嗽患者60例, 纳入标准: 慢性咳嗽2 mo以上, 胸部X线片显示无明显改变的患者; 咳嗽与患者进食密切相关, 例如进食后咳嗽的患者; 咳嗽的同时伴有明显的胃食管反流症状, 例如反酸、烧心等; 胃镜或钡餐造影显示反流性食管炎炎性改变患者. 男34例, 女26例, 患者的年龄16-60岁, 平均年龄为39.5岁±4.5岁, 病程为2 mo-10年不等, 平均病程为3.9年±2.1年. 病情轻度患者15例, 中度患者30例, 重度患者15例. 本组患者的临床诊断符合中华医学会呼吸病分会颁布的《咳嗽的诊治与治疗指南(草案)》中的相关标准. 随机将本组60例胃食管反流性咳嗽患者分为3组, 每组20例, 3组患者在性别、年龄、病程、病情程度等一般资料方面无显著性差异(P>0.05), 具有可比性. 所用药物: 奥美

研发前沿

西医对胃食管反流性咳嗽的主要治疗方法以抗反流药物治疗为主, 例如应用抑酸剂、胃肠促动力药物等. 但上述药物存在一定弊端, 例如起效慢, 且治疗时间长、不良反应大、停药后复发率较高, 临床治疗的有效性与安全性得不到有效保障.

相关报道

为了研究治疗胃食管反流性咳嗽的最佳治疗方案, 专家们进行了大量的临床研究, 并认为中医在治疗胃食管反流性咳嗽中具有西医无法比拟的独特优势, 故此中西医联合治疗方案在胃食管反流性咳嗽患者显示出良好且广泛的应用前景.

创新盘点
中医认为, 胃食管反流的病机为胃失和降、肝失疏泄、肺气上逆导致咳嗽. 因此, 治疗胃食管反流性咳嗽应从肺部治疗开始, 以肝胃治疗为本、以止咳治疗为标, 标本兼治, 以取得更好的临床疗效. 故此本研究尝试将厚朴排气合剂引入胃食管反流并的治疗中.

表 1　2组患者总体治疗效果对比 (n = 20)

分组	痊愈	有效	无效	总有效率n(%)
A组	11	6	3	17(85.0)
B组	14	5	1	19(95.0)[a]
C组	10	6	4	16(80.0)
F值		2.297		1.263

[a]P<0.05 *vs* A、C组, χ^2 = 4.261、5.082.

表 2　2组患者不良反应发生率与复发率对比 (n = 20, n[%])

分组	不良反应发生率	复发率
A组	1(5.0)	7(35.0)
B组	0(0.0)[a]	3(15.0)[c]
C组	2(10.0)	9(45.0)
F值	2.927	3.096

[a]P<0.05 *vs* A、C组, χ^2 = 3.251、4.021; [c]P<0.05 *vs* A、C组, χ^2 = 4.673、5.124.

拉唑肠溶胶囊(淄博万杰制药有限公司生产, 生产批准文号: 国药准字H20023426); 厚朴排气合剂(山东瑞阳制药有限公司生产, 批准文号: 国药准字H11041003); 多潘立酮片(西安杨森制药有限公司生产, 生产批准文号: 国药准字H10910003).

1.2 方法

1.2.1 治疗: A组: 口服奥美拉唑肠溶胶囊20 mg/次, 1次/d; 口服厚朴排气合剂治疗, 50 mL/次, 口服1次/d. B组: 口服奥美拉唑肠溶胶囊20 mg/次, 1次/d; 口服厚朴排气合剂治疗, 50 mL/次, 1次/d; 口服多潘立酮片10 mg/次, 3次/d. C组: 口服奥美拉唑肠溶胶囊20 mg/次, 1次/d. 口服多潘立酮片10 mg/次, 3次/d.

1.2.2 疗效评定标准: (1)反流症状评分: 对烧心、反酸、胸骨后疼痛和咽部异物感4项症状按程度与频率记录评分. 程度评估标准: 0分为无症状; 1分为症状不明显, 医生提醒方可记起; 2分为有主诉症状, 但并不影响正常生活; 3分为症状明显, 且对正常生活产生影响. 发作频率评估标准: 0分为发病频率每周<1 d, 1分为每周发病2-3 d, 2分为每周发病4-5 d, 3分为每周发病6-7 d. 单项症状积分为症状严重程度积分与发作频率积分之积; (2)咳嗽症状评分: 0分为日间咳嗽或无咳嗽症状, 1分为1-2次短暂咳嗽, 2分为2次以上短暂咳嗽, 3分为频繁咳嗽, 但并不影响正常生活, 分为频繁咳嗽, 且影响正常生活, 5分为夜间咳嗽; (3)总体疗效判定: 本研究的总体疗效评定分为痊愈、有效和无效3个等级, 其中, 痊愈: 患者的反流与咳嗽临床症状完全消失; 有效: 患者的反流与咳嗽临床症状有所好转; 无效: 临床症状无改变, 甚至出现加重趋势. 临床治疗总有效率 = (痊愈病例数+有效病例数)/总病例数×100%.

统计学处理 本研究中的数据均应用SPSS18.0数据处理软件进行分析和处理, 计数资料运用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组患者总有效率对比 A组患者临床治疗总有效率为85.0%, B组患者临床治疗总有效率为95.0%, C组患者临床治疗总有效率为80.0%, B与A组和C组相比, 差异具有显著性(P<0.05); A组和C组患者的临床治疗总有效率无显著性差异(P>0.05, 表1).

2.2 3组患者不良反应发生率与复发率比较 治疗过程中, 患者发生的主要不良反应为口干、头痛、便秘、腹部痉挛、嗜睡等. 其中, A组不良反应发生率为5.0%, 复发率为35.0%, B组不良反应发生率为0.0%, 复发率为15.0%, C组不良反应发生率为10.0%, 复发率为45.0%, 3组对比, 差异不具有显著性(P>0.05, 表2).

3 讨论

胃食管反流性咳嗽是慢性咳嗽的一种, 患者的主要临床症状为反复咳嗽, 多数患者均为刺激性干咳, 黏痰少量[5,6]. 此外, 胃食管反流性咳嗽患者的临床症状除反复咳嗽外, 部分患者还伴有不同程度的反酸、烧心、胸骨后灼热感、餐后咳嗽加重等症状[7]. 胃食管反流性咳嗽的发病原因与发病机制目前仍不十分清楚, 西医认为, 高位反流、低位反流、气道高敏性和食

应用要点
于胃食管反流性咳嗽患者而言, 采用奥美拉唑、厚朴排气合剂和多潘立酮联合治疗的效果最好、安全性最高. 但由于本研究的样本数量不足, 研究存在一定局限性, 应进行大样本研究, 以提高胃食管反流性咳嗽的治疗效果.

管运动功能失调等是导致胃食管反流性咳嗽的原因[8]. 此外, 焦虑、抑郁等不良情绪也可能使导致患者发生胃食管反流性咳嗽的重要病因[9]. 但迄今为止没有一种学说和研究能科学解释胃食管反流性咳嗽的发病原因[10]. 因此, 有研究[11]认为胃食管反流性咳嗽的发生是多种因素共同作用的结果.

西医对胃食管反流性咳嗽的主要治疗方法以抗反流药物治疗为主, 例如应用抑酸剂、胃肠促动力药物等[12]. 但上述药物存在一定弊端, 例如起效慢, 且治疗时间长、不良反应大、停药后复发率较高, 临床治疗的有效性与安全性得不到有效保障. 同时, 抗反流手术治疗缺少有效证据, 临床疗效无法确定, 未能广泛开展. 为了研究治疗胃食管反流性咳嗽的最佳治疗方案, 专家们进行了大量的临床研究, 并认为中医在治疗胃食管反流性咳嗽中具有西医无法比拟的独特优势[13-15]. 中医认为, 胃食管反流的病机为胃失和降、肝失疏泄、肺气上逆导致咳嗽[16]. 因此, 治疗胃食管反流性咳嗽应从肺部治疗开始, 以肝胃治疗为本、以止咳治疗为标, 标本兼治, 以取得更好的临床疗效[17].

厚朴排气合剂是山东瑞阳制药有限公司研发出的一种新型中药制剂, 对腹部手术后患者胃肠功能的恢复具有重要的治疗价值. 《金匮要略》中指出, 厚朴具有行气消胀, 消除脘腹胀满的功效[18]. 厚朴的主要成分为厚朴酚, 对抑制胃酸分泌、抗菌、抗溃疡、镇静中枢神经等均具有重要功效[19]. 与厚朴排气合剂中的其他成分, 例如木香、枳实、大黄等联合作用, 对改善胃食管反流患者的胃肠功能具有重要意义[20].

本研究结果显示, B组患者临床治疗总有效率与A组和C组之间存在显著性差异, A组和C组患者的临床治疗总有效率无显著性差异. 另外, 在不良反应率与复发率方面, B组也明显优于A组和C组. 说明对于胃食管反流性咳嗽患者而言, 采用奥美拉唑、厚朴排气合剂和多潘立酮联合治疗的效果最好、安全性最高. 但由于本研究的样本数量不足, 研究存在一定局限性, 应进行大样本研究, 以提高胃食管反流性咳嗽的治疗效果.

4 参考文献

1 马洪明, 高兴慧, 田金洲. 从肺胃相关角度探析胃食管反流性咳嗽. 世界中西医结合杂志 2015; 10: 1346-1348
2 孔灵菲, 李芹子. 胃食管反流性咳嗽的诊断和治疗. 国际呼吸杂志 2010; 7: 426-427
3 王宇, 余莉, 邱忠民. 胃食管反流性咳嗽的发病机制及诊疗. 中华哮喘杂志(电子版) 2010; 4: 308-311
4 孔灵菲, 李芹子. 胃食管反流性咳嗽的诊断和治疗. 中华哮喘杂志(电子版) 2010; 4: 312-313
5 王轶, 朱生樑. 胃食管反流性咳嗽的治疗进展. 医学研究生学报 2014; 12: 1328-1331
6 杨希, 江米足. 胃食管反流性咳嗽发病机制的研究进展. 中华儿科杂志 2014; 2: 156-160
7 吕寒静, 邱忠民. 缺乏食管pH监测时如何诊断胃食管反流性咳嗽. 中国临床医生 2014; 7: 13-16
8 占新辉, 王微, 符思, 张喆, 吕冉, 刘瑜. 胃食管反流性咳嗽的中西医治疗进展. 中国中西医结合消化杂志 2014; 9: 556-559
9 禹晓娟, 刘丽, 熊志强, 潘佳, 曾微. 胃食管反流病的治疗进展. 现代生物医学进展 2014; 13: 2577-2579
10 李东, 刘承. 肃降肺胃法治疗胃食管反流性咳嗽的临床观察. 中华中医药杂志 2009; 24: 90-92
11 史芸, 江月萍. 铝碳酸镁联合质子泵抑制剂治疗胃食管反流性咳嗽的临床观察. 中华内科杂志 2014; 5: 403-404
12 储芸兰. 中西医结合治疗胃食管反流性咳嗽临床观察. 基层医学论坛 2011; 15: 1049-1050
13 吕寒静, 邱忠民. 胃食管反流性咳嗽诊治的新认识. 中华结核和呼吸杂志 2014; 12: 934-936
14 谭方. “聚于胃, 关于肺”理论研究–从肺胃相关论治慢性咳嗽. 北京: 北京中医药大学, 2011
15 金硕焕, 余小萍. 慢性咳嗽中医研究进展. 实用中医药杂志 2014; 9: 884-886
16 刘维英, 余勤, 岳红梅, 张佳宾, 李龙, 汪小亚, 胡建明, 冯涛, 濮家源. 兰州地区不明原因慢性咳嗽的病因. 中华结核和呼吸杂志 2016; 5: 362-367
17 李鹏宇. 胃食管反流性咳嗽的治疗体会. 中国医药指南 2012; 10: 195-196
18 李耸岩, 韩学利, 孙超. 中西医结合治疗胃食管反流性咽喉炎. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志 2010; 5: 286-287
19 叶辉. 中西医结合治疗胃食管反流性咳嗽临床观察. 当代医学 2012; 18: 153-154
20 王善慧. 老年人胃食管反流性慢性咳嗽39例诊治分析. 中国基层医药 2014; 16: 2412-2413

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

名词解释

胃食管反流性咳嗽是慢性咳嗽的一种, 患者的主要临床症状为反复咳嗽, 多数患者均为刺激性干咳, 黏痰少量. 此外, 胃食管反流性咳嗽患者的临床症状除反复咳嗽外, 部分患者还伴有不同程度的反酸、烧心、胸骨后灼热感、餐后咳嗽加重等症状, 严重影响日常生活质量.

同行评价

本文选题新颖, 目前国内未见报道, 研究的角度比较独特, 具有一定的创新性与先进性, 也有临床实际应用价值, 对胃食管反流性咳嗽的治疗具有一定的借鉴意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 452-455

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.452

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

消毒供应中心持续质量改进对提高无痛胃镜检查患者安全性的影响及相关性

蒋丽迁

背景资料

无痛胃镜检查是临床上常用的诊断方法, 该方法能实现食管、胃、十二指肠胃部疾病的诊断和鉴别, 并且该方法准确、全面性较高, 能为临床疾病的诊断、治疗提供依据和参考. 因此, 如何更好地选择适合的护理方法对提高无痛胃镜检查安全性具有重要的意义.

蒋丽迁, 衢州市中医医院消毒供应中心 浙江省衢州市 324002

蒋丽迁, 主管护师, 主要从事消毒供应中心护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由蒋丽迁独立完成.

通讯作者: 蒋丽迁, 主管护师, 324002, 浙江省衢州市衢化路117号, 衢州市中医医院消毒供应中心. 494784197@qq.com
电话: 0570-3086081

收稿日期: 2016-11-25
修回日期: 2016-12-19
接受日期: 2016-12-26
在线出版日期: 2017-02-18

Effect of continuous quality improvement in disinfection supply center on safety of patients undergoing gastroscopy

Li-Qian Jiang

Li-Qian Jiang, Disinfection Supply Center, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quzhou 324002, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Qian Jiang, Nurse-in-Charge, Disinfection Supply Center, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 117 Quhua Road, Quzhou 324002, Zhejiang Province, China. 494784197@qq.com

Received: 2016-11-25
Revised: 2016-12-19
Accepted: 2016-12-26
Published online: 2017-02-18

Abstract

AIM

To observe the effect of continuous quality improvement in disinfection supply center on the safety of patients undergoing gastroscopy.

METHODS

Eighty patients who would undergo painless endoscopy were enrolled in this study. From June 2014, continuous quality improvement was implemented in our disinfection supply center. The impact of continuous quality improvement in disinfection supply center on the safety of gastroscopic examination was analyzed, and the intangible results were evaluated.

RESULTS

After implementation of continuous quality improvement in disinfection supply center, the incidence of nausea and vomiting and restlessness decreased significantly ($P < 0.05$), and the success rate of painless gastroscopy became significantly higher ($P < 0.05$). The quality of problem-solving, communication, cooperation, self-confidence, cohesion and thinking ability of the circle after the implementation of quality control circle was improved obviously. At the same time, the implementation of quality control circle activities can greatly improve the safety of patients who underwent painless gastroscopy.

CONCLUSION

Continuous quality improvement in disinfection supply center can improve the safety of painless gastroscopy and the intangible results.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者

马久红, 副主任护师, 南昌大学第一附属医院消化内镜中心; 潘玉凤, 副主任护师, 福建医科大学附属第一医院内镜室; 王玉娟, 主任护师, 华北电网有限公司北京电力医院护理部

Key Words: Painless endoscopy; Disinfection supply center; Continuous quality improvement; Safety; Intangible results

Jiang LQ. Effect of continuous quality improvement in disinfection supply center on safety of patients undergoing gastroscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 452-455 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/452.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.452

摘要

目的

观察消毒供应中心持续质量改进对提高无痛胃镜检查患者安全性的影响及相关性.

方法

取无痛胃镜检查患者80例, 针对无痛胃镜检查患者中的影响因素, 从2014-06开始消毒供应中心开始实施持续质量改进, 对实施前、后的胃镜患者检查安全性进行分析, 并对无形成果进行评估.

结果

消毒供应中心持续质量改进实施后恶心呕吐、躁动发生率低于实施前(P<0.05); 消毒供应中心持续质量改进实施后无痛胃镜检查一次成功率高于实施前(P<0.05); 品管圈实施后圈员解决问题能力、沟通能力、合作能力、自信心、凝聚力及拓展思维能力均得到明显的提高. 同时, 品管圈活动的实施能大大提高无痛胃镜检查患者安全性.

结论

消毒供应中心实施持续质量改进能提高无痛胃镜检查患者安全性, 能提高无形成果, 值得推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 无痛胃镜检查; 消毒供应中心; 持续质量改进; 安全性; 无形成果

核心提要: 临床中对于无痛胃镜检查患者采用消毒供应中心持续质量改进能降低运送突发事件发生率, 能改善患者预后, 临床应用价值高.

蒋丽迁. 消毒供应中心持续质量改进对提高无痛胃镜检查患者安全性的影响及相关性. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 452-455 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/452.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.452

0 引言

无痛胃镜检查是临床上常用的诊断方法, 该方法能实现食管、胃、十二指肠胃部疾病的诊断和鉴别, 并且该方法准确、全面性较高, 能为临床疾病的诊断、治疗提供依据和参考[1]. 但是, 患者行无痛胃镜检查时需要从口插入胃镜, 检查过程中不免会发生病痛、恶心、呕吐等不适, 导致检查安全性相对较差, 部分患者检查时对检查方法产生害怕、恐惧等负性情绪, 甚至拒绝检查, 从而对临床疾病诊疗产生较大的不便[2,3]. 因此, 临床上采取有效的措施提高无痛胃镜检查患者安全性具有重要的意义[4]. 为了探讨消毒供应中心持续质量改进对提高无痛胃镜检查患者安全性的影响及相关性. 取2014-06/2016-08医院收治无痛胃镜检查患者80例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取无痛胃镜检查患者80例, 男57例, 女23例, 年龄21-73岁, 平均47.5岁±1.4岁. 纳入标准: (1)符合无痛胃镜检查临床诊断标准; (2)患者对试验知情同意, 且检查前均完成相关宣传教育. 排除标准: (1)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (2)排除合并严重心、肝、肾功能异常者; (3)排除合并传染性疾病及意识不清或存在精神障碍者.

1.2 方法

1.2.1 调查和分析现存的问题: 2014-06/2016-08共有80例患者在衢州市中医医院进行无痛胃镜检查, 在咨询无痛胃镜检查医生的前提下翻阅检查的记录本, 对患者发放自拟问卷调查表, 了解患者检查过程中安全性问题. 调查发现: 2.5%患者存在安全性问题, 分析原因主要包括以下几方面: (1)患者方法. 由于无痛胃镜检查的特殊性, 需要将胃镜经过口插入, 部分患者容易产生恐惧、害怕等心理; 部分患者对无痛胃镜检查缺乏了解, 导致患者麻醉不足情况下发生恶心、呕吐等, 造成患者检查依从性较差; (2)护士人员. 检查前由于护士对患者督促、宣教不够, 无法了解和评估患者内心的真实想法, 造成检查时不配合, 增加无痛胃镜检查风险[5,6]. 为了避免人为技术引起的恶心及呕吐, 所有患者均由医院同一位影像学医生对其进行检查.

1.2.2 问题分析及专业学习: 针对无痛胃镜检查过程中存在的安全性问题, 医院相关部门应该

研发前沿

无痛胃镜检查一直以来是临床中关注的重点, 临床上患者检查过程中多以常规护理为主, 但是患者检查过程中安全性较差, 选择合适的护理方法提高无痛胃镜检查安全性是值得思考的问题.

相关报道

无痛胃镜检查患者护理方法已经有相关的报道, 多数研究均以常规护理为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 消毒供应中心持续质量改进的实施效果理想, 能降低突发事件发生率.

创新盘点
本研究对无痛胃镜检查的持续质量改进方法进行分析，并且认为消毒供应中心持续质量改进的实施能提高无痛胃镜检查患者安全性，能取得预期效果.

表 1　80例无痛胃镜检查患者持续质量改进前、后安全性情况比较 [n = 80, n(%)]

时间	恶心呕吐	躁动	一次检查成功率
实施后	2(2.50)	1(1.25)	78(97.50)
实施前	4(5.0)	5(7.50)	73(91.25)
χ^2值	6.492	5.779	6.125
P值	<0.05	<0.05	<0.05

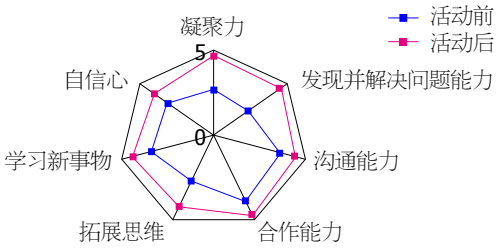


图 1　品管圈活动前、后雷达图.

加强质量控制，定期召开会议，熟悉胃肠疾病的病因、发生机制等，了解无痛胃镜检查的原理、方法、适应证、操作要点及注意事项等[7]. 1.2.3 *护理*：为了提高无痛胃镜检查患者安全性，应针对检查过程中的影响因素建立相应的措施：(1)营造舒适环境. 检查前应该为患者营造良好的氛围，控制检查室内温度为20-25 ℃，湿度为60%-70%，让患者处于一种舒适的环境中；(2)检查前热情预约. 检查前加强胃镜预约，了解患者是否存在无痛胃镜检查禁忌证，护士向患者简单介绍无痛胃镜检查的相关步骤、注意事项、麻醉方法等，尽可能取得患者的配合[8,9]；(3)检查中详细指导. 检查过程中，操作者必须操作娴熟、语言轻柔，善于采用通俗易懂的语言指导患者，必要时由患者家属陪同协助沟通. 检查过程中应该根据患者反映及时调整患者体位，尽可能让患者舒适，密切观察患者生命体征，对于异常患者立即采取有效的措施进行干预处理；(4)检查后宣教. 检查结束后仔细询问患者是否有不适，叮嘱患者在观察室进行30 min观察，待无明显异常者方可离开，告知患者检查后的注意事项等[10,11]；(5)随时发现问题，及时改进. 护士定期抽查，仔细询问患者及无痛胃镜检查患者，了解患者无痛胃镜检查不安全的影响因素、患者配合情况等，针对存在的问题进行持续质量改进.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理，计数资料行χ^2检验，采用n(%)表示，P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 *有形成果* 消毒供应中心持续质量改进实施后恶心呕吐、躁动发生率低于实施前(P<0.05)；消毒供应中心持续质量改进实施后无痛胃镜检查一次成功率高于实施前(P<0.05，表1).

2.2 *无形成果* 品管圈实施后圈员解决问题能力、沟通能力、合作能力、自信心、凝聚力及拓展思维能力均得到明显的提高. 同时，品管圈活动的实施能大大提高无痛胃镜检查患者安全性(图1).

3 讨论

无痛胃镜检查是临床上常用的检查方法，随着无痛胃镜检查设备的不断改良和细小化，使得无痛胃镜检查过程中患者安全性较高. 但是，部分患者检查过程中由于对检查方法、受传统思想的影响，导致患者对无痛胃镜检查产生恐惧感，造成患者检查预后较差，从而增加检查风险[12]. 近年来，消毒供应中心实施持续质量改进在无痛胃镜检查患者中得到应用，且效果理想. 本研究中，消毒供应中心持续质量改进实施后恶心呕吐、躁动发生率，低于实施前(P<0.05)；消毒供应中心持续质量改进实施后无痛胃镜检查一次成功率，高于实施前(P<0.05)；消毒供应中心持续质量改进是一种新型的护理模式，能加强患者宣传教育，让患者对无痛胃镜检查有所了解，让患者做到心里有数，提高患者与护士之间的沟通、交流，消除患者内心的负性情绪，能让患者以良好的心态接受检查，提高检查依从性和配合度，降低了不良事件发生率[13]. 同时，持续质量改进的实施能科学地使用品管圈工具，及时发现无痛胃镜检查过程中危险因素，及时找出原因、制定计划并实施，并进行持续质量改进，提升了参与者综合能力的，善于集中解决临床中存在的问题，达到事半功倍的效果，促进护理质量

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义，并且对无痛胃镜检查患者选择合适运送护理方法具有显著的指导作用，且临床中消毒供应中心持续质量改进能降低无痛胃镜检查风险，临床应用前景也比较广泛.

的持续改进[14,15]. 本研究中, 品管圈实施后圈员解决问题能力、沟通能力、合作能力、自信心、凝聚力及拓展思维能力均得到明显的提高. 同时, 品管圈活动的实施能大大提高无痛胃镜检查患者安全性.

总之, 消毒供应中心实施持续质量改进能提高无痛胃镜检查患者安全性, 能提高无形成果, 值得推广应用.

4 参考文献

1 薛卫红, 杨静芳, 顾旭. 危险因素分析在老年冠心病护理的应用. 实用临床医药杂志 2015; 19: 133-135

2 van Engen-Verheul MM, de Keizer NF, van der Veer SN, Kemps HM, Scholte op Reimer WJ, Jaspers MW, Peek N. Evaluating the effect of a web-based quality improvement system with feedback and outreach visits on guideline concordance in the field of cardiac rehabilitation: rationale and study protocol. *Implement Sci* 2014; 9: 780 [PMID: 25551791 DOI: 10.1186/s13012-014-0131-y]

3 涂雪梅. 延续性护理干预对冠心病介入治疗患者预后质量的影响及临床分析. 实用临床医药杂志 2015; 19: 4-6

4 Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1119-1127 [PMID: 21406649 DOI: 10.1001/jama.2011.308]

5 黄红霞. 双心护理对冠心病合并糖尿病患者病情管理能力及生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2015; 19: 10-12

6 王咏梅. 多样性护理方式在糖尿病合并冠心病患者护理中的应用效果观察. 实用临床医药杂志 2015; 19: 13-16

7 姜海燕, 赵辉, 张仲慧. 责任制护理对冠心病患者护理质量及病情康复的影响. 实用临床医药杂志 2015; 19: 105-106

8 蒋红英. 自我管理指导对冠心病患者心绞痛发作及满意度的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 90-92

9 郭红英, 舒玉兰, 肖雪英. 持续质量改进在提高腔镜手术器械准备完好率中的应用. 内蒙古中医药 2013; 32: 61

10 Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi T, Fukuhara S, Akizawa T, Saito A, Asano Y, Kurokawa K, Pisoni RL, Port FK. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int* 2007; 11: 340-348 [PMID: 17576300 DOI: 10.1111/j.1542-4758.2007.00190.x]

11 Wald R, Tentori F, Tighiouart H, Zager PG, Miskulin DC. Impact of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in a large dialysis network. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 257-266 [PMID: 17261428 DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.11.027]

12 聂雷霞, 张敏, 雷慧蓉. 持续质量改进在优质护理服务管理中的应用. 护理研究(上旬版) 2013; 27: 367-369

13 李颖红, 吴丽颖, 岑美珍. 持续质量改进在消毒供应中心质量管理中的效果探讨. 吉林医学 2013; 34: 3041-3042

14 曾雪梅, 陈媛, 陈冰. “五常法”在手术室管理中的应用及效果评价. 中国医学创新 2014; 11: 140-142

15 魏美霞. 持续质量改进在供应室集中管理模式实施的应用效果分析. 临床医学工程 2015; 22: 940-941

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

名词解释

胃镜: 通过胃镜能顺次地、清晰地观察食管、胃、十二指肠球部甚至降部的黏膜状态, 而且可以进行活体的病理学和细胞学检查的过程称无痛胃镜检查. 无痛胃镜检查诊断可靠、安全性高.

同行评价

本研究设计合理, 内容实用, 对基层医院医师有很好的参考价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 456-462

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.456

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

熊去氧胆酸联合糖皮质激素治疗原发性胆汁性肝硬化伴自身免疫性肝炎特征的疗效观察

刘香漫, 徐 芸, 保 洁, 高素纪, 华 静, 康改玲

背景资料

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是国内外肝病领域研究的热点, AILD中原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)伴自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)特征的相关研究较少, 其病因机制、诊疗标准及治疗尚无统一意见.

刘香漫, 徐芸, 保洁, 高素纪, 华静, 康改玲, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

刘香漫, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由徐芸、保洁及刘香漫设计; 研究过程由刘香漫、高素纪及康改玲操作完成; 研究所用试剂与分析工具由徐芸提供; 数据分析由刘香漫、保洁及华静完成; 本论文写作由刘香漫完成; 徐芸审校.

通讯作者: 徐芸, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
xuyun@medmail.com.cn
电话: 0371-66862052

收稿日期: 2016-11-10
修回日期: 2016-12-01
接受日期: 2016-12-19
在线出版日期: 2017-02-18

Ursodeoxycholic acid combined with glucocorticoids for treatment of primary biliary cirrhosis with characteristics of autoimmune hepatitis

Xiang-Man Liu, Yun Xu, Jie Bao, Su-Ji Gao, Jing Hua, Gai-Ling Kang

Xiang-Man Liu, Yun Xu, Jie Bao, Su-Ji Gao, Jing Hua, Gai-Ling Kang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Yun Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. xuyun@medmail.com.cn

Received: 2016-11-10
Revised: 2016-12-01
Accepted: 2016-12-19
Published online: 2017-02-18

同行评议者

陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 芦永福, 副教授, 副主任医师, 青海大学附属医院消化科; 张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科; 张雅丽, 主任医师, 黑龙江省中医药科学院

Abstract

AIM

To observe the efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) combined with glucocorticoids in the treatment of primary biliary cirrhosis (PBC) with characteristics of autoimmune hepatitis (AIH).

METHODS

Thirty-one patients with PBC with AIH characteristics were divided into two group: a UDCA alone group and a UDCA combined with glucocorticoid group. Blood biochemical indexes before and after treatment were retrospectively analyzed. Immunoglobulin indexes, liver pathological changes, and the status of response to treatment were also observed.

RESULTS

In both groups, the levels of alkaline phosphatase (ALP), γ-glutamyl transferase (GGT) and immunoglobulin M (IgM) decreased after therapy, and the improvement of ALP and IgM had statistical significance ($P < 0.05$). In the combination group, alanine transaminase, aspartate transaminase, GGT, ALP, globulin, and immunoglobulin obviously improved compared with baseline values. Biochemical responses showed no significant difference between the two groups, although the combination group had a higher response

rate. In patients with different pathological stages of disease, ALP response rate was statistically significant ($P < 0.05$). The degree and extent of liver inflammation or fibrosis and bile duct damage significantly improved after treatment in the combination group.

CONCLUSION

For patients with PBC with AIH characteristics, a definitive diagnosis should be achieved as early as possible. UDCA plus glucocorticoid treatment is recommended to better control the progression of the disease.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Biliary; Autoimmune hepatitis characteristics; Glucocorticoids; Treatment outcome

Liu XM, Xu Y, Bao J, Gao SJ, Hua J, Kang GL. Ursodeoxycholic acid combined with glucocorticoids for treatment of primary biliary cirrhosis with characteristics of autoimmune hepatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 456-462 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/456.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.456

摘要

目的

回顾性研究熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)联合糖皮质激素治疗原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)伴自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)特征的临床疗效.

方法

根据不同治疗方案回顾性的将31例PBC伴AIH特征的患者分为单用UDCA组和UDCA联合糖皮质激素组, 根据患者肝脏病理炎症(G)、纤维化(S)程度分为两组: 炎症程度≤G2, 纤维化程度≤S2为病理早期组, 炎症程度>G2、纤维化程度>S2为病理晚期组. 回顾性分析不同方案治疗前后的血生化指标、免疫球蛋白指标、肝脏组织病理学变化及应答状况等方面的改变.

结果

治疗后两组生化指标碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)及免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)水平均较治疗前有所下降, 其中ALP、IgM改善有统计学意义($P<0.05$). 联合治疗组的谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶、GGT、ALP、球蛋白、免疫球蛋白较基线水平明显改善. 不同治疗组在ALT、免疫球蛋白G、ALP的生化学应答率上无统计学意义($P>0.05$), 但联合治疗组应答率更高. 不同病理分期患者ALP应答率有统计学意义($P<0.05$). 联合治疗组患者的肝组织炎症程度或纤维化的程度及范围及胆管损害较治疗前有明显改善.

结论

对于PBC伴AIH特征的患者, 需尽早明确诊断, 建议在UDCA的基础治疗上积极加用糖皮质激素, 更好地控制疾病的进展.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 胆汁性; 自身免疫性肝炎特征; 糖皮质激素; 治疗结果

核心提要: 回顾性的研究熊去氧胆酸联合糖皮质激素治疗原发性胆汁性肝硬化伴自身免疫性肝炎特征的临床疗效.

刘香漫, 徐芸, 保洁, 高素纪, 华静, 康改玲. 熊去氧胆酸联合糖皮质激素治疗原发性胆汁性肝硬化伴自身免疫性肝炎特征的疗效观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 456-462 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/456.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.456

0 引言

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一组由异常自身免疫所介导的肝胆系炎症疾病, 主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)及原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC). 患者可同时具有PBC或PSC和AIH两种疾病特征, 称为重叠综合征(overlap syndromes, OS)[1-3], 以AIH-PBC最为常见, 其统一的诊断标准及治疗方案尚未达成共识[4-6]. 然而, 临床上却有少数PBC的患者虽伴有AIH的特征, 但应用AIH的简化评分[7]不够标准, 这类患者的诊断介于AIH-PBC和PBC之间, 尚不能确诊AIH-PBC, 称为PBC伴AIH特征. 临床上糖皮质激素对AIH患者有肯定的治疗作用[8], 而熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)可有效

研发前沿

现阶段对于AILD中的AIH-PBC的研究较多, 其诊疗方案及治疗标准已相对成熟, 但是对于PBC伴AIH特征的临床资料的相关研究及诊疗尚缺乏进一步研究.

相关报道 一些研究指出, AIH的简化积分系统可在临床工作中帮助大家确诊AIH, 但也有部分患者虽有AIH相关表现, 但应用评分后不够标准, 建议结合相关临床表现、生化及肝脏组织活检等指标综合评定.

改善PBC患者胆汁淤积, 延长其生存期及延缓肝脏组织学进展[9]. 国内外相关文献报道关于UDCA联合糖皮质激素治疗AIH-PBC的效果是令人鼓舞的. 而PBC伴AIH特征的患者是否需要在应用UDCA的基础上更积极的联合糖皮质激素治疗是本文的重点. 本研究回顾性总结和分析了31例PBC伴AIH特征患者联合应用UDCA及糖皮质激素的疗效观察结果.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-06/2016-06期间郑州大学第一附属医院消化内科诊断132例PBC及51例AIH患者, 筛选出31例PBC伴AIH特征的患者进行疗效分析. 入选标准: (1)符合后述PBC伴AIH特征的诊断; (2)病毒性肝炎标志物阴性; (3)无饮酒史及服用肝毒性药物史; (4)有治疗前后肝脏的组织病理资料; (5)UDCA联合激素治疗后至少半年随访的临床资料. PBC的诊断参考2009年欧洲肝病学会指南[10], 同时也部分参考了2015年中华医学会肝病学会的原发性胆汁性肝硬化的诊断和治疗共识[8], 即PBC诊断指标: (1)碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)>2倍正常值上限或γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)>5×ULN; (2)AMA/AMA-M2阳性; (3)病理组织学见特征性胆管损害. AIH特征的诊断指标: (1)患者在血生化指标[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和/或谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)轻度升高]、AIH相关抗体(ANA或SMA或LKM或SLA/LP)阳性、免疫球蛋白(IgG或γ-球蛋白水平升高); (2)肝脏组织学除伴有小胆管的非化脓性破坏性炎症外, 有轻度的界面性肝炎[11]; (3)参照2008年IAIHG修订并提出的AIH简化的评分系统[7]时评分不够(AIH≤6分). 同时满足以上诊断特征的诊断为PBC伴AIH特征. 入选的31例PBC伴AIH特征的患者按不同治疗方案分为两组: UDCA联合激素治疗组15例(50.0%), 方案为给予UDCA(0.5 g/d)、泼尼松(30 mg/d, 每周递减5 mg, 至10 mg/d维持); UDCA单药治疗组16例(50.0%), 为UDCA(0.5 g/d)单药治疗. 按照慢性肝炎病理[12]炎症(G)、纤维化(S)程度粗略分为两组, 炎症程度≤G2, 纤维化程度≤S2为病理早期组, 炎症程度>G2、纤维化程度>S2为病理晚期组.

1.2 方法

1.2.1 观察指标: 回顾性观察及分析不同治疗方法治疗前后的血清生化指标[(包括ALT、AST、GGT、ALP、球蛋白(globulin, GLOB)]、免疫球蛋白指标(IgG、IgM)及肝脏组织病理学变化及应答状况等方面的改变, 上述血液相关检查每3 mo复查1次, 肝脏穿刺6 mo到1年可穿刺复查(根据患者病情变化).

1.2.2 疗效评估: 根据参考相关文献[13,14]: ALT应答定义为ALT水平降至正常; IgG应答定义为IgG≤16g/L; ALP应答定义为ALP下降40%或者降至正常; 肝脏组织学病理改善定义为炎症或者纤维化分级减少至少1级.

统计学处理 用mean±SD描述正态分布的计量资料, 用中位数(四分位数间距)描述偏态分布的计量资料. 描述患者基线特征时, 正态分布的定量资料应用独立样本t检验, 偏态分布应用Mann-Whitney U检验, 定性资料应用χ^2检验. 治疗前后数据的比较应用配对样本的t检验或者Wilcoxon非参数秩和检验等方法. 生物化学应答应用Fisher的精确检验法. 用SPSS21.0统计学软件对数据进行统计分析, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者基线资料 31例PBC伴AIH特征的患者的基线特征在生化指标、免疫学等指标差异均无统计学意义(P>0.05, 表1).

2.2 不同治疗组的疗效观察 16例单用UDCA组中位治疗时间为10.6(6.0-24.0) mo, 15例UDCA联合激素组中位治疗时间11.4(6.0-23.0 mo). 联合治疗组ALT、AST、GGT、ALP、GLOB、免疫球蛋白水平较治疗前有显著下降. 15例联合治疗组患者中, 10例ALT水平下降至正常, 11例IgG降至16 g/L以下, 10例达到ALP生物应答标准. 联合治疗组有3例患者治疗1年后行第2次肝穿刺活组织检查, 1例患者治疗前病理分级为G2S2, 治疗后病理分级为G1S2; 1例患者治疗前病理分级为G2S4, 治疗后病理分级为G2S2; 1例患者治疗前病理分级为G3S3, 治疗后病理分级为G2S2, 此3位患者治疗前后的炎症程度减轻或纤维间隔的程度及范围减少. 单用UDCA组患者除了ALP较治疗前有明显下降, 余生物化学及免疫指标变化差异无统计学意义(P>0.05), 其中GLOB及IgG水平差异虽无统计学意义, 但较治疗前有所升高. 两组患者治疗后ALP、GGT、IgM水平均较治疗前有所下降, 其中ALP、IgM改善有统计学意

表 1　不同治疗组治疗前患者的基线特征比较

分组	*n*	ALT(U/L)[1]	AST(U/L)[1]	GGT(U/L)[1]	ALP(U/L)[1]	GLOB(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
A组	16	59.0(43.0)	66.0(41.5)	59.0(43.0)	202.5(336.0)	32.9±5.2	14.3±4.2	4.9±2.5
B组	15	60.0(50.0)	68.0(51.0)	167.0(396.0)	123.0(112.0)	35.3±3.7	16.0±4.7	4.3±2.3
*t*值		0.296	0.574	−0.257	0.158[c]	−1.518	−1.148	0.696
*P*值		0.770	0.572	0.800	0.892	0.140	0.260	0.492

[1]中位数(四分位数间距). A组: UDCA单药治疗组; B组: UDCA联合激素治疗组; UDCA: 熊去氧胆酸; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; GLOB: 球蛋白; IgG: 免疫球蛋白G; IgM:免疫球蛋白M.

表 2　PBC伴AIH特征的不同治疗组疗效比较 *n*(%)

项目	单药治疗组		*P*值	联合治疗组		*P*值	两组治疗后*P*值
	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		
ALT(U/L)[1]	59.0(43.0)	78.5(41.8)	0.127	60.0(50.0)	24.0(16.0)	0.000	0.020
AST(U/L)[1]	66.0(41.5)	76.5(47.8)	0.093	68.0(51.0)	26.0(51.0)	0.008	0.011
GGT(U/L)[1]	202.5(338.0)	157.0(288.0)	0.061	167.0(396.0)	66.0(93.0)	0.002	0.147
ALP(U/L)[1]	165.0(133.3)	100.5(99.3)	0.001	123.0(112.0)	89.0(71.0)	0.004	0.682
GLOB(g/L)	32.9±5.2	33.6±4.8	0.109	35.3±3.7	30.0±5.2	0.002	0.015
IgG(g/L)	14.3±4.2	14.9±3.9	0.083	14.0±4.1	12.2±3.3	0.001	0.019
IgM(g/L)	4.9±2.5	3.6±1.8	0.011	4.3±2.3	2.6±1.2	0.003	0.089

[1]中位数(四分位数间距). PBC: 原发性胆汁性肝硬化; AIH: 自身免疫性肝炎; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; GLOB: 球蛋白; IgG: 免疫球蛋白G; IgM:免疫球蛋白M.

义(*P*<0.05). 联合治疗组治疗后ALT、AST、GLOB、IgG水平较单药治疗组更低, 差异有统计学意义(*P*<0.05, 表2, 3).

2.3 生物化学及免疫学指标应答状况的比较 UDCA单药治疗组与联合激素治疗组在ALT、IgG、ALP指标的生物化学应答率差异无统计学意义(*P*>0.05). 20例病理早期患者与11例病理晚期患者ALT生物化学应答率差异有统计学意义(*P*<0.05, 表3, 4).

2.4 UDCA联合激素治疗对于PBC伴AIH特征组织学的改善 UDCA单药治疗组有5位患者有治疗前后肝脏组织学检查. UDCA联合激素治疗组有3位患者有治疗前后肝脏组织学检查. UDCA单药治疗组患者治疗后汇管区胆管损害有所减轻, 但原来存在的轻度界面性肝炎及炎症细胞的浸润、纤维化程度等较治疗前无明显改善. 联合治疗组患者治疗后肝组织炎症程度或纤维化的程度、范围及胆管损害较治疗前有明显改善(图1, 2).

2.5 不同治疗组的不良反应 UDCA联合激素治疗组4例患者出现血糖升高, 3例患者出现血压升高, 3例患者行骨密度检查示重度骨质疏松, 1例患者出现消化道出血. UDCA单药治疗患者暂未观察到严重的不良反应.

3 讨论

在长期的临床工作中发现有较少一部分确诊PBC的患者可伴有AIH特征, 综合其生化、免疫及病理等相关指标并应用AIH的简化评分不够标准, 这类患者的诊断介于AIH-PBC OS和PBC之间, 但不能确诊AIH-PBC OS. 临床上AIH-PBC OS的患病率存在争议. Zhao等[15]研究显示其患病率约为10.33%, 其治疗方案已有相关文献[8]报道, 认为UDCA联合激素治疗对其有确切的作用. 而临床工作中对于PBC伴AIH特征的患者, 其治疗方法尚欠缺, 可参考AIH-PBC OS的治疗方法, 本文回顾性的研究了不同治疗方案治疗的效果并做了相关的统计分析.

对于联合治疗组, 经过相关统计可以看到ALT、AST、GGT、ALP、GLOB、免疫球蛋白较基线水平明显有所改善. 从本研究中可以看出, 无论是单用UDCA还是联合激素治疗, 胆汁淤积的生化指标都能得到有效的改善, 在

创新盘点

本课题对治疗前后31例PBC伴AIH特征的血生化指标、免疫球蛋白指标、肝脏组织病理学变化及应答状况等方面的改变进行研究, 内容和观点新颖.

应用要点

由于PBC伴AIH特征的相关研究较少, 目前国内外尚无其相关文献报道及统一的诊断标准及治疗. 本研究分析郑州大学第一附属医院收治的31例PBC伴AIH特征患者临床治疗, 提供了大量有价值的信息, 以期提高大家对此类疾病的重视并为临床工作提供帮助.

表 3 不同治疗组间患者生化及免疫应答的比较 *n*(%)

分组	*n*	ALT应答	IgG应答	ALP应答
A组	16	6(37.5)	6(37.5)	9(56.3)
B组	15	10(66.7)	11(73.3)	10(66.7)
χ^2值		2.552	3.884	0.343
*P*值		0.110	0.051	0.558

A组: UDCA单药治疗组; B组: UDCA联合激素治疗组; UDCA: 熊去氧胆酸; ALT: 谷丙转氨酶; IgG: 免疫球蛋白G; ALP: 碱性磷酸酶.

表 4 不同肝脏组织病理分期的生化及免疫应答的比较 *n*(%)

分组	*n*	ALT应答	IgG应答	ALP应答
C组	20	13(65.0)	16(80.0)	15(75.0)
D组	11	3(27.2)	6(54.5)	7(63.6)
χ^2值		5.063	2.160	0.430
*P*值		0.024	0.142	0.512

C组: 病理早期组; D组: 病理晚期组; ALT: 谷丙转氨酶; IgG: 免疫球蛋白; ALP: 碱性磷酸酶.

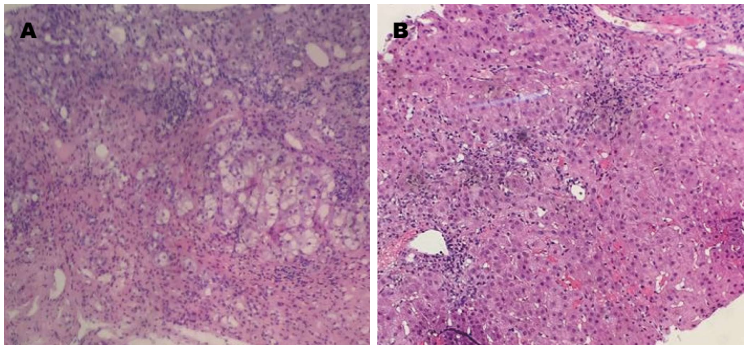


图 1 UDCA联合激素治疗PBC伴AIH特征患者前后的肝脏组织学表现. A: (UDCA联合激素治疗前): 病理分级为G3S3(HE×10); B: (UDCA联合激素治疗12 mo后): 病理分级为G2S2, 炎症程度明显减轻, 纤维间隔的程度及范围较少(HE×10). UDCA: 熊去氧胆酸; PBC: 原发性胆汁性肝硬化; AIH: 自身免疫性肝炎.

ALP的生化学应答率上单药组和联合治疗组间的差异无统计学意义. 而糖皮质激素对于这类伴AIH特征的PBC患者的病情进展也有缓解作用. 本研究中, 联合治疗组的胆管酶GGT、ALP不仅得到了改善, 而且ALT、AST、GLOB及免疫球蛋白的改善也同样具有统计学意义, 治疗前后肝脏组织病理检查显示病理改变未进一步进展及加重, 提示UDCA联合激素治疗PBC伴AIH特征的疗效良好.

对于单用治疗组, 患者除了ALP的治疗有统计学意义, 其余生物化学及免疫指标变化差异无统计学意义, 其中GGT的差异虽无统计学意义, 但较治疗前明显改善, 但转氨酶ALT、AST较治疗前水平升高, GLOB及IgG水平较治疗前也有升高趋势, 也可间接反映在AIH的治疗中能改善生化及免疫球蛋白指标的激素同样适用于伴AIH特征的PBC患者. 该组患者的肝脏组织病理显示治疗后汇管区胆管损害有所减轻, 但原来存在的轻度界面性肝炎及炎症细胞的浸润、纤维化程度等较治疗前无明显改善.

对于单用UDCA组和UDCA联合治疗组治疗后对比发现, 生化指标ALP、GGT及IgM水平均较治疗前有所下降, 其中ALP、IgM改善有统计学意义($P<0.05$). 联合治疗组治疗后ALT、AST、GLOB、IgG水平较单药治疗组更低, 差异有统计学意义. 说明糖皮质激素的治疗对于合并AIH特征的PBC患者的治疗效果

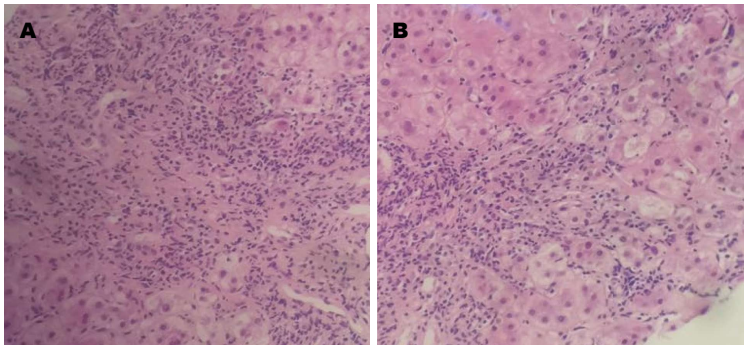


图 2　UDCA单药治疗PBC伴AIH特征患者前后的肝脏组织学表现. A: (UDCA单药治疗前): 病理分级为G2S2(HE × 10); B: (UDCA单药治疗后): 病理分级为G2S2, 胆管细胞炎症减轻, 但肝细胞轻度界面炎及纤维化程度无明显减轻(HE × 10). UDCA: 熊去氧胆酸; PBC: 原发性胆汁性肝硬化; AIH: 自身免疫性肝炎.

更佳. 在生化学应答率上, 单用组及联合治疗组的应答率虽无统计学意义, 但统计显示联合治疗组应答率较单用组高. 对于不同病理分期的生化学应答率来说, 除了ALP的应答有统计学意义, ALP、IgG的应答尚无统计学意义, 但统计显示病理早期组的生化学应答率较病理晚期组的高, 提示疾病早期的治疗效果更佳, 而一旦疾病进展到了晚期, 甚至肝硬化阶段, 药物治疗的效果较差. 因此, 对于PBC伴AIH特征的患者也可积极加用激素治疗.

PBC伴AIH特征患者的肝脏组织病理按G2S2为界限分为早期组及晚期组, 由于本研究样本量有限, 单药治疗组有5位患者有治疗前后肝脏组织学检查, 联合治疗组仅有3位患者有治疗前后的肝脏组织病理学. UDCA单药治疗组患者治疗后汇管区胆管损害有所减轻, 但原来存在的轻度界面性肝炎及炎症细胞的浸润、纤维化程度等较治疗前无明显改善, 联合治疗组患者治疗后肝组织炎症程度或纤维化的程度及范围及胆管损害较治疗前有明显改善, 反映了对于PBC患者若伴有AIH特征, 应用激素治疗能有效改善肝组织炎症活动程度及纤维化的程度及范围, 故对于以后此类患者的指导用药更有积极作用.

总之, 临床上对于PBC伴有AIH特征的这类患者, 需尽早完善其临床、血清学、组织学等相关检查明确诊断, 而治疗上则在原有的UDCA治疗的基础上积极加用糖皮质激素, 从而获得更好的生化学应答及组织病理改善, 同时患者可预防应用质子泵抑制剂减少消化道出血的发生, 应用脂溶性维生素及钙剂预防骨质疏松, 同时密切监测血压、血糖、血脂并积极对症治疗.

4　参考文献

1 Beuers U. Hepatic overlap syndromes. *J Hepatol* 2005; 42 Suppl: S93-S99 [PMID: 15777577 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.009]

2 Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3368-3373 [PMID: 18528934 DOI: 10.3748/wjg.14.3368]

3 Silveira MG, Lindor KD. Overlap syndromes with autoimmune hepatitis in chronic cholestatic liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007; 1: 329-340 [PMID: 19072425 DOI: 10.1586/17474124.1.2.329]

4 Lee H, Stapp RT, Ormsby AH, Shah VV. The usefulness of IgG and IgM immunostaining of periportal inflammatory cells (plasma cells and lymphocytes) for the distinction of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis and their staining pattern in autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 430-437 [PMID: 20154281 DOI: 10.1309/AJCPE93GZSHUNTAI]

5 Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374-385 [PMID: 21067838 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.002]

6 Durazzo M, Premoli A, Paschetta E, Belci P, Spandre M, Bo S. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: an open question. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 344-348 [PMID: 23086110 DOI: 10.1007/s10620-012-2378-y]

7 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176 [PMID: 18537184 DOI: 10.1002/hep.22322]

8 王绮夏, 蒋翔, 连敏, 张珺, 阎俪, 孙春燕. 2015年欧洲肝病学会临床实践指南: 自身免疫性肝炎. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 2000-2019

9 Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of

名词解释

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一组由异常自身免疫所介导的肝胆系炎症疾病, 主要包括AIH、PBC及原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC). 同时具有PBC或PSC和AIH两种疾病特征, 称为重叠综合征(OS), 以AIH-PBC最为常见. PBC的患者虽伴AIH的特征, 但应用AIH的简化评分不够标准, 这类患者的诊断介于AIH-PBC和PBC之间, 尚不能确诊AIH-PBC, 称为PBC伴AIH特征.

同行评价
本文研究了熊去氧胆酸联合糖皮质激素治疗PBC伴AIH特征的疗效观察, 全文可取, 写作逻辑性强, 层次清晰.

Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and management of primary biliary cirrhosis(cholangitis)(2015). *J Clin Hepatol* 2015; 31 1980-1988 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.004]

10 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]

11 Washington MK. Autoimmune liver disease: overlap and outliers. *Mod Pathol* 2007; 20 Suppl 1: S15-S30 [PMID: 17486048 DOI: 10.1038/modpathol.3800684]

12 中华医学会传染病与寄生虫病学分会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志 2001; 19: 56-62

13 Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006; 44: 400-406 [PMID: 16356577 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.017]

14 Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006; 130: 715-720 [PMID: 16530513 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.029]

15 Zhao P, Han Y. Low incidence of positive smooth muscle antibody and high incidence of isolated IgM elevation in Chinese patients with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 1 [PMID: 22214224 DOI: 10.1186/1471-230X-12-1]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 463-466

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.463

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

以患者为中心的理念在老年消化系肿瘤等疾病护理中的应用

吴伟丽

吴伟丽, 衢州市中医院健康管理中心 浙江省衢州市 324002

吴伟丽, 主管护师, 主要从事外科护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由吴伟丽独立完成.

通讯作者: 吴伟丽, 主管护师, 324002, 浙江省衢州市衢化路117号, 衢州市中医院健康管理中心. wuweilidae@21cn.com
电话: 0570-3083395

收稿日期: 2016-11-25
修回日期: 2016-12-14
接受日期: 2016-12-28
在线出版日期: 2017-02-18

Application of concept of patient-centered care in elderly patients with digestive system tumors

Wei-Li Wu

Wei-Li Wu, Health Management Center, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quzhou 324002, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Li Wu, Nurse-in-Charge, Health Management Center, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 117 Quhua Road, Quzhou 324002, Zhejiang Province, China. wuweilidae@21cn.com

Received: 2016-11-25
Revised: 2016-12-14
Accepted: 2016-12-28
Published online: 2017-02-18

Abstract

AIM

To observe the nursing effect of high quality nursing service mode in elderly patients with digestive system tumors.

METHODS

Ninety patients with digestive system tumors were randomly divided into either a control group (n = 45) or an observation group (n = 45). The patients in the control group were treated by conventional methods, and the patients in the observation group were given high quality nursing based on the concept of patient-centered care. Pain and self-care ability were evaluated using the VAS score and self-care ability scale, respectively.

RESULTS

The VAS scores on days 1, 3 and 7 for the observation group were significantly lower than those of the control group (P < 0.05). The self-nursing skill for the observation group was significantly higher than that of the control group (P < 0.05). The incidence of postoperative complications in the observation group was significantly lower than that in the control group (P < 0.05), and the scores of self-care responsibility and self-care ability were higher than those of the control group.

CONCLUSION

The quality care service model in elderly patients with digestive system tumors can relieve the pain and improve the quality of self-care.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
老年消化内科疾病在临床中比较常见, 对患者的护理质量具有重要的影响, 且临床中对于该病的质量方案也比较多, 如何更好地选择适合老年消化内科疾病患者的护理方案在临床中具有重要的意义.

同行评议者
张丽燕, 主管护师, 北京肿瘤医院消化内科

研发前沿
老年消化内科疾病的护理一直以来是临床中关注的重点, 尤其对老年患者的护理方案的选择存在众多问题, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床护理过程中需要考虑的问题.

Key Words: Quality care service model; Conventional method; Digestive system tumors in elderly people; Surgical treatment; Care effect

Wu WL. Application of concept of patient-centered care in elderly patients with digestive system tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 463-466 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/463.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.463

摘要

目的

观察以患者为中心的理念在老年消化系肿瘤等疾病护理中应用的效果研究.

方法

取老年消化内科疾病患者90例, 随机分为对照组(n = 45)和观察组(n = 45). 入选患者均行手术治疗, 对照组围术期采用常规方法护理, 观察组实施优质护理服务模式, 采用VAS评分及自我护理能力实施量表对患者疼痛及自我护理情况进行评估, 比较2组护理效果.

结果

2组护理前VAS评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后1、3及7 d VAS评分, 低于对照组(P<0.05); 观察组护理后自我护理技能、自我护理责任感及自我护理能力评分, 高于对照组(P<0.05); 观察组护理后并发症发生率, 低于对照组(P<0.05).

结论

老年消化内科疾病患者围手术期实施优质护理服务模式效果理想, 能减轻患者疼痛, 提高自我护理质量, 值得推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 优质护理服务模式; 常规方法; 老年消化内科疾病; 手术治疗; 护理效果

相关报道
老年消化内科疾病的临床护理已经有相关的报道, 多数研究均以常规护理为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用优质护理服务模式效果理想, 能获得更好的护理质量.

核心提要: 临床中对于老年消化内科疾病患者采用优质护理服务模式可以提高其临床治疗有效率. 同时, 该护理模式的实施能提高护理质量, 临床应用价值高.

吴伟丽. 以患者为中心的理念在老年消化系肿瘤等疾病护理中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 463-466 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/463.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.463

0 引言

消化内科是医院特殊的科室, 收治疾病类型较多, 包括: 消化系良性肿瘤、消化道出血、消化溃疡等, 患者发病后临床症状显著, 且多数患者为老年人群, 患者常伴有其他基础疾病, 手术治疗能避免病情进一步发展[1-3]. 但是, 部分患者手术治疗时由于缺乏专业性的护理, 造成术后预后较差. 常规护理虽然能满足患者手术需要, 但是护理缺乏针对性, 难以满足每1例患者的实际需要, 从而影响护理质量[4,5]. 近年来, 优质护理模式在部分老年消化内科疾病患者围手术期护理中得到应用, 且效果理想[6-9]. 为了进一步确认优质护理服务模式对老年消化内科疾病手术患者治疗效果的影响, 取2015-05/2016-07医院收治老年消化内科疾病患者90例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取老年消化内科疾病患者90例, 随机分为对照组和观察组. 对照组45例, 男24例, 女21例, 年龄60-93岁, 平均71.6岁±3.2岁. 患者中, 14例消化系良性肿瘤、21例消化道出血, 10例消化溃疡. 观察组45例, 男26例, 女19例, 年龄61-92岁, 平均70.8岁±3.1岁. 患者中, 13例消化系良性肿瘤、20例消化道出血, 12例消化溃疡. 纳入标准[10]: (1)符合老年消化内科疾病临床诊断标准; (2)均经过生化指标、影像学检查及病理检查得到确诊; (3)患者均符合手术适应指证. 排除标准[11]: (1)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (2)排除合并严重心、肝、肾功能异常者; (3)排除不愿意接受治疗或经外院治疗者.

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组围术期采用常规方法护理方法, 包括基础护理、健康宣传教育及饮食干预等, 患者治疗过程中进行卧床休息, 密切观察患者生命体征. 观察组实施优质护理服务模式方法: 入院后完善患者相关检查, 帮助患者尽早确定病因. 由专门护士完成对患者的接待, 向患者介绍入院须知, 如: 医院的整体布局、环境、护士及医生组成、探视制度等, 加强患者常规检查, 了解患者的身体状态. 同时, 护士加强患者评估, 了解患者的病史、药物过敏史等, 根据每1例患者的年龄、个性、性别等制定针对性的护理方案. 同时, 护理过程中护士

表 1　2组护理前、护理后1、3及7 d VAS评分情况 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	护理前	护理后		
		1 d	3 d	7 d
观察组	6.83 ± 1.21	4.31 ± 1.11	2.12 ± 0.94	0.89 ± 0.12
对照组	6.80 ± 1.19	5.81 ± 1.17	3.36 ± 1.10	1.25 ± 0.51
t值	0.194	18.251	20.551	19.715
P值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组护理后自我护理能力比较 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	自我护理技能	自我护理责任感	自我护理能力
观察组	40.92 ± 5.36	36.12 ± 1.21	34.95 ± 2.46
对照组	35.21 ± 3.25	30.91 ± 1.09	23.51 ± 1.61
t值	15.385	20.6581	22.151
P值	<0.05	<0.05	<0.05

表 3　2组护理后并发症发生率比较 (n = 45, n(%))

分组	感染	压疮	脱位	便秘	并发症
观察组	1(2.22)	2(4.44)	0(0.00)	1(2.22)	4(8.89)
对照组	2(4.44)	4(8.89)	1(2.22)	2(4.44)	9(20.00)
χ^2值					6.936
P值					<0.05

应善于与患者、家属交流, 了解患者心理波动情况, 制定合理的护理护理. 最后, 患者治疗后护士应加强患者药物指导, 让患者按时、按量用药, 让患者严格执行医嘱, 及时发现护理过程中存在的不足, 及时采取相应的措施应对处理[12].

1.2.2 观察指标: (1)VAS评分. 观察2组护理前、护理后1、3及7 d VAS评分情况, 总分10分, 得分越高, 疼痛越明显; (2)自我护理能力. 采用自我护理能力实施量表对患者自我护理情况进行评估, 得分越高, 护理质量越高; (3)并发症. 观察2组护理后并发症发生率情况, 包括: 感染、压疮、脱位、便秘等[13].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组护理前、护理后1、3及7 d VAS评分情况 2组护理前VAS评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 与对照组相比, 观察组护理后1 d(4.31分±1.11分 *vs* 5.81分±1.17分)、3 d(2.12分±0.94分 *vs* 3.36分±1.10分)及7 d VAS评分(0.89分±0.12分 *vs* 1.25分±0.51分), 均低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理后自我护理能力比较 与对照组相比, 观察组护理后自我护理技能(40.92±5.36 *vs* 35.21±3.25)、自我护理责任感(36.12±1.21 *vs* 30.91±1.09)及自我护理能力评分(34.95±2.46 *vs* 23.51±1.61), 均高于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组术后并发症发生率情况 观察组并发症发生率低于对照组(8.89% *vs* 20.00%, P<0.05, 表3).

3 讨论

消化内科疾病属于是一类疾病的总称, 患者发病后临床症状显著, 且多数患者需要行手术治疗. 为了进一步提高手术治疗效果, 患者治疗时加强围术期护理对提高治疗预后具有深远的意义. 近年来, 优质护理服务模式在老年消化内科疾病患者围手术期护理中得到应用, 且效果理想[14,15]. 本研究中, 2组护理前VAS评分

创新盘点
本研究对老年消化内科疾病患者的护理方法及护理效果进行分析, 并且认为优质护理服务模式在整体治疗中具有显著的效果.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对老年消化内科疾病患者的临床用药有显著的指导作用, 且临床中应用优质护理服务模式能取得理想的护理质量, 临床应用前景也比较广泛.

名词解释

优质护理：该护理模式属于一种新型护理方案，能树立以患者为中心的理念，及时发现护理时的不足，提出相应的措施处理，提高护理质量.

比较差异无统计学意义(P>0.05)；观察组护理后1、3及7 d VAS评分，低于对照组(P<0.05). 优质护理服务模式属于是现代化的护理理念，通过对患者治疗前的评估，结合患者的年龄、性格等制定相应的护理方案，属于现代护理理念的进一步应用及延伸. 同时，优质护理模式的实施能进一步强化医院护理工作管理水平，能将护理工作更加细致、规范，从而能保证基础护理措施的规范性和质量. 本研究中，观察组护理后自我护理技能、自我护理责任感及自我护理能力评分，高于对照组(P<0.05). 最后，优质护理的实施能有效地提高护理人员的工作积极性，通过加强优质护理理念的宣传，能及时发现工作中存在的不足，并采取有效的措施及时干预，提高患者手术成功率，降低手术并发症发生率. 本研究中，观察组并发症发生率低于对照组(P<0.05).

总之，老年消化内科疾病患者治疗过程中实施优质护理服务模式效能减轻患者疼痛，提高自我护理质量，值得推广应用.

4 参考文献

1 Jin X, Li YM. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between Helicobacter pylori eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter* 2007; 12: 541-546 [PMID: 17760723 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00520.x]

2 李桂桂, 许晓, 崔俊燕. 综合护理模式在急性上消化道出血患者治疗中的应用效果观察. 内科 2015; 10: 128-129

3 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]

4 陈晓红, 谢丽华, 黄妙娟. 综合优质护理对肝硬化患者肝功能和生存质量的影响. 中国初级卫生保健 2016; 30: 72-73

5 Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Moorcroft J, Hopkins M, Pritchard DM, Pirmohamed M. The relative contribution of NSAIDs and Helicobacter pylori to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 48-56 [PMID: 22554233 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05118.x]

6 梁红, 刘光碧, 张洪敬, 程群玲. 优质护理服务在消化内科临床应用前后的效果比较. 西部医学 2013; 25: 1412-1414

7 张惠玲, 杨玉杰, 孙永琴, 关晓辉. 优质护理对消化内科住院患者焦虑抑郁情绪的影响. 中华全科医学 2015; 13: 2063-2064

8 袁婷, 张永艳, 张海琼. 综合排班模式在消化内科病房优质护理中的应用分析. 中国当代医药 2014; 21: 142-144

9 沙芬芳, 虞瑜, 练红. 不同层次护士重症护理思维能力状况分析与护理质量管理. 中医药管理杂志 2015; 23: 32-33

10 赵建江. 呼气末正压影响机械通气患者PiCCO监测值的相关性研究. 浙江: 浙江大学, 2012

11 马志英. 循证护理法对提高消化内科患者治疗效果及促进康复的意义. 国际护理学杂志 2013; 32: 549-550

12 孙晓美, 李国宏, 封海霞, 陈进霞. 追踪法在消化内科新进护理人员培训中的应用. 护理学杂志 2014; 29: 53-55

13 高聪颖, 吴锦秀, 周雪微, 厉小小. 焦虑抑郁型消化内科患者临床健康教育的效果研究. 实用预防医学 2014; 21: 1531-1533

14 刘燕, 王春艳. 功能性消化不良患者焦虑抑郁情绪现状和影响因素调查研究. 河北医学 2013; 19: 988-991

15 Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Vonghia L, Cardone S, Leso V, Cossari A, Capristo E, Gasbarrini G. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1063-1069 [PMID: 18422970 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01763.x]

同行评价

本研究内容实用，具有一定的参考意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 467-471

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.467

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

风险预警制度在预防消化科住院患者医院感染中的效果评价

罗玉红, 钱雅琴

罗玉红, 钱雅琴, 浙江省安吉县人民医院 浙江省湖州市 313300

罗玉红, 副主任护师, 主要从事护理教育研究.

作者贡献分布: 此课题由罗玉红设计; 研究过程由罗玉红与钱雅琴操作完成; 本文写作由罗玉红完成.

通讯作者: 罗玉红, 副主任护师, 313300, 浙江省湖州市安吉县递铺镇天目路, 浙江省安吉县人民医院.
luoyuhonghng@21cn.com
电话: 0572-5219672

收稿日期: 2016-11-29
修回日期: 2016-12-14
接受日期: 2016-12-28
在线出版日期: 2017-02-18

Efficacy of risk early-warning system in prevention of nosocomial infection in hospitalized patients in gastroenterology department

Yu-Hong Luo, Ya-Qin Qian

Yu-Hong Luo, Ya-Qin Qian, Anji County People's Hospital of Zhejiang, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yu-Hong Luo, Associate Chief Nurse, Anji County People's Hospital of Zhejiang, Tianmu Road, Dipu Town, Anji County, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China. luoyuhonghng@21cn.com

Received: 2016-11-29
Revised: 2016-12-14
Accepted: 2016-12-28
Published online: 2017-02-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of risk early-warning system in the prevention of nosocomial infection in hospitalized patients in gastroenterology department.

METHODS

Six hundred and seventy-seven patients hospitalized from July 2013 to August 2016 at gastroenterology department were divided into either an observation group (February 2015 to August 2016) or a control group (July 2013 to January 2015) based on whether risk early-warning system was adopted. The incidence of nosocomial infection and infection control effects were compared between the two groups.

RESULTS

The observation group included 390 cases, in which 5 (1.28%) developed nosocomial infection, including two cases of respiratory tract infection and three cases of gastrointestinal infection. The control group contained 287 cases, in which 10 (3.48%) developed nosocomial infection, including two cases of respiratory tract infection, three cases of urinary tract infection, three cases of gastrointestinal infection, one case of blood infection, and one case of skin infection. The overall incidence rate of nosocomial infection was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There were 46 management persons for the observation group, in which the qualified rate of early warning awareness was 95.65%, the rate of having knowledge of nosocomial infection was 93.48%, and the rate of excellent warning was 97.83%. There were 41 management persons for the control group,

背景资料
消化内科患者的免疫防御功能存在不同程度的损害, 住院期间接受的各种诊疗措施均有可能对患者的免疫功能和器官组织功能产生负面影响, 从而大大增加病原菌侵袭的可能性, 并最终造成医院感染.

同行评议者
成杰, 副主任护师, 河北联合大学附属医院神经外科; 甘华田, 教授, 四川大学华西医院老年消化内科; 尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部

■研发前沿
消化内科疾病包括肝病、胃肠病、胰胆疾病等, 近年来, 消化内科住院患者的医院感染率居高不下, 在一定程度上影响治疗效果和患者预后. 临床上亟需建立完整的风险预警制度, 以控制医院感染的发生.

in which the qualified rate of early warning awareness, the rate of having knowledge of nosocomial infection, and the rate of excellent warning were 68.29%, 73.17%, and 82.93%, respectively. There were significant differences between the observation group and the control group ($P < 0.05$ for all)

CONCLUSION
The implementation of risk early-warning system can reduce the risk of nosocomial infection in hospitalized patients, improve the quality of risk management, and reduce or even avoid the occurrence of risk events and disputes.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Risk early-warning system; Gastroenterology department; Nosocomial infection

Luo YH, Qian YQ. Efficacy of risk early-warning system in prevention of nosocomial infection in hospitalized patients in gastroenterology department. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 467-471 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/467.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.467

摘要
目的
探讨风险预警制度对住院消化内科患者医院感染的控制效果, 为消化科医院感染的预防提供科学的参考依据.

方法
选取2013-07/2016-08浙江安吉县人民医院住院部消化内科患者677例, 依据入院时间分为观察组(2015-02/2016-08)和对照组(2013-07/2015-01), 比较两组的医院感染发生率、感染控制效果.

结果
观察组390例, 其中呼吸道感染2例, 胃肠感染3例, 医院感染总发生率为1.28%; 对照组287例, 其中呼吸道感染2例, 泌尿系统感染3例, 胃肠感染3例, 血液感染1例, 皮肤感染1例, 医院感染总发生率为3.48%. 两组感染率比较, 差异具有统计学意义(P<0.05). 观察组管理人员46例, 预警意识合格率为95.65%, 医院感染知识掌握率为93.48%, 预警效果优良率为97.83%; 对照组管理人员41例, 预警意识合格率为68.29%, 医院感染知识掌握率为73.17%, 预警效果优良率为82.93%. 两组感染率比较, 差异都具有统计学意义(P<0.05).

结论
风险预警制度的实施能够降低住院消化内科患者医院感染的发生风险, 提高风险管理质量, 提高医院感染知识掌握率.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 风险预警制度; 消化内科; 医院感染

核心提要: 风险预警制度的实施能够降低住院消化内科患者医院感染的发生风险, 提高风险管理质量和医院感染知识掌握率.

罗玉红, 钱雅琴. 风险预警制度在预防消化科住院患者医院感染中的效果评价. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 467-471 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/467.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.467

0 引言
消化内科疾病包括肝病、胃肠病、胰胆疾病等, 多数患者需要接受手术治疗. 医院感染是指住院患者在院内获得的感染, 包括住院期间发生的感染和院内获得出院后发生的感染[1,2]. 由于消化内科患者的免疫防御功能存在不同程度的损害, 住院期间接受的各种诊疗措施, 如气管插管、内镜、放、化疗等均有可能对患者的免疫功能和器官组织功能产生负面影响, 从而大大增加病原菌侵袭的可能性, 并最终造成医院感染. 风险预警制度是指包括风险计划、风险分析和风险监控等一系列措施的管理手段, 一般情况下, 风险预警效果越好, 风险管理的成本越低, 风险事件发生的可能性越小[3,4]. 浙江安吉县人民医院自2015-02起实施风险预警制度, 并取得了良好成效, 现报道如下.

1 材料和方法
1.1 材料 选取2013-07/2016-08浙江安吉县人民医院住院部消化内科患者677例, 依据入院时间分为2组. 观察组(2015-2/2016-08)390例, 其中男246例, 女144例, 年龄21-74岁, 平均年龄54.6岁±10.3岁; 对照组(2013-07/2015-01)287例, 其中男182例, 女105例, 年龄22-76岁, 平均年龄55.2岁±11.4岁.

■相关报道
余颖娟等认为风险预警上报和管理系统能够对患者实施监控和管理, 能够明显降低风险发生率. 毕春娟等将风险预警制度运用于下肢深静脉血栓的监控中, 发现风险预警制度的实施能够提高对下肢深静脉血栓高危因素评估的准确度, 降低下肢深静脉血栓的发生率.

表 1 两组患者的医院感染率比较 *n*(%)

感染类型	观察组(*n* = 390)	对照组(*n* = 287)
呼吸道感染	2(0.51)	2(0.70)
泌尿系统感染	0(0.00)	3(1.04)
胃肠感染	3(0.77)	3(1.04)
血液感染	0(0.00)	1(0.35)
皮肤感染	0(0.00)	1(0.35)
合计	5(1.28)[a]	10(3.48)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2 两组的感染控制效果比较 *n*(%)

分组	*n*	预警意识合格率	医院感染知识掌握率	预警效果优良率
观察组	46	44(95.65)[a]	43(93.48)[a]	45(97.83)[a]
对照组	41	28(68.29)	30(73.17)	34(82.93)
χ^2值		4.278	9.103	5.364
*P*值		0.039	0.002	0.020

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

纳入标准: (1)住院14 d以上; (2)年龄≥18岁; (3)所有患者均签署知情同意书; (4)经浙江安吉县人民医院伦理委员会知情同意.

排除标准: (1)妊娠或哺乳期妇女; (2)精神病患者; (3)不愿意参与本研究者.

1.2 方法

对照组患者接受常规管理, 包括基本资料记录、病情评估、症状和体征检测、并发症预防等. 观察组实施风险预警制度, 具体包括: (1)成立风险预警小组, 由药剂科、设备科、护理部、微生物室等各相关科室专家组成, 总结医院感染发生的危险因素, 包括(a)环境污染; (b)病区通风、温度、湿度不达标; (c)医用物品和器械消毒不合格; (d)隔离措施不到位; (e)医务人员手卫生依从性差; (f)未严格遵守无菌操作规程等, 并对危险因素进行分级评估; (2)对医院现有的风险管理制度进行修订, 针对高级危险因素制定合理的应对措施, 完善医院管理制度, 包括消毒隔离、医疗废弃物、清洁卫生制度等; (3)为风险预警小组成员发放风险预警管理资料, 并进行专业的风险预警管理培训; (4)加强风险监测力度, 包括医院感染病原体及耐药性监测、环境监测、消毒灭菌效果监测、高危人群监测等; (5)升级医院设备, 配备感应式洗手设备, 便于医护人员、清洁人员和病区患者手卫生管理, 避免交叉感染.

1.3 观察指标 观察并记录两组患者的医院感染率(包括呼吸道感染、泌尿系统感染、胃肠感染、血液感染、皮肤感染等)、感染控制效果(包括预警意识、医院感染知识掌握情况、预警效果)

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计数结果比较采用χ^2检验, 以*P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的医院感染率比较 观察组390例, 其中呼吸道感染2例, 胃肠感染3例, 医院感染总发生率为1.28%; 对照组287例, 其中呼吸道感染2例, 泌尿系统感染2例, 胃肠感染3例, 血液感染1例, 皮肤感染1例, 医院感染总发生率为3.48%(表1).

2.2 两组的感染控制效果比较 观察组管理人员46例, 预警意识合格率为95.65%, 医院感染知识掌握率为93.48%, 预警效果优良率为97.83%; 对照组管理人员41例, 预警意识合格率为68.29%, 医院感染知识掌握率为73.17%, 预警效果优良率为82.93%(表2).

3 讨论

医院感染包括交叉性感染、医源性感染和带入性感染, 患者、病原菌携带者、环境和设备

创新盘点
本研究对消化内科住院患者的医院感染率和感染类型进行了归纳总结, 发现风险预警制度对消化科患者医院感染的控制方面具有重要意义.

应用要点
风险预警制度的实施能够降低医院感染的发生率, 但受医院条件、地理环境等多方面因素影响, 各院的医院感染影响因素有所不同, 甚至可能存在较大差异, 因此在实施风险预警制度时, 应在参考大数据的同时结合自身情况, 制定更合理、更具有针对性的预防措施, 以达到最佳的防控效果.

名词解释
医院感染是指住院患者在院内获得的感染, 包括住院期间发生的感染和院内获得出院后发生的感染. 风险预警制度是指包括风险计划、风险分析和风险监控等一系列措施的管理手段.

均可作为医院感染的传染源, 并通过直接或间接接触、空气、血液等进行传播[5,6]. 医院感染的易感人群主要包括: (1)机体免疫功能减退者; (2)接受介入性治疗的患者; (3)长期使用抗生素的患者; (4)手术时间长或长期住院患者等[7,8]. 住院消化内科患者往往需要接受多种介入性检查和治疗, 部分患者需要使用抗生素, 且患者自身免疫功能降低, 医院感染发生风险大大提高[9,10]. 目前, 临床上针对医院感染并没有系统性的预防措施, 在感染的防控方面有所欠缺. 风险预警制度是指通过风险评估、检查、监督等一系列活动降低风险的发生率. 余颖娟等[11]认为, 风险预警上报和管理系统能够对患者实施监控和管理, 能够明显降低风险发生率. 毕春娟等[12]将风险预警制度运用于下肢深静脉血栓的监控中, 发现风险预警制度的实施能够提高对下肢深静脉血栓高危因素评估的准确度, 降低下肢深静脉血栓的发生率. 上述研究报道证实风险预警制度具有一定的可操作性. 我们坚持认为预防优于治疗, 并于2015年初在住院消化内科率先引进风险预警制度, 通过对比性分析明确该项制度对医院感染的影响, 结果如下.

本研究数据显示, 观察组的医院感染总发生率为2.31%, 低于对照组(3.48%), 提示风险预警制度在降低住院消化内科患者医院感染的发生风险方面具有明显优势. 风险预警旨在明确风险的潜在影响, 通过全面评估为决策者提供信息和分析, 以供决策者制定针对性的防范措施, 从而满足监管要求, 减少甚至避免该类时间的发生[13-15]. 风险预警制度的实施具有多阶段性和系统性, 实施前, 由药剂科、设备科、护理部、微生物室等各相关科室专家组成风险预警小组, 对浙江安吉县人民医院感染的影响因素, 尤其是高危因素进行总结和筛选, 具体包括: (1)环境污染; (2)病区通风、温度、湿度不达标; (3)医用物品和器械消毒不合格; (4)隔离措施不到位; (5)医务人员手卫生依从性差; (6)未严格遵守无菌操作规程等. 明确风险因素的分级后, 由各科室专家共同合作, 制定合理的应对措施, 在预防阶段控制感染的发生. 在实施过程中, 定期为小组成员整理相关资料, 并进行专业的风险预警管理培训, 不断提高风险预警水平. 研究中发现, 浙江安吉县人民医院的医院感染类型主要集中在呼吸道感染和胃肠感染, 风险预警制度实施前还存在泌尿系统感染、血液感染和皮肤感染, 风险预警管理后, 仅出现个别呼吸道感染和胃肠感染. 在进一步的研究中, 我们发现观察组的预警意识合格率、医院感染知识掌握率和预警效果优良率均明显高于对照组.

总之, 风险预警制度的实施能够降低住院消化内科患者医院感染的发生风险, 提高风险管理质量. 值得提醒的是, 受医院条件、地理环境等多方面因素影响, 各院的医院感染影响因素有所不同, 甚至可能存在较大差异, 因此在实施风险预警制度时, 应在参考大数据的同时结合自身情况, 制定更合理、更具有针对性的预防措施, 以达到最佳的防控效果.

4 参考文献

1 吴安华, 文细毛, 李春辉, 任南, 龚瑞娥, 黄勋, 冯丽, 刘珍如, 孟莉, 郭艳红. 2012年全国医院感染现患率与横断面抗菌药物使用率调查报告. 中国感染控制杂志 2014; 13: 8-15

2 Hagiya H, Murase T, Suzuki M, Shibayama K, Kokumai Y, Watanabe N, Maki M, Otsuka F. Chromobacterium violaceum nosocomial pneumonia in two Japanese patients at an intensive care unit. *J Infect Chemother* 2014; 20: 139-142 [PMID: 24548644 DOI: 10.1016/j.jiac.2013.10.001]

3 Finlay GD, Rothman MJ, Smith RA. Measuring the modified early warning score and the Rothman index: advantages of utilizing the electronic medical record in an early warning system. *J Hosp Med* 2014; 9: 116-119 [PMID: 24357519 DOI: 10.1002/jhm.2132]

4 Alam N, Hobbelink EL, van Tienhoven AJ, van de Ven PM, Jansma EP, Nanayakkara PW. The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: a systematic review. *Resuscitation* 2014; 85: 587-594 [PMID: 24467882 DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.01.013]

5 Mitt P, Metsvaht T, Adamson V, Telling K, Naaber P, Lutsar I, Maimets M. Five-year prospective surveillance of nosocomial bloodstream infections in an Estonian paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect* 2014; 86: 95-99 [PMID: 24360408 DOI: 10.1016/j.jhin.2013.11.002]

6 李春辉, 刘思娣, 李六亿, 侯铁英, 丁丽丽, 刘卫平, 罗晓黎, 马红秋, 建国, 武迎宏, 邢亚威, 李卫光, 杨怀, 杨芸, 张卫红, 刘剑, 谢建忠, 吴安华. 中国医院感染管理部门在抗菌药物合理应用与管理工作中的发展状况. 中国感染控制杂志 2016; 15: 665-670

7 Guzmán-Herrador B, Díaz Molina C, Allam MF, Fernández-Crehuet Navajas R. Underlying illness severity and outcome of nosocomial pneumonia: prospective cohort study in intensive care unit. *J Hosp Infect* 2014; 86: 53-56 [PMID: 24239244 DOI: 10.1016/j.jhin.2013.09.014]

8 Kidszun A, Hansmann A, Winter J, Gröndahl B, Knuf M, Weise K, Mildenberger E. Detection of respiratory viral infections in neonates treated for

suspicion of nosocomial bacterial sepsis: a feasibility study. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 102-104 [PMID: 24064563 DOI: 10.1097/INF.0000000000000008]
9 姜桐桐, 史铁英. 创伤后成长在消化系统恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4058-4062
10 毛高平, 张亚飞, 李白容. 自身免疫性肠病. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4040-4047
11 余颖娟, 丁小容, 曾杏珍, 许辉, 高娜. 压疮风险预警网络管理系统的开发与效果评价. 护理研究 2014; 28: 1896-1897
12 毕春娟, 张巧红, 醋爱英, 杨欣萍, 李春红. 护理风险预警监控在预防下肢深静脉血栓中的应用. 护理学报 2016; 23: 30-32, 33
13 Smith ME, Chiovaro JC, O'Neil M, Kansagara D, Quiñones AR, Freeman M, Motu'apuaka ML, Slatore CG. Early warning system scores for clinical deterioration in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1454-1465 [PMID: 25296111 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201403-102OC]
14 Bian Y, Xu F, Lv RJ, Wang JL, Cao LJ, Xue L, Zheng W, Qiao YX, Yan XL, Liu ZF, Zhang Y, Chen YG. An early warning scoring system for the prevention of acute heart failure. *Int J Cardiol* 2015; 183: 111-116 [PMID: 25662073 DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.01.076]
15 徐伟, 陈洪生, 孙心海. 医疗风险预警及控制机制探讨. 中国医院管理 2014; 34: 45-47

同行评价
风险预警制度是临床中一种新型的管理方法, 按照一定的程序进行解决问题, 从而提高临床工作质量.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 472-475

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.472

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

探讨环境舒适、疏导联合常规护理对患者护理质量的影响

王会杰, 刘艳华

背景资料

消化性溃疡在临床中比较常见, 对患者的护理质量具有重要的影响, 且临床中对于该病的质量方案也比较多, 如何更好地选择适合消化性溃疡患者的护理方案在临床中具有重要的意义.

王会杰, 刘艳华, 天津市北辰区中医医院护理部 天津市 300400

王会杰, 主管护师, 主要从事消化科护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由王会杰完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由王会杰与刘艳华完成; 本论文写作由王会杰完成.

通讯作者: 王会杰, 主管护师, 300400, 天津市北辰区集贤道436号, 天津市北辰区中医医院护理部.
wanghuijiedd@21cn.com
电话: 022-26803333

收稿日期: 2016-11-25
修回日期: 2016-12-14
接受日期: 2016-12-19
在线出版日期: 2017-02-18

Effect of comfort nursing combined with routine nursing on nursing quality in patients with peptic ulcer

Hui-Jie Wang, Yan-Hua Liu

Hui-Jie Wang, Yan-Hua Liu, Department of Nursing, Beichen Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300400, China

Correspondence to: Hui-Jie Wang, Nurse-in-Charge, Department of Nursing, Beichen Traditional Chinese Medicine Hospital, 436 Jixian Road, Beichen District, Tianjin 300400, China. wanghuijiedd@21cn.com

Received: 2016-11-25
Revised: 2016-12-14
Accepted: 2016-12-19
Published online: 2017-02-18

同行评议者

谷敏, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院护理部

Abstract

AIM

To explore the effect of comfort nursing combined with routine nursing on nursing quality in patients with peptic ulcer.

METHODS

From January 2016 to August 2016, 90 patients with peptic ulcer were randomly divided into either a control group (n = 45) or an observation group (n = 45). The control group received conventional nursing, and the observation group was given comfort care on the basis of conventional nursing. The quality of care was compared between the two groups.

RESULTS

Post-nursing depression scale and anxiety scale scores were significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05). The self-care ability, psychological state, disease awareness and nursing satisfaction were significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05). The complication rate and mortality in the observation group were significantly lower than those in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Comfort nursing care combined with routine nursing can improve the quality of nursing care in patients with peptic ulcer.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comfort nursing; Routine nursing; Peptic ulcer; Nursing effect; Quality of care

Wang HJ, Liu YH. Effect of comfort nursing combined with routine nursing on nursing quality in patients with peptic ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 472-475 URL: http://www.wjgnet.

com/1009-3079/full/v25/i5/472.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.472

摘要

目的

探讨舒适护理联合常规护理对消化溃疡患者护理质量的影响.

方法

取2016-01/2016-08医院收治消化性溃疡患者90例, 随机分为对照组(n = 45)和观察组(n = 45). 对照组采用常规方法护理, 观察组联合舒适护理, 比较2组护理效果及对护理质量的影响.

结果

观察组护理后抑郁量表及焦虑量表评分, 低于对照组(P<0.05); 观察组护理后自我护理能力、心理状态、疾病认识及护理满意度, 高于对照组(P<0.05); 观察组护理后并发症发生率及死亡率, 低于对照组(P<0.05).

结论

消化性溃疡患者实施舒适护理联合常规护理效果理想, 能持续改善护理质量, 值得推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 舒适护理; 常规护理; 消化溃疡; 护理效果; 护理质量

核心提要: 临床中对于消化性溃疡患者在常规护理基础上联合舒适护理可以提高其临床治疗有效率. 同时, 该护理模式的实施能提高护理质量, 临床应用价值高.

王会杰, 刘艳华. 探讨环境舒适、疏导联合常规护理对患者护理质量的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 472-475
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/472.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.472

0 引言

消化性溃疡是临床上常见的疾病, 是胃与十二指肠溃疡的总称, 临床上对于消化性溃疡发病机制尚不完全知晓, 多于幽门螺杆菌感染、精神压力及不健康的饮食和生活习惯有关[1]. 因此, 治疗过程中加强患者护理对提高患者治疗依从性及护理质量具有重要的意义[2]. 常规护理虽然能满足患者治疗需要, 但是护理缺乏针对性, 并不能满足每1例患者护理需要, 导致患者治疗预后较差[3]. 近年来, 舒适护理联合常规护理在部分消化性溃疡患者中得到应用, 该护理模式能从社会、生理、心理等角度护理, 能让患者保持最佳的状态接受治疗[4]. 为了探讨舒适护理联合常规护理对消化溃疡患者护理质量的影响. 取2016-01/2016-08医院收治消化性溃疡患者90例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2016-01/2016-08医院收治消化性溃疡患者90例, 随机分为对照组和观察组. 对照组45例, 男24例, 女21例, 年龄18-65岁, 平均年龄43.2岁±3.6岁, 病程3 mo-5.4年, 平均病程3.1年±1.2年, 溃疡直径0.3-2.0 cm, 平均1.2 cm±0.5 cm. 观察组45例, 男26例, 女19例, 年龄19-64岁, 平均年龄42.9岁±3.4岁, 病程4 mo-5.2年, 平均病程3.1年±1.1年, 溃疡直径0.4-2.2 cm, 平均1.3 cm±0.6 cm. 纳入标准: (1)符合《内科学》[5]第8版中关于消化溃疡临床诊断标准; (2)均经过生化指标检查、胃镜检查得到确诊. 排除标准: (1)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (2)排除合并严重心、肝、肾功能异常者; (3)排除不愿意接受治疗或经外院治疗者.

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组采用常规方法护理, 包括: 基础护理、健康宣传教育、饮食干预等[6]. 观察组联合舒适护理方法: (1)环境舒适护理. 入院后护士为患者安排病床, 控制室温在22-25 ℃, 相对湿度为50%-60%, 定时为患者通风、换气, 为患者营造良好的舒适环境. 同时, 护士可以在病房内为放置绿色植物、鲜花等, 增加美感及生机, 消除患者内心的负性情绪. 护士在进入病房时应该做到走路轻、说话轻、操作轻等, 为患者营造良好的住院环境[7]; (2)心理护理. 护士要注重自己的仪容仪表, 善于采用从容的态度、娴熟的技术让患者充满信心和安全性. 同时, 护士加强患者心理评估, 善于根据评估结果制定相应的心理护理方法. 通过交谈、触摸、微笑等方式加强与患者沟通交流, 帮助患者树立战胜疾病的信心, 提高患者治疗依从性和配合度[8]; (3)生理舒适护理. 消化性溃疡患者在进行各项检查时必须动作轻柔,

研发前沿
消化性溃疡的护理一直以来是临床中关注的重点, 尤其对老年患者的护理方案的选择存在众多问题, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床护理过程中需要考虑的问题.

相关报道
消化性溃疡的临床护理已经有相关的报道, 多数研究均以常规方法进行护理, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用舒适护理联合常规护理效果理想, 能获得更好的护理质量.

创新盘点
本研究对消化性溃疡患者的护理方法及护理效果进行分析, 并且认为舒适护理联合常规护理在整体治疗中具有显著的效果.

表 1　2组护理前、后心理波动变化比较 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	汉密尔抑郁量表评分		焦虑评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	51.24 ± 3.25	34.12 ± 2.03	50.93 ± 3.19	36.01 ± 1.99
对照组	50.93 ± 3.12	43.24 ± 2.31	49.98 ± 3.16	40.93 ± 2.03
t值	1.294	22.192	0.593	19.293
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 2　2组护理质量比较 [n = 45, n(%)]

分组	自我护理能力	心理状态	疾病认识	护理满意度
观察组	42(93.33)	41(91.11)	40(88.89)	43(95.56)
对照组	36(80.00)	35(77.78)	32(71.11)	37(82.22)
χ^2值	6.430	5.993	7.141	6.393
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3　2组护理后并发症发生率及死亡率比较 [n = 45, n(%)]

分组	溃疡出血	腹胀	死亡
观察组	2(4.44)	3(6.67)	1(2.22)
对照组	5(11.11)	6(13.33)	3(6.67)
χ^2值	6.306	7.126	5.983
P值	<0.05	<0.05	<0.05

减轻患者疼痛. 同时, 应该根据患者喜好等选择营养丰富、清淡的食物, 避免暴食暴饮、生冷、过硬等. 同时, 护士还应该正确的指导患者变更体位, 保持床铺的整洁, 降低压疮发生率[9].

1.2.2 观察指标: (1)心理评估. 采用汉密尔抑郁量表及焦虑自评量表对患者护理前、后进行评定, 得分越高, 心理波动越大[10]; (2)护理质量. 观察2组护理后护理质量情况, 包括: 自我护理能力、心理状态、疾病认识及护理满意度情况; (3)并发症及死亡情况. 观察2组护理后并发症发生率及死亡率情况.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异有统计学意义.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对消化性溃疡患者的临床用药有显著的指导作用, 且临床中应用舒适护理联合常规护理能取得理想的护理质量, 临床应用前景也比较广泛.

2 结果

2.1 2组护理前、后心理波动变化比较 2组护理前抑郁量表及焦虑量表评分差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后抑郁量表评分(34.12分±2.03分)及焦虑量表评分(36.01分±1.99分), 低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理质量比较 观察组护理后自我护理能力为93.33%、心理状态位91.11%、疾病认识为88.89%及护理满意度位95.56%, 均高于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组护理后并发症发生率及死亡率比较 观察组护理后并发症发生率为11.11%, 死亡率为2.22%, 低于对照组(P<0.05, 表3).

3 讨论

消化溃疡是临床上常见的消化系统疾病, 该疾病病程相对较长, 且患者治疗时复发率较高, 影响患者健康[11]. 常规护理虽然能满足患者治疗需要, 但是护理缺乏针对性, 难以满足每1例患者护理需要. 近年来, 舒适护理联合常规护理在消化溃疡患者中得到应用, 且效果理想[12]. 舒适护理是一种新型的护理模式, 该护理模式从大的角度来说属于是一种主动服务过程, 能将患者的护理项目渗透到每一项具体的操作中, 让患者社会、生理及心理上愉悦, 从而能提高患者治疗依从性[13,14]. 同时, 舒适护理实施

的能为患者营造良好的治疗氛围, 消除患者内心的陌生感, 让患者感受到家的温暖. 此外, 舒适护理实施时更加重视患者的感染, 在不同的护理操作中更加耐心、细致、温柔及激励, 能善于运用知识、技巧等措施提高护理质量[15].

总之, 消化性溃疡患者实施舒适护理联合常规护理效果理想, 能持续改善护理质量, 值得推广应用.

4 参考文献

1 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]

2 李红玉. 综合护理干预对消化性溃疡患者生活方式和治疗效果的影响. 中国医药指南 2013; 15: 420-421

3 袁梅, 杨芳, 黄翠红. 综合护理干预对慢性胃炎及消化性溃疡患者生活质量的影响. 检验医学与临床 2014; 11: 695-696

4 Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, McPhee F, Hughes E, Kumada H. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012; 55: 742-748 [PMID: 21987462 DOI: 10.1002/hep.24724]

5 Wang YH, Huang Y. Effect of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum supplementation to standard triple therapy on Helicobacter pylori eradication and dynamic changes in intestinal flora. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 847-853 [PMID: 24233772 DOI: 10.1007/s11274-013-1490-2]

6 胡婷婷. 不同联合用药方案治疗消化性溃疡的有效性研究. 湖南师范大学学报(医学版) 2014; 11: 70-72

7 王宏渊. 氟哌噻吨美利曲辛治疗胃溃疡伴抑郁症患者的临床效果分析. 河南医学研究 2014; 23: 74-75

8 孔建忠, 敖斌. 综合护理应用于神经阻滞麻醉患者的疗效评价. 国际精神病学杂志 2015; 42: 93-95

9 罗若梅, 李红. 护理干预对消化性溃疡患者生活质量及治疗依从性的影响. 河北医学 2014; 20: 1914-1916

10 翠花. 综合护理干预在消化性溃疡患者治疗康复中的效果评价. 河南医学研究 2013; 22: 430-432

11 李春葵. 综合护理干预对老年慢性病伴发抑郁症患者的治疗效果观察. 内科 2015; 10: 134-135

12 O'Loughlin A, Kulkarni M, Creane M, Vaughan EE, Mooney E, Shaw G, Murphy M, Dockery P, Pandit A, O'Brien T. Topical administration of allogeneic mesenchymal stromal cells seeded in a collagen scaffold augments wound healing and increases angiogenesis in the diabetic rabbit ulcer. *Diabetes* 2013; 62: 2588-2594 [PMID: 23423568 DOI: 10.2337/db12-1822]

13 杨淑梅, 王秀云. 认知行为心理治疗改善消化性溃疡患者负性情绪、降低心理压力的效果研究. 国际护理学杂志 2014; 33: 19

14 季惠娟, 陈巧兰, 汤冬香. 综合康复护理对老年慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响. 实用临床医药杂志 2013; 17: 40

15 朱红艳, 李立群. 上消化道出血的常见病因及护理研究. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2015; 15: 247-248

名词解释
消化性溃疡: 主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡, 是一种多发病、常见病.

同行评价
本文研究内容实用, 对基层护士有很好的帮助.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): 476-478

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.476

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

病例报告 CASE REPORT

胃窦毛细血管扩张1例并文献复习

苏 涛, 杨 力

背景资料
胃窦毛细血管扩张症(gastric antral vascular ectasias, GAVE)发病率低, 目前发病机制尚不明确, 常常引起不明原因的上消化道出血, 目前药物治疗效果差, 手术治疗创伤大、并发症多、死亡率高, 而氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)治疗容易操作、并发症少, 且效果显著.

苏涛, 杨力, 景德镇市第三人民医院消化内科 江西省景德镇市 333000

苏涛, 住院医师, 主要从事消化内科及消化内镜研究.

作者贡献分布: 本课题由苏涛与杨力负责设计、收集临床资料; 苏涛负责论文撰写; 杨力负责审校.

通讯作者: 杨力, 主任医师, 333000, 江西省景德镇市珠山区东郊新厂陶阳路76号, 景德镇市第三人民医院消化内科.
yanglijdz@sina.com
电话: 0798-8417451

收稿日期: 2016-12-14
修回日期: 2016-12-19
接受日期: 2016-12-26
在线出版日期: 2017-02-18

Gastric antral vascular ectasia: A case report and literature review

Tao Su, Li Yang

Tao Su, Li Yang, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yang Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Jingdezhen, 76 Taoyang Road, Zhushan District Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. yanglijdz@sina.com

Received: 2016-12-14
Revised: 2016-12-19
Accepted: 2016-12-26
Published online: 2017-02-18

Abstract
Gastric antral vascular ectasia (GAVE) is a rare disease, and it is often associated with serious upper gastrointestinal bleeding of unknown origin. The pathogenesis of GAVE is complex, and its treatment is difficult. In this paper, we describe the treatment process for a case of GAVE and discuss the efficacy and safety of argon plasma coagulation for this rare condition.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric antral vascular ectasia; Upper gastrointestinal bleeding; Argon plasma coagulation

Su T, Yang L. Gastric antral vascular ectasia: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(5): 476-478 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/476.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.476

摘要
胃窦毛细血管扩张症(gastric antral vascular ectasias, GAVE)是一种罕见的疾病, 但是常常会出现严重的、不明原因的上消化道出血, 且发病机制较为复杂, 治疗上较为困难, 本文结合一例GAVE的治疗过程, 分析氩离子凝固术的有效性和安全性.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃窦毛细血管扩张症; 上消化道出血; 氩离子凝固术

核心提要: 胃窦毛细血管扩张症(gastric antral vascular ectasias, GAVE)是一种罕见病, 常常表现为不明原因的上消化道出血, 病程长, 治疗难度较大; 本文结合1例临床病例及既往文献, 说明氩离子凝固术治疗GAVE有显著的治疗效果.

同行评议者
郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院; 江丽萍, 副主任护师, 浙江省中医院护理部; 马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

苏涛, 杨力. 胃窦毛细血管扩张1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(5): 476-478 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i5/476.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i5.476

0 引言

胃窦毛细血管扩张症(gastric antral vascular ectasias, GAVE)主要表现胃窦部位小血管的扩张, 外观上类似西瓜皮的条纹, 故为“西瓜胃”, 临床上较为少见, 本病多发于老年女性, 可表现为不明原因的消化道出血, 病程较长, 且患者均有缺铁性贫血; 目前发病机制不明确, 患者通常合并有慢性病; 目前该病的治疗效果较差, 本文结合1例GAVE的诊断和治疗过程, 探讨GAVE的有效治疗方法.

1 病例报告

患者女性, 58岁, 2015-05-18就诊于景德镇市第三人民医院, 临床表现为反复解黑便、头晕、乏力1年余, 于1年前无诱因出现反复头晕及乏力症状, 并有间断解黑便, 期间患者在外院多次就诊均诊断为缺铁性贫血, 给予对症治疗无好转, 于2014-04-30就诊于上海长海医院, 行胃镜提示胃窦毛细血管扩张, 当时未进行治疗; 后患者症状加重于2015-05-18就诊于景德镇市第三人民医院, 查体: 贫血貌, 腹软, 无压痛及反跳痛, 心肺未及异常, 双下肢无水肿. 入院完善相关检查: 血常规示Hb 45 g/L, 骨髓细胞学提示缺铁性贫血, 腹部彩超肝胆脾胰未见异常, 胃镜提示胃窦毛细血管扩张并出血, 贫血胃黏膜相(图1A), 并给予输血及内镜下氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)治疗(图1B), 患者症状好转出院. 后于7月09日、8月21日、10月29日行APC治疗, 10月30日血常规示Hb 110 g/L, 病程中患者已无解黑便、头晕、乏力症状, 2月1日复查胃镜示胃窦扩张血管消退(图1C).

2 讨论

GAVE是一种罕见的疾病, 但是常常会出现严重的上消化道出血. 1953年Rider等[1]第一次报道了GAVE, 1984年Jabbari等[2]描述了GAVE的内镜下特征.

GAVE内镜下特殊特征, 如从幽门开始成放射状的红色条纹称为西瓜胃; 或红斑成散在密集分布成为蜂窝胃[3]. 典型GAVE的位于胃腔, 但是有少数位于胃肠道的其他地方, 如贲门、十二指肠、空肠、回肠等[4]. 超声内镜下特征可见黏膜层、黏膜下层海绵状改变和固有肌层完整[5].

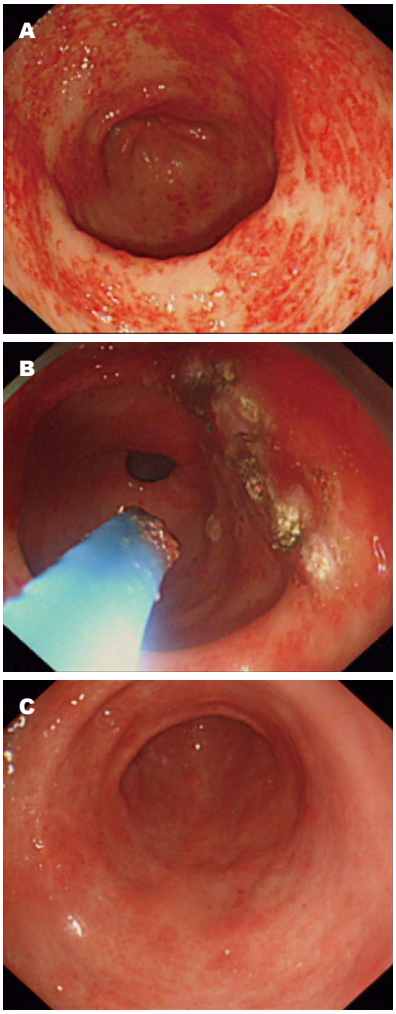


图 1 氩离子凝固术治疗过程胃镜下变化. A: 胃窦毛细血管扩张; B: 氩离子凝固术治疗; C: 治疗后胃窦毛细血管扩张消退.

目前GAVE的发病机制仍不是很清楚, 但也提出一些假说, 例如机械应力、体液学说、自身免疫学说、血流动力学变化. 机械应力是通过强大的胃蠕动引起胃窦黏膜的脱垂和创伤, 间断的阻碍血流, 从而导致纤维肌性增殖及扩张, 可能与窦幽门的功能失调有关[6]. 另外许多学者认为体液因素发挥着重要作用, 例如发现在GAVE的患者中有血管扩张作用的激素增加, 如胃泌素、前列腺素E2, 这个可能与肝脏对激素灭活作用减弱有关[7].

一般情况下, GAVE大多发生在老年妇女, 通常表现为不明原因出血的缺铁性贫血, 通常合并慢性疾病, 在30%的病例中发现肝硬化, 没有肝纤维化的病人通常合并自身免疫系统

研发前沿
GAVE常常出现严重的上消化道出血, 但治疗难度大, 目前使用APC治疗GAVE达到显著的效果, 值得临床进一步研究.

应用要点
本文中GAVE患者病情反复, 多次治疗无效, 给予APC治疗能获得良好的效果, 并且APC操作容易, 并发症少, 且基层医院容易开展, 提示APC治疗GAVE是非常有前途的方法.

名词解释
GAVE表现为胃窦部位扩张的小血管, 较为罕见, 常常表现为不明原因的上消化道出血. GAVE内镜下特殊特征, 如从幽门开始成放射状的红色条纹称为西瓜胃; 或红斑成散在密集分布成为蜂窝胃.

疾病[8]. Gostout等[9]报道有62%的病人合并自身免疫系统疾病, 如雷诺综合征, 系统性硬化病等, 另外在原发性高血压及慢性肾功能不全, 急性白血病患者中有报道GAVE.

GAVE的治疗方案有手术、内镜和药物治疗, 随着内镜技术的发展, 内镜下治疗目前得到了广泛的运用, 内镜下治疗主要有Nd: YAG激光凝固术和APC等, 过去Nd: YAG激光凝固术在对胃窦毛细血管扩张出血治疗方面取得了成功, 但是它的花费较高, 且需要长时间的训练, 并可能出现穿孔、死亡等严重并发症[10,11]. APC是一种可控制凝固深度(0.5-3 mm)的非接触的技术, 与Nd: YAG激光凝固术对比, 具有更加容易操作、费用低、并发症少等特点[12].

在一项对26例使用APC治疗的患者在长达16 mo随访中, 大约有77%的患者不需要输血[13]. 另外在29例患者在经过APC治疗后经过3 mo的随访后发现, 血红蛋白水平从7.5 g/dL±1.7 g/dL上升至10.2 g/dL±0.8 g/dL, 输血量也减少到0.2 U±0.5 U单位[14].

本例GAVE临床表现典型, 患者为老年妇女, 合并高血压病病史, 表现为反复解黑便、头晕、乏力, 实验室检查提示缺铁性贫血, 胃镜提示胃窦毛细血管扩张, 经过4次APC治疗后, 患者未再出血, 症状明显好转, 血红蛋白明显升高, 病程中未输血, 也未出现出血相关并发症, 复查胃镜示胃窦毛细血管消退.

针对GAVE疾病需要早期发现, 早期诊治, 治疗方面选用APC是一种有效且安全的措施, 但是需要多次治疗, 需要定期随访, 必要时再次治疗.

同行评价
该文稿报道案例临床少见, 作者结合病例、复习文献, 具有一定的科学性、可读性, 文献运用得到, 能较好地反映该疾病在胃肠病学的临床水平.

3 参考文献

1 Rider JA, Klotz AP, Kirsner JB. Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology* 1953; 24: 118-123 [PMID: 13052170 DOI: 10.1016/S0016-5085(53)80070-3]
2 Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Daly DS, Kinnear DG, Goresky CA. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984; 87: 1165-1170 [PMID: 6332757 DOI: 10.1016/S0016-5085(84)80080-3]
3 Fuccio L, Mussetto A, Laterza L, Eusebi LH, Bazzoli F. Diagnosis and management of gastric antral vascular ectasia. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 6-13 [PMID: 23330048 DOI: 10.4253/wjge.v5.i1.6]
4 Stotzer PO, Willén R, Kilander AF. Watermelon stomach: not only an antral disease. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 897-900 [PMID: 12024147 DOI: 10.1067/mge.2002.124558]
5 Shudo R, Yazaki Y, Sakurai S, Uenishi H, Yamada H, Sugawara K. Diffuse antral vascular ectasia: EUS after argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 623 [PMID: 11677481 DOI: 10.1067/gien.2001.0001]
6 Charneau J, Petit R, Calès P, Dauver A, Boyer J. Antral motility in patients with cirrhosis with or without gastric antral vascular ectasia. *Gut* 1995; 37: 488-492 [PMID: 7489933 DOI: 10.1136/gut.37.4.488]
7 Ripoll C, Garcia-Tsao G. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 345-351 [PMID: 21095166 DOI: 10.1016/j.dld.2010.10.006]
8 Ward EM, Raimondo M, Rosser BG, Wallace MB, Dickson RD. Prevalence and natural history of gastric antral vascular ectasia in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 898-900 [PMID: 15492609 DOI: 10.1097/00004836-200411000-00013]
9 Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA, Wang KK, Larson MV, Balm R. The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 256-263 [PMID: 1479175 DOI: 10.1097/00004836-199210000-00019]
10 Liberski SM, McGarrity TJ, Hartle RJ, Varano V, Reynolds D. The watermelon stomach: long-term outcome in patients treated with Nd: YAG laser therapy. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 584-587 [PMID: 7988823 DOI: 10.1016/S0016-5107(94)70258-6]
11 Mathou NG, Lovat LB, Thorpe SM, Bown SG. Nd: YAG laser induces long-term remission in transfusion-dependent patients with watermelon stomach. *Lasers Med Sci* 2004; 18: 213-218 [PMID: 15042426 DOI: 10.1007/s10103-003-0284-4]
12 Rosenfeld G, Enns R. Argon photocoagulation in the treatment of gastric antral vascular ectasia and radiation proctitis. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 801-804 [PMID: 20011731 DOI: 10.1155/2009/374138]
13 Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA, Kaffes AJ, Henriquez MS, Chan RO. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 58-63 [PMID: 16405534 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00370.x]
14 Naga M, Esmat S, Naguib M, Sedrak H. Long-term effect of argon plasma coagulation (APC) in the treatment of gastric antral vascular ectasia (GAVE). *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 40-43 [PMID: 21429455 DOI: 10.1016/j.ajg.2011.01.012]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): I-V

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): I

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年2月18日; 25(5): I-II

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈建杰 教授
上海中医药大学附属曙光医院肝病科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院神经外科

房学东 主任医师
吉林大学中日联谊医院普通外科

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高月求 教授
上海中医药大学附属曙光医院中医肝病

郭晓钟 教授
沈阳军区总医院消化内科

郝微微 教授
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科

季倩 副主任医师
天津市第一中心医院放射科

管向东 主任医师
山东大学齐鲁医院急诊科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化内科

孔静 副教授
中国医科大学附属盛京医院胆道外科

蓝宇 教授
北京积水潭医院消化内科

李靖 教授
第三军医大学第二附属医院肝胆外科

李勇 教授
河北医科大学第四医院普外科

李增山 副教授
第四军医大学病理学教研室

刘爱群 副主任医师
广西医科大学附属肿瘤医院内科

刘刚 主任医师
天津医科大学总医院

刘宏斌 主任医师
兰州军区总医院普外科

伦永志 副教授
大连大学医学院

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

马赟 副教授
首都医科大学中医学

毛高平 教授
解放军空军总医院消化内科

梅武轩 教授
湖北科技学院临床医学院

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

乔晓斐 副主任护师
安徽省立医院护理

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院消化内科

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤五科

志谢

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

谭周进 教授
湖南中医药大学医学院

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

汪波 主任医师
北京大学第一医院急诊科

王兵 主任医师
上海交通大学附属第六人民医院中医科

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

魏睦新 教授
南京医科大学中西医结合研究所

吴晓玲 副主任医师
成都军区总医院消化内科

夏时海 教授
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院放射教研室

谢义民 副主任医师
重庆三峡中心医院儿外二科

阳学凤 教授
南华大学附属南华医院消化内科

伊力亚尔•夏合丁 教授
新疆医科大学第一附属医院胸外科

俞静娴 副主任护师
复旦大学附属中山医院护理

袁红霞 教授
天津中医药大学消化

张海蓉 教授
消化内科昆明医科大学第一附属医院

张明辉 教授
河北省唐山市人民医院传染病

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院消化内科

朱颖 副主任护师
开滦总医院护理

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

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



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 2 月 28 日　　第 25 卷　　第 6 期　　(Volume 25 Number 6)



6/2017

ISSN 1009-3079
06>

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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一七年二月二十八日 第二十五卷 第六期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

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

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年2月28日 第25卷 第6期 (总第554期)

述评

479 胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略: 细胞因子联合基因治疗

哈小琴

临床研究

484 他汀辅助干扰素α与利巴韦林治疗丙型肝炎有效性的Meta分析

赵健, 梁才全, 李伟, 姚定康

文献综述

491 自噬与肝脏脂质代谢的研究进展

张译尹, 龚建平, 李泽民

498 高脂血症在急性胰腺炎发病机制中的研究现状

王小倩, 孙备, 李乐, 白雪巍

504 肠易激综合征与性别相关性激素水平及免疫调节因素的关系

罗丹妮, 赵妍, 陈颖, 黄辰, 李瑛, 周思远

509 14-3-3蛋白在人类疾病中的研究进展

唐裕福, 张怡冰, 冯晓东, 林绅晖, 乔娜, 孙忠怡, 周文平

研究快报

521 胃复春联合四联疗法治疗*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎临床疗效观察

何孝明, 黄宣

526 八正散加减预防腰腧穴麻醉肛肠术后尿潴留的临床观察

陈泰宇, 孔鹏飞, 陈虹羽, 孙敏, 周发家, 唐学贵

临床经验

531 胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法巧取上消化道长条型硬异物

徐显林, 龚益淼, 张印, 李海军, 刘翠青

536 致康胶囊联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床疗效

孙美洲, 唐小鹤, 周存金, 孙辉, 孙坤, 王玉凤, 吴洪文, 马新, 谢宜奎

541 洛伐他汀在治疗老年冠心病中对乙型肝炎病毒携带者肝脏的影响

王国民, 陈克全, 李宾, 李亚南

546 大肠息肉临床路径的实施效果及改进

王梅阑, 陈文清, 李亚军, 王雅锌, 李玉琴

552 小肠血管畸形患者再出血危险因素及沙利度胺干预治疗

王亚, 张金平, 牛颖, 李建生

560 压力控制容量保证通气模式在腹腔镜胆囊切除手术中的应用

董建民, 徐珍飞

病例报告

565 胃肠道淀粉样变1例并文献复习

翟丽娜, 王进

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

497　《世界华人消化杂志》修回稿须知
525　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
530　《世界华人消化杂志》栏目设置
535　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
540　《世界华人消化杂志》正文要求
545　《世界华人消化杂志》参考文献要求
564　《世界华人消化杂志》外文字符标准
568　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 哈小琴, 主任医师, 硕士生导师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 兰州军区兰州总医院检验中心. 甘肃省领军人才, 第六届“甘肃省青年科技奖”获得者, 第一批甘肃省杰出青年基金获得者. 主要从事肿瘤基因药物研发、肿瘤早期诊断标志物研究、创伤修复药物药效及机制研究及干细胞基础与应用研究. 承担国家“863”计划项目、国家自然科学基金项目等科研项目20余项. 《中国免疫学杂志》等多家杂志编委. 申请专利12项, 在国内外期刊发表学术论文170余篇, 获得军队、省级科技进步二等奖5项. 荣获“兰州军区巾帼建功先进个人”、“兰州军区技术专家重点培养对象”、“兰州军区3231科技英才学科带头人培养对象”、“兰州军区高层次人才培养对象”等荣誉称号, 荣立三等功1次.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-02-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 6 February 28, 2017

EDITORIAL

479 Cytokine gene therapy for treatment of ischemia and hypoxia stress induced gastrointestinal injury

Ha XQ

CLINICAL RESEARCH

484 Efficacy of addition of statins to interferon α and ribavirin for hepatitis C: A meta-analysis

Zhao J, Liang CQ, Li W, Yao DK

REVIEW

491 Autophagy and hepatic lipid metabolism

Zhang YY, Gong JP, Li ZM

498 Role of hyperlipidimia in pathogenesis of acute pancreatitis

Wang XQ, Sun B, Li L, Bai XW

504 Relationship of irritable bowel syndrome with sex hormone levels and immunoregulatory factors

Luo DN, Zhao Y, Chen Y, Huang C, Li Y, Zhou SY

509 Role of 14-3-3 proteins in human diseases

Tang YF, Zhang YB, Feng XD, Lin SH, Qiao N, Sun ZY, Zhou WP

RAPID COMMUNICATION

521 Clinical efficacy of Weifuchun combined with quadruple therapy in treatment of chronic non-atrophic gastritis

He XM, Huang X

526 Clinical efficacy of modified Bazhengsan decoction in prevention of urinary retention after anorectal surgery with lumbar acupoint anesthesia

Chen TY, Kong PF, Chen HY, Sun M, Zhou FJ, Tang XG

CLINICAL PRACTICE

531 Endoscopic nylon rope trapping with forceps pulling for removal of long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract

Xu XL, Gong YM, Zhang Y, Li HJ, Liu CQ

536 Clinical efficacy of Zhikang capsules combined with esomeprazole for patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding

Sun MZ, Tang XH, Zhou CJ, Sun H, Sun K, Wang YF, Wu HW, Ma X, Xie YK

541 Effect of lovastatin treatment on liver function in elderly hepatitis B virus carriers with coronary heart disease

Wang GM, Chen KQ, Li B, Li YN

546 Implementation and improvement of clinical pathway for colorectal polyps

Wang ML, Chen WQ, Li YJ, Wang YX, Li YQ

552 Re-bleeding events in patients with small intestinal vascular malformation: Risk factors and effect of treatment with thalidomide

Wang Y, Zhang JP, Niu Y, Li JS

560 Application of pressure controlled ventilation-volume guaranteed during laparoscopic cholecystectomy

Dong JM, Xu ZF

CASE REPORT

565 Gastrointestinal amyloidosis: A case report and literature review

Zhai LN, Wang J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 6 February 28, 2017

APPENDIX
I - V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2017

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Qin Ha, Chief Physician, Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, 333 South Binhe Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 28, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 479-483

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.479

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

述评 EDITORIAL

胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略: 细胞因子联合基因治疗

哈小琴

哈小琴, 兰州军区兰州总医院检验中心 甘肃省兰州市 730050

哈小琴, 主任医师, 主要从事检验医学, 专于基因治疗研究.

作者贡献分布: 哈小琴独立完成此论文.

通讯作者: 哈小琴, 主任医师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 兰州军区兰州总医院检验中心.
haxq@yahoo.com
电话: 0931-8994525
传真: 0931-8994525

收稿日期: 2016-08-04
修回日期: 2016-09-02
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2017-02-28

Cytokine gene therapy for treatment of ischemia and hypoxia stress induced gastrointestinal injury

Xiao-Qin Ha

Xiao-Qin Ha, Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Xiao-Qin Ha, Chief Physician, Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, 333 Binhe South Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. haxq@yahoo.com

Received: 2016-08-04
Revised: 2016-09-02
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2017-02-28

Abstract

Stress induced gastrointestinal ischemia and hypoxia injury is a common digestive system condition caused *via* complicated mechanisms. Although clinical treatments are diverse, their efficacy is still not satisfactory. Recently, many cytokines have been shown to be related to gastrointestinal ischemia and anoxia, such as hepatocyte growth factor, hypoxia inducible factor, and keratinocyte growth factor. The number of studies on cytokines for the treatment of gastrointestinal diseases is increasing. We have constructed a eukaryotic expression vector carrying cytokine genes to transfer cytokine genes to the local damage tissue to achieve the therapeutic purpose. Cytokine gene therapy may be a safe and effective new strategy for repairing gastrointestinal ischemia and hypoxia stress injury, which will offer a new tool for the mechanism research and treatment of hypoxic ischemic disease.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal; Stress injury; Cytokine; Gene therapy

Ha XQ. Cytokine gene therapy for treatment of ischemia and hypoxia stress induced gastrointestinal injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 479-483 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/479.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.479

摘要

应激引发的胃肠缺血缺氧损伤是一种常见的消化系统疾病, 应激导致胃肠损伤的机制复杂, 临床上治疗手段多样, 但治疗效果并

背景资料

目前胃肠缺血缺氧损伤的防治手段主要有抗生素、微生态制剂、肠外营养、中药等, 虽有一定治疗效果, 但大多治标不治本, 且因肠黏膜屏障的损伤, 吸收功能大减, 有效的药效浓度很难维持, 使肠黏膜损伤的修复不尽如意. 从新的角度、新的层面研究新型、高效、方便且适用于胃肠应激损伤防治的新技术已成为当今科学亟待解决的问题.

同行评议者

耿明, 济南军区总医院病理科; 姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化内二科; 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心

研发前沿
细胞因子在胃肠黏膜损伤修复中具有多种促进作用, 现有研究主要关注细胞因子联合应用, 以期增强疗效, 减少不良反应. 如何高效、持续地在损伤部位定向输送细胞因子是亟待解决的关键性科学问题.

不理想. 随着人们对细胞因子研究的不断深入, 许多与胃肠缺血缺氧损伤关系密切的细胞因子如肝细胞生长因子、低氧诱导因子及角质细胞生长因子等已被大量的研究, 有关细胞因子介入疾病治疗的研究也越来越多, 研究者将细胞因子构建到真核表达载体上制备成基因治疗药物, 通过口服给损伤局部组织中转移细胞因子基因达到治疗目的. 细胞因子联合基因治疗可能是一种安全、有效的胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略, 这将会为缺氧缺血性疾病的机制及治疗提供新的观点和方法, 本文将对相关内容展开详细论述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠; 应激损伤; 细胞因子; 基因治疗

核心提要: 多种细胞因子如肝细胞生长因子、缺氧诱导因子、角质生长因子等在胃肠缺血缺氧应激损伤修复中具有重要作用, 但其生产成本高, 体内半衰期短, 应用受限. 以减毒沙门氏菌为载体, 将细胞因子基因导入损伤部位, 在局部形成持续表达特定细胞因子的“微生物工厂”, 细胞因子与基因治疗优势互补, 有望为胃肠缺血缺氧应激损伤修复提供安全高效的新策略.

哈小琴. 胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略: 细胞因子联合基因治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 479-483 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/479.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.479

0 引言

胃肠应激损伤是机体遭受严重创伤、烧伤、低氧、严重感染、失血性休克以及严重心理障碍等应激因素引起的急性胃肠黏膜糜烂、溃疡, 甚至出血和穿孔[1]. 应激反应时全身血流重新分布所致的胃肠黏膜缺血、氧自由基损伤和细胞因子作用是应激性胃肠黏膜病变的三大主要致病原因[2]. 此外, 在严重的应激状态下, 由于胃黏膜能量代谢障碍、酸碱平衡紊乱、黏膜屏障功能破坏以及肠道微生态改变, 最终导致胃肠黏膜糜烂和溃疡, 严重者引起消化道大出血, 危及生命[3]. 目前的防治手段主要有抗生素、微生态制剂、肠外营养、中药等, 虽有一定治疗效果, 但大多治标不治本, 且因肠黏膜屏障的损伤, 吸收功能大减, 有效的药效浓度很难维持, 使肠黏膜损伤的修复不尽如意. 从新的角度、新的层面研究新型、高效、方便且适用于胃肠应激损伤防治的新技术已成为当今科学亟待解决的问题.

相关报道
减毒沙门氏菌起初作为异源免疫的优良载体, 通常携带的是原核表达载体, 随后发现其可将真核表达质粒释放入宿主细胞中, 表达出真核蛋白, 从而成为核酸疫苗新的接种方式, 也为其作为真核基因转运载体, 应用于基因治疗奠定了基础. 相关报道可阅读2001-02《中国人兽共患病杂志》朱冰等的《减毒沙门氏菌-真核质粒的导入载体》一文.

1 胃肠缺血缺氧应激损伤的机制

机体在生理情况下胃肠道血流较为丰富, 而在严重烧伤、高原缺氧、寒冷、休克脓毒症等应激情况下, 为保护心、脑等重要脏器, 全身血液重新分布, 应激时交感神经兴奋, 外周小血管收缩, 其中尤以肾脏和胃肠道的血管收缩最为明显, 导致胃肠黏膜严重缺血缺氧.

缺血缺氧可引起胃肠蠕动紊乱、屏障功能减弱及细菌内毒素移位. 胃肠黏膜上皮细胞坏死, 对胃肠动力激素存在明显的影响, 并因此而出现胃肠运动缓慢, 胃肠功能紊乱又可加重肠道菌群紊乱, 肠内细菌和毒素经损伤黏膜大量入血引起肠源性感染, 则会促进急性呼吸窘迫综合征和多器官功能障碍的发生. 有资料表明, 机体进入应激状况后消化系功能紊乱与胃肠黏膜的病理性损害互为因果, 而加重了应激反应本身的损伤[4].

胃肠黏膜缺血、缺氧可直接严重损伤胃肠黏膜结构, 不仅引起肠黏膜绒毛卷曲、倒伏、凝结, 肠上皮细胞肿胀、萎缩、坏死, 导致黏膜屏障功能受损, 同时肠黏膜微血管受损、有氧代谢障碍、糖酵解增加, 导致纤维蛋白及血细胞等大量漏出, 细胞内酸中毒, 从而引起胃肠黏膜屏障损伤[5]. Koury等[6]研究发现, 缺血或缺氧均可抑制低氧诱导因子-1α (hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)表达, 导致对抗胃肠黏膜屏障功能损害的保护减弱. 缺氧还可通过减少胃肠黏膜分泌型IgG表达导致黏膜特异性免疫屏障作用减弱, 同时通过促使白细胞表达黏附分子, 导致中性粒细胞活性增强而释放多种蛋白水解酶, 引起胃肠黏膜的损伤. 各种缺血缺氧应激因素导致黏膜完整性被破坏, 细菌及毒素入侵引发全身炎症反应.

Holzer等[7]报告, 高海拔缺氧可明显导致登山队员胃肠黏膜损害, 主要依次表现为胃、十二指肠黏膜病损、急性胃黏膜损害、十二指肠溃疡、胃溃疡. Sugie等[8]报告, 长期居住在高海拔地区的居民有严重的胃黏膜损伤存在. 除缺氧直接引起胃肠黏膜损伤外, 高海拔的特殊环境引起的反应综合征的病理生理过程也可能是导致胃肠黏膜损害的另一原因, 如:

(1)高海拔地区的寒冷、低气压也刺激机体发生应激反应, 通过神经、体液机制损伤胃肠黏膜; (2)由于恶心、呕吐、腹泻等消化系统功能紊乱, 引起胃肠黏膜保护功能降低; (3)激活全身炎症反应而引起胃肠黏膜损伤.

2 细胞因子在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中的作用

近年来研究表明细胞因子在组织的损伤修复、血管形成、溃疡愈合等方面发挥着重要作用. 已有研究[9]表明, 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)在溃疡治疗和控制复发方面均有一定意义, 以溃疡病和烧伤为适应证的*EGF*基因重组制剂国外已有产品上市, 是一种有前景的新型黏膜保护剂. 研究表明肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF): (1)可促进胃肠上皮细胞增殖, 促进胃肠道黏膜损伤愈合. 促炎细胞因子可能启动结肠炎黏膜中的*HGF*基因表达, 通过增加HGF的产生, 在胃肠炎症黏膜修复中起作用[10]; (2)HGF有很强的促血管形成效能, 局部应用HGF可增加胃肠血液供应, 促进损伤黏膜修复[11]; (3)我们以往的研究已证明HGF可抑制组织修复过程中瘢痕的形成[12], 促进黏膜的高质量修复.

近年我们在低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)和角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)联合应用防治胃肠缺血缺氧方面做了大量的尝试工作, 结果较为理想. HIF-1是第一个被确定的氧调节核转录因子[13]. 后来还发现HIF-1是细胞在低氧条件下产生的核蛋白, 他与靶基因结合后促进其转录, 使机体产生一系列低氧适应反应[14]. HIF-1主要由2个亚单位组成, 120 kDa的α亚单位(HIF-1α)和91/93/94 kDa的β亚单位(HIF-1β), HIF-1α可被低氧诱导, 常氧下含量极少, 半衰期<1 min, 通过泛素-蛋白酶体途径降解, 由其结构中氧依赖的降解结构域控制其常氧降解; HIF-1α既是HIF-1的调节亚基又是活性亚基, HIF-1的生物效应是由HIF-1α亚基实现的[15]. HIF-1α被低氧激活后30 min即可检测到, 4-8 h达高峰, 恢复常氧后活性衰退的半衰期在5 min以内. 低氧对HIF-1α活性的调节途径是多方面的, 主要是低氧时HIF-1α蛋白水平增加、入核、二聚化, 结合于低氧反应基因的HIF-1结合位点而促进转录, 是调节多个低氧反应基因表达的一个中心调节因子. 使缺氧的组织细胞保持一定的氧浓度, 并使细胞能耐受低氧状态而存活[16]. HIF-1β属构建型表达, 不受低氧诱导. 缺氧和炎症是一个相互依存的关系, 低氧诱导基因转录主要是帮助组织适应缺氧, 抑制缺氧诱导的炎症的发生. 事实上, 针对缺氧诱导的组织适应可能是一个强大的针对炎症的治疗方法. 这可以通过2种不同的策略, 一方面, 可以直接用提高低氧依赖的药理策略来改变基因转录, 例如利用药物来增强HIF的稳定性[17]. 另外, 可以把抑制低氧诱导的炎症的低氧诱导基因作为直接目标[18]. 目前有关HIF-1治疗的研究在平原已经开始起步, 这将会为缺氧缺血性疾病的机制及治疗提供新的观点和方法.

KGF又称成纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)-7, 属FGFs家族, 主要由间质细胞产生, 其受体KGFR主要分布于上皮组织, KGF与KGFR特异性结合从而发挥多种生物学功能[19]. 目前研究表明KGF的生物学作用主要有: (1)组织器官生长发育过程中的作用: KGF与其受体结合通过间质细胞-上皮细胞相互作用参与组织器官形成[20]; (2)促进细胞增殖与损伤修复: KGF是一强有力的有丝分裂原, 能够促进许多器官组织如肺、肝和胃肠及角膜等细胞的增殖[21]. KGF对皮肤损伤具有重要修复作用, 他可以促进上皮细胞增殖, 促进真皮和表皮再生和新生血管形成, 促进角质化细胞从伤口边缘移行至基质[22]; (3)对放化疗的防护作用: 放疗与化疗是治疗癌症的有效方案, 但同时也破坏正常组织而引起一些严重并发症, 其中消化系黏膜损伤发生率较高. 动物实验表明, 给予小鼠KGF预处理可以减轻放疗和化疗诱发的口腔及小肠黏膜的损伤, 显著改善小鼠的生存状态, 提高其存活率[23].

3 基因治疗在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中的优势

直接使用细胞因子蛋白制剂, 存在生产成本昂贵, 体内半衰期短, 有一定不良反应等缺点. 所以近年来研究者采用基因治疗的策略, 即将在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中有作用的细胞因子构建到一真核表达载体上制备成一种基因治疗制剂, 转入损伤局部, 将通过给损伤局部组织中同时转移细胞因子基因的基因治疗药物, 将局部转染基因的细胞作为一“微型药

创新盘点
本文结合细胞因子与基因治疗在胃肠应激损伤修复的优良特性, 提出了单个或多个细胞因子联合基因治疗促进胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略.

应用要点
携带单个或2个细胞因子的减毒沙门氏菌已被成功构建, 并在体内外试验证实此类基因治疗制剂具有较好的防治效果, 细胞因子联合基因治疗在胃肠缺血缺氧应激损伤修复中具有广阔的应用前景.

名词解释
减毒沙门氏菌: 通过基因工程手段使沙门氏菌失去致病性, 但保留侵袭力, 利用其对肠黏膜组织的强嗜性作为基因转导的载体;
基因治疗: 利用分子生物学方法将特定基因导入机体表达基因产物, 从而对疾病进行治疗的方法.

物工厂”持续一定时间分泌表达细胞因子活性蛋白, 在局部发挥缺氧、缺血状态下损伤的保护作用, 促进胃肠上皮细胞增殖、促进局部血管形成、促进胃肠道黏膜损伤愈合等, 从而达到有效防治高海拔地区军事应激致胃肠损伤的目的. 针对胃肠缺血缺氧应激损伤的特点, 可以选用能促进胃肠上皮细胞增殖, 促进胃肠道黏膜损伤愈合作用的HGF、EGF、KGF等细胞因子基因以及在缺氧、缺血状态下对组织的保护作用的*HIF-1α*基因联合应用. 但如何将这种携带多个细胞因子基因的真核表达载体运送至胃肠损伤局部又是一个挑战.

近年来研究[24]发现, 减毒沙门氏菌具有基因传递载体的优势及对肠黏膜组织强嗜性的特性. 已经被广泛应用于基因治疗和制备DNA疫苗[25]. 沙门氏菌是消化系致病菌, 其致病抗原是菌体(O)抗原、鞭毛(H)抗原、毒力(Vi)抗原[26]. 研究者通过基因工程方法对其减毒可降低其对宿主的致病性, 但仍保持很好的侵袭能力, 对黏膜组织有强嗜性, 口服后可在肠道黏膜定居. 近年来对减毒沙门氏菌遗传背景的研究较为详尽, 易于操作和控制, 利用他作为载体口服表达各种外源抗原已得到广泛的研究并取得良好的免疫效果[27]. 所传递载体携带的基因在宿主体内可高效表达, 而且减毒沙门氏菌介导真核表达载体在人体内传递目的基因的安全性已经得到证实, 日服几十甚至上千LD50的减毒苗都不致死. 多年的临床应用表明, 以减毒沙门氏菌为载体在安全性上可以保证.

4 结论

采用基因治疗的方法, 利用细胞因子可促进胃肠上皮细胞增殖, 促进胃肠道黏膜损伤愈合等作用以及HIF-1α在缺氧、缺血状态下对组织的保护作用, 结合减毒沙门氏菌作为基因传递载体的优势及对肠黏膜组织强嗜性的特性, 将携带多个细胞因子基因的真核表达载体转入减毒的沙门氏菌中, 制备成一种基因治疗药物. 将通过给损伤局部组织中同时转移多个细胞因子基因的真核表达载体, 使局部转染细胞作为一“微型药物工厂”可持续一定时间分泌表达细胞因子活性蛋白, 在局部发挥缺氧、缺血状态下的保护作用, 促进胃肠上皮细胞增殖、促进局部血管形成、促进胃肠道黏膜损伤愈合等, 从而达到有效防治缺氧缺血应激致胃肠损伤的目的. 本实验室利用减毒沙门氏菌可携带真核表达载体有效传递目的基因的特性, 先后构建了携带*HIF-1α*基因的重组减毒沙门氏菌TPH[28], 携带*KGF*基因的重组减毒沙门氏菌TPK[29]和同时携带HIF-1α与KGF的减毒沙门氏菌TPHK[30]. 并在体内外试验证实此类基因治疗制剂具有较好的防治效果[31,32], 细胞因子联合基因治疗可能是一种安全、有效的胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略.

5 参考文献

1 Götz E, Göddecke W. Gastrointestinal stress ulcer: still a typical intensive care complication or a vanishing disease?. *Zentralbl Chir* 1994; 119: 188-192 [PMID: 8178586]
2 Thaler HW, Dovjak P, Iglseder B, Pinter G, Müller E, Müller W, Pils K, Mikosch P, Gerstorfer I, Zmaritz M, Weissenberger-Leduc M, Gosch M. Stress ulcer prophylaxis, thromboprophylaxis and coagulation management in patients with hip fractures. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163: 442-447 [PMID: 24002400 DOI: 10.1007/s10354-013-0234-0]
3 Ali T, Harty RF. Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38: 245-265 [PMID: 19446257 DOI: 10.1016/j.gtc.2009.03.002]
4 Kintaka Y, Osaka T, Suzuki Y, Hashiguchi T, Niijima A, Kageyama H, Fumiko T, Shioda S, Inoue S. Effects of gastric vagotomy on visceral cell proliferation induced by ventromedial hypothalamic lesions: role of vagal hyperactivity. *J Mol Neurosci* 2009; 38: 243-249 [PMID: 19455436 DOI: 10.1007/s12031-009-9200-0]
5 Vicario M, Guilarte M, Alonso C, Yang P, Martínez C, Ramos L, Lobo B, González A, Guilà M, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. Chronological assessment of mast cell-mediated gut dysfunction and mucosal inflammation in a rat model of chronic psychosocial stress. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 1166-1175 [PMID: 20600818 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.06.002]
6 Koury J, Deitch EA, Homma H, Abungu B, Gangurde P, Condon MR, Lu Q, Xu DZ, Feinman R. Persistent HIF-1alpha activation in gut ischemia/reperfusion injury: potential role of bacteria and lipopolysaccharide. *Shock* 2004; 22: 270-277 [PMID: 15316398 DOI: 10.1097/01.shk.0000135256.67441.3f]
7 Holzer P. Efferent-like roles of afferent neurons in the gut: Blood flow regulation and tissue protection. *Auton Neurosci* 2006; 125: 70-75 [PMID: 16542883 DOI: 10.1016/j.autneu.2006.01.004]
8 Sugie T. Periodic breathing at high altitude relation to acclimatization and acute mountain sickness. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33: 1355-1360 [PMID: 8821987]
9 Itoh M, Matsuo Y. Gastric ulcer treatment with intravenous human epidermal growth factor: a double-blind controlled clinical study. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9 Suppl 1: S78-S83 [PMID: 7881024 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1994.tb01307.x]

10 Sun JZ, Ha XQ, Zhang LM, Wang HB, Wang HW, Duan HF. Attenuated Salmonella typhimurium carrying the hepatocyte growth factor and keratinocyte growth factor genes repairs gastrointestinal mucosal damage caused by chemotherapy. *Med Oncol* 2013; 30: 453 [PMID: 23335069 DOI: 10.1007/s12032-012-0453-z]

11 Nasu Y, Ido A, Tanoue S, Hashimoto S, Sasaki F, Kanmura S, Setoyama H, Numata M, Funakawa K, Moriuchi A, Fujita H, Sakiyama T, Uto H, Oketani M, Tsubouchi H. Hepatocyte growth factor stimulates the migration of gastric epithelial cells by altering the subcellular localization of the tight junction protein ZO-1. *J Gastroenterol* 2013; 48: 193-202 [PMID: 22722904 DOI: 10.1007/s00535-012-0615-y]

12 Ha X, Li Y, Lao M, Yuan B, Wu CT. Effect of human hepatocyte growth factor on promoting wound healing and preventing scar formation by adenovirus-mediated gene transfer. *Chin Med J* (Engl) 2003; 116: 1029-1033 [PMID: 12890377]

13 Semenza GL, Nejfelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5680-5684 [PMID: 2062846 DOI: 10.1073/pnas.88.13.5680]

14 Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem* 1993; 268: 21513-21518 [PMID: 8408001]

15 Lee CT, Boss MK, Dewhirst MW. Imaging tumor hypoxia to advance radiation oncology. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21: 313-337 [PMID: 24329000 DOI: 10.1089/ars.2013.5759]

16 Tarhonskaya H, Hardy AP, Howe EA, Loik ND, Kramer HB, McCullagh JS, Schofield CJ, Flashman E. Kinetic Investigations of the Role of Factor Inhibiting Hypoxia-inducible Factor (FIH) as an Oxygen Sensor. *J Biol Chem* 2015; 290: 19726-19742 [PMID: 26112411 DOI: 10.1074/jbc.M115.653014]

17 Robertson CE, Wright PA, Köblitz L, Bernier NJ. Hypoxia-inducible factor-1 mediates adaptive developmental plasticity of hypoxia tolerance in zebrafish, Danio rerio. *Proc Biol Sci* 2014; 281: pii: 20140637 [PMID: 24850928 DOI: 10.1098/rspb.2014.0637]

18 Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell* 2010; 40: 294-309 [PMID: 20965423 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.022]

19 Li X, Liang L, Zhao P, Uchida K, Baba H, Huang H, Bai W, Bai L, Zhang M. The effects of adenoviral transfection of the keratinocyte growth factor gene on epidermal stem cells: an in vitro study. *Mol Cells* 2013; 36: 316-321 [PMID: 24170090 DOI: 10.1007/s10059-013-0093-y]

20 Alpdogan O, Hubbard VM, Smith OM, Patel N, Lu S, Goldberg GL, Gray DH, Feinman J, Kochman AA, Eng JM, Suh D, Muriglan SJ, Boyd RL, van den Brink MR. Keratinocyte growth factor (KGF) is required for postnatal thymic regeneration. *Blood* 2006; 107: 2453-2460 [PMID: 16304055 DOI: 10.1182/blood-2005-07-2831]

21 Numanoğlu KV, Tatli D, Bektaş S, Er E. Efficacy of keratinocyte growth factor (palifermin) for the treatment of caustic esophageal burns. *Exp Ther Med* 2014; 8: 1087-1091 [PMID: 25187801 DOI: 10.3892/etm.2014.1851]

22 Cai YJ, Wang WS, Liang HY, Sun LH, Teitelbaum DH, Yang H. Keratinocyte growth factor up-regulates Interleukin-7 expression following intestinal ischemia/reperfusion in vitro and in vivo. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 569-580 [PMID: 22949940]

23 Danilenko DM, Ring BD, Yanagihara D, Benson W, Wiemann B, Starnes CO, Pierce GF. Keratinocyte growth factor is an important endogenous mediator of hair follicle growth, development, and differentiation. Normalization of the nu/nu follicular differentiation defect and amelioration of chemotherapy-induced alopecia. *Am J Pathol* 1995; 147: 145-154 [PMID: 7604876]

24 Pei Z, Jiang X, Yang Z, Ren X, Gong H, Reeves M, Sheng J, Wang Y, Pan Z, Liu F, Wu J, Lu S. Oral Delivery of a Novel Attenuated Salmonella Vaccine Expressing Influenza A Virus Proteins Protects Mice against H5N1 and H1N1 Viral Infection. *PLoS One* 2015; 10: e0129276 [PMID: 26083421 DOI: 10.1371/journal.pone.0129276]

25 Nandre RM, Lee D, Lee JH. Cross-protection against Salmonella Typhimurium infection conferred by a live attenuated Salmonella Enteritidis vaccine. *Can J Vet Res* 2015; 79: 16-21 [PMID: 25673904]

26 Jeon BW, Nandre RM, Lee JH. Oral immunization with an attenuated Salmonella Gallinarum mutant as a fowl typhoid vaccine with a live adjuvant strain secreting the B subunit of Escherichia coli heat-labile enterotoxin. *BMC Vet Res* 2013; 9: 96 [PMID: 23647814 DOI: 10.1186/1746-6148-9-96]

27 Wang Y, Chen J, Tang B, Zhang X, Hua ZC. Systemic administration of attenuated Salmonella typhimurium in combination with interleukin-21 for cancer therapy. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 461-465 [PMID: 24649192 DOI: 10.3892/mco.2013.90]

28 李戈, 胡永浩, 张尚弟, 杨志华, 哈小琴. 人HIF-1α基因重组减毒沙门氏菌载体的构建及稳定性检测. 甘肃农业大学学报 2012; 5: 18-23

29 张尚弟, 哈小琴, 胡永浩, 刘春杰, 李戈, 杨志华. 重组人KGF基因减毒沙门氏菌菌株的构建及鉴定. 中国现代医学杂志 2012; 22: 30-35

30 哈小琴, 李晓云, 邓芝云, 董菊子, 赵勇, 王鲲, 张媛媛, 张俊, 杨志华. 低氧诱导因子-1α和角质细胞生长因子双基因重组减毒沙门菌菌株的构建及其在肠上皮细胞中的表达. 解放军医药杂志 2013; 25: 7-15

31 Liu CJ, Ha XQ, Jiang JJ, Lv TD, Wu C. Keratinocyte growth factor (KGF) gene therapy mediated by an attenuated form of Salmonella typhimurium ameliorates radiation induced pulmonary injury in rats. *J Radiat Res* 2011; 52: 176-184 [PMID: 21436609 DOI: 10.1269/jrr.10148]

32 杨志华. TPHK对应激致大鼠肠黏膜损伤的防护作用初探. 甘肃: 甘肃农业大学, 2012

同行评价

本文详细论述了胃肠缺血缺氧应激损伤的机制以及细胞因子和基因治疗在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中的作用和应用, 提出了细胞因子联合基因治疗可能是一种新的安全有效的胃肠缺血缺氧应激损伤修复的策略.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 484-490

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.484

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

他汀辅助干扰素α与利巴韦林治疗丙型肝炎有效性的Meta分析

赵 健, 梁才全, 李 伟, 姚定康

背景资料

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是一个全球性的公共卫生问题, 我国丙型肝炎报告病例数逐年上升且速度较快. 长期以来, 干扰素α(interferon α, IFNα)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)是抗HCV的标准化治疗方案, 但作为“治愈”标志的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率只为50%左右.

赵健, 梁才全, 李伟, 姚定康, 第二军医大学附属长征医院内科学教研室 上海市 200003

赵健, 临床医学八年制在读学生, 主要从事肝病方面的研究.

作者贡献分布: 赵健与梁才全负责文献检索、质量评价、资料提取及论文撰写; 赵健与李伟负责论文的数据; 姚定康负责选题、论文的审阅与修改.

通讯作者: 姚定康, 教授, 主任医师, 200003, 上海市黄浦区凤阳路415号, 第二军医大学附属长征医院内科学教研室.
czyaodingkang@163.com
电话: 021-885261

收稿日期: 2016-11-30
修回日期: 2017-01-07
接受日期: 2017-01-11
在线出版日期: 2017-02-28

Efficacy of addition of statins to interferon α and ribavirin for hepatitis C: A meta-analysis

Jian Zhao, Cai-Quan Liang, Wei Li, Ding-Kang Yao

Jian Zhao, Cai-Quan Liang, Wei Li, Ding-Kang Yao, Department of Internal Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Correspondence to: Ding-Kang Yao, Professor, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, 415 Fengyang Road, Huangpu District, Shanghai 200003, China. czyaodingkang@163.com

Received: 2016-11-30
Revised: 2017-01-07
Accepted: 2017-01-11
Published online: 2017-02-28

Abstract

AIM

To systematically evaluate the therapeutic efficacy of statins as add-on to interferon α (IFNα) plus ribavirin (RBV) therapy for hepatitis C.

METHODS

A thorough search was done in PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, SinoMed and VIP to collect articles on statins as add-on to IFNα plus RBV therapy for hepatitis C. Quality of each study was assessed, and meta-analysis of sustained virological response (SVR), rapid virological response (RVR) and early virological response (EVR) was performed with RevMan5.3 software.

RESULTS

Seven randomized controlled trials were included with 202 patients in the add-on therapy group and 198 patients in the control group. Meta-analysis showed that triple therapy with IFNα, RBV and statin was superior to therapy with IFNα and RBV in achieving SVR and RVR (OR = 2.18, 95%CI: 1.42-3.34, P = 0.0004; OR = 2.37, 95%CI: 1.11-5.09, P = 0.03), while the difference in EVR was not significant (OR = 1.42, 95%CI: 0.86-2.36, P = 0.17). For hepatitis C virus genotype 1, the increase in the SVR rate remained significant (OR = 2.41, 95%CI: 1.33-4.36, P = 0.004).

CONCLUSION

The addition of statins to IFNα and RBV can

同行评议者

丁向春, 副教授, 主任医师, 宁夏医科大学总医院感染性疾病科; 吴君, 主任医师, 贵阳医学院附属医院感染科; 张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

improve sustained virological response and increase the cure rate in hepatitis C.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Statin; Hepatitis C; Interferon α; Ribavirin; Meta-analysis

Zhao J, Liang CQ, Li W, Yao DK. Efficacy of addition of statins to interferon α and ribavirin for hepatitis C: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 484-490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/484.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.484

摘要

目的

探讨在干扰素α(interferon α, IFNα)与利巴韦林(ribavirin, RBV)基础上联合他汀治疗丙型肝炎的有效性.

方法

通过计算机全面检索PubMed、Web of Science、EMBASE、Cochrane Library、CNKI、万方、中国生物医学文献、维普等数据库已发表的他汀联合IFNα与RBV治疗丙型肝炎的文献, 对文献质量进行评价, 采用RevMan5.3软件对持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)、快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)、早期病毒学应答(early virological response, EVR)等病毒学应答指标进行Meta分析.

结果

最终纳入7个随机对照试验, 试验组202例, 对照组198例. 分析显示: 他汀组的SVR率、RVR率均优于对照组(OR = 2.18, 95%CI: 1.42-3.34, P = 0.0004; OR = 2.37, 95%CI: 1.11-5.09, P = 0.03), 差异具有统计学意义; 对丙型肝炎病毒1型单独分析, 他汀组SVR率优于对照组, 差异具有统计学意义(OR = 2.41, 95%CI: 1.33-4.36, P = 0.004); 而EVR率, 2组差异无统计学意义(OR = 1.42, 95%CI: 0.86-2.36, P = 0.17).

结论

在IFNα与RBV基础上加用他汀类药物可显著改善SVR, 提高丙型肝炎的治愈率.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 他汀; 丙型肝炎; 干扰素α; 利巴韦林; Meta分析

核心提要: 本研究对国内外各大数据库自建库至2016-08公开发表的关于他汀辅助干扰素α(interferon α, IFNα)和利巴韦林(ribavirin, RBV)治疗丙型肝炎的随机对照研究进行Meta分析, 结果表明在IFNα与RBV基础上加用他汀类药物可显著改善持续病毒学应答, 提高丙型肝炎的治愈率.

赵健, 梁才全, 李伟, 姚定康. 他汀辅助干扰素α与利巴韦林治疗丙型肝炎有效性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 484-490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/484.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.484

研发前沿

近年来有研究表明调血脂药物他汀可抑制HCV的复制且已将他汀联合IFNα与RBV应用于治疗HCV感染者, 但疗效有一定差异. 为评价他汀类药物联合IFNα与RBV治疗丙型肝炎的有效性, 本研究运用循证医学方法, 检索相关文献进行Meta分析.

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是一个全球性的公共卫生问题, 慢性HCV感染可导致肝硬化和肝癌的发生, 我国在全球范围内属HCV低流行地区, 但丙型肝炎报告病例数逐年上升且速度较快, 其在病毒性肝炎构成比也迅速增长[1]. 长期以来, 干扰素α(interferon α, IFNα)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)是抗HCV的标准化治疗方案, 但作为“治愈”标志的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率只为50%左右. 近几年虽然已经研发出多种可显著提高应答率的直接抗病毒药物(direct-acting antiviral drugs, DAAs), 但DAAs在我国上市前IFNα联合RBV仍然是我国目前丙型肝炎主要的抗病毒治疗方案也是首推方案[2]. 有研究表明宿主的脂质代谢在HCV的生存周期中扮演着关键角色[3], 而体外研究显示调血脂药物他汀可抑制HCV的复制[4]. 部分观察性研究发现他汀的应用与丙肝病毒学应答改善有关[5-7], 也已经有临床试验将他汀联合IFNα与RBV应用于治疗HCV感染者, 但疗效有一定差异. 为评价他汀类药物联合IFNα与RBV治疗丙型肝炎的有效性, 本研究运用循证医学方法, 检索相关文献进行Meta分析, 为临床治疗提供理论证据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 文献检索: 检索的数据库: PubMed、Web of Science、EMBASE、Cochrane Library、

相关报道 近两年Simon和Yang等的研究结果表明应用他汀类药物能降低HCV感染者进展为肝硬化的风险, 改善HCV患者的生活质量.

CNKI、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普期刊全文数据库. 检索的年限: 从创刊至2016-08-30. 中文以“丙肝、丙型肝炎、他汀、他汀类药物”为检索词进行检索, 英文以“hepatitis C、hepatitis C virus or HCV、3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor、statin、randomized controlled trial”为检索词进行检索. 此外对部分文献的参考文献进行了人工检索.

1.1.2 文献纳入标准: (1)研究类型: 无论是否采用盲法的随机对照临床试验; (2)研究人群: 患者符合《丙型肝炎防治指南》中关于丙型肝炎的诊断标准; (3)干预措施: 试验组为他汀类药物联合IFNα与RBV, 对照组仅为IFNα联合RBV, 多组病例临床试验中只选择本研究所需的2组; (4)结局指标: 符合《丙型肝炎防治指南》[2]所定义的SVR、快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)、早期病毒学应答(early virological response, EVR).

1.1.3 排除标准: (1)非随机对照临床试验研究; (2)合并乙型肝炎病毒或HIV感染者; (3)联合除他汀外其他调血脂药物的研究; (4)仅有摘要或者会议汇编资料.

1.2 方法

1.2.1 资料提取: 提取的数据包括发表信息(作者、发表时间、研究类型); 受试对象(样本数、性别、年龄、HCV基因型); 治疗方案(2组所用药品的名称、剂量、给药方式与疗程)、结局指标(SVR、RVR、EVR)、失访及处理方式等数据.

1.2.2 文献质量评价: 由两名研究人员按预定的标准独立筛选文献并进行质量评价. 质量评分按照Jadad质量标准[8], 评分方法如下: (1)随机: 具体描述随机分配方法, 2分; 文献提及“随机”, 但未明确交待分配方法, 1分; 未叙述随机分配, 0分; (2)盲法: 描述具体盲法, 2分; 文献虽提及“盲法”但未具体交待, 1分; 非盲法, 0分; (3)失访或退出情况: 具体记录失访或退出情况, 1分; 未提及失访或退出, 0分. 将0-2分定为低质量文献, 3-5分定为高质量文献. 如遇分歧, 协商解决.

统计学处理 用RevMan5.3软件对纳入指标进行Meta分析. 若纳入的研究间不存在明显异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$), 则采用固定效应模型; 反之, 采用随机效应模型; 最终统计指标计数资料用比值比以及95%可信区间表示并绘制SVR、RVR、EVR的森林图.

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索出100篇文献. 排除重复发表, 阅读题目及摘要后纳入14篇, 进一步阅读全文后最终纳入7篇文献[9-15]: 6篇英文文献, 1篇中文文献. 排除的主要原因为会议摘要资料、观察性研究、患者合并HIV感染、加用他汀之外调血脂药物、无法获得全文等. 共纳入400例患者, 其中他汀辅助治疗组202例, 对照组198例. 纳入文献的基本特征如表1.

2.2 纳入文献的质量评价 本研究纳入的7篇文献中, 2篇[10,11]描述了具体的随机方法, 1篇[12]未叙述随机分配, 其余文献均在文中提到了随机分组, 但未描述随机方法; 所有文献均未报道分配隐藏和具体的盲法; 7篇文献均报道了退出或失访情况. 文献Jadad评分如表1.

2.3 Meta分析结果

2.3.1 他汀辅助治疗组与对照组SVR率比较: 纳入的文献中7篇都报道了他汀辅助治疗组与对照组相比较的SVR的数据, 异质性检验结果显示$P = 0.82$, $I^2 = 0\%$; 应用固定效应模型进行合并分析. 结果显示: 他汀+IFNα+RBV组SVR率优于IFNα+RBV组, 差异有统计学意义(OR = 2.18, 95%CI: 1.42-3.34, $P = 0.0004$, 图1).

鉴于我国HCV基因型主要为HCV 1型, 从纳入文献中筛选出4篇患者明确为HCV 1型(包括1a和1b型)的数据进行敏感性分析, 异质性检验结果显示$P = 0.90$, $I^2 = 0\%$; 应用固定效应模型进行合并分析. 结果显示: 他汀+IFNα+RBV组SVR率仍优于IFNα+RBV组, 差异有统计学意义(OR = 2.41, 95%CI: 1.33-4.36, $P = 0.004$, 图2).

2.3.2 他汀辅助治疗组与对照组RVR率比较: 有3篇报道了他汀治疗组与对照组相比较的RVR的数据, 异质性检验结果显示, $P = 0.46$, $I^2 = 0\%$; 应用固定效应模型进行合并分析. 结果显示: 他汀+IFNα+RBV组RVR率优于IFNα+RBV组, 差异有统计学意义(OR = 2.37, 95%CI: 1.11-5.09, $P = 0.03$, 图3).

2.3.3 他汀辅助治疗组与对照组EVR率比较: 纳入的文献中有5篇报道了他汀治疗组与对照组相比较的EVR的数据, 异质性检验结果显示, $P = 0.44$, $I^2 = 0\%$; 应用固定效应模型进行

表 1　纳入研究的一般特征

纳入研究	分组	样本量	治疗方案	疗程	结局指标	Jadad评分(分)
Bader等[9]2013	试验组	25	氟伐他汀(20 mg/d)或辛伐他汀(10-80 mg/d)+PEG-IFNα+RBV	48 wk	SVR	2
	对照组	20	PEG-IFNα+RBV			
Kondo等[10]2012	试验组	46	氟伐他汀(20 mg/d)+PEG-IFNα+RBV	48-72 wk	SVR, RVR, EVR	3
	对照组	48	PEG-IFNα+RBV			
Malaguarnera等[11]2011	试验组	33	瑞舒伐他汀(5 mg/d)+普通IFNα+RBV	12 mo	SVR	3
	对照组	32	普通IFNα+RBV			
潘闻等[12]2013	试验组	30	氟伐他汀(20-40 mg/d)+PEG-IFNα+RBV	48 wk	SVR, EVR	1
	对照组	30	PEG-IFNα+RBV			
Seyam等[13]2015	试验组	30	氟伐他汀(80 mg/d)+PEG-IFNα+RBV	48 wk	SVR, RVR, EVR	2
	对照组	27	PEG-IFNα+RBV			
Shavakhi等[14]2014	试验组	20	阿托伐他汀(20 mg/d)PEG-IFNα+RBV	3 mo	SVR, EVR	2
	对照组	20	PEG-IFNα+RBV			
Shimada等[15]2012	试验组	21	匹伐他汀(1-2 mg/d)+PEG-IFNα+RBV	48 wk	SVR, RVR, EVR	2
	对照组	21	PEG-IFNα+RBV			

PEG-IFNα: 聚乙二醇干扰素α; RBV: 利巴韦林; SVR: 持续病毒学应答; RVR: 快速病毒学应答: EVR: 早期病毒学应答.

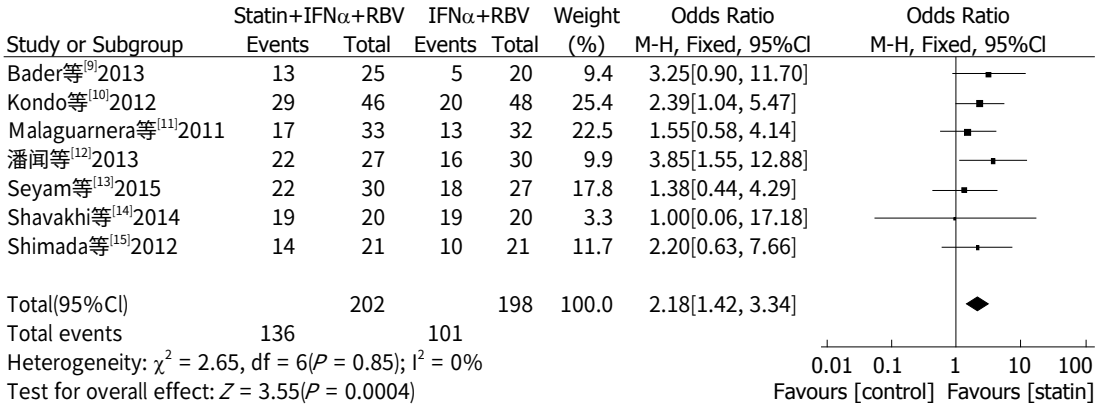


图 1　2组患者持续病毒学应答率分析.

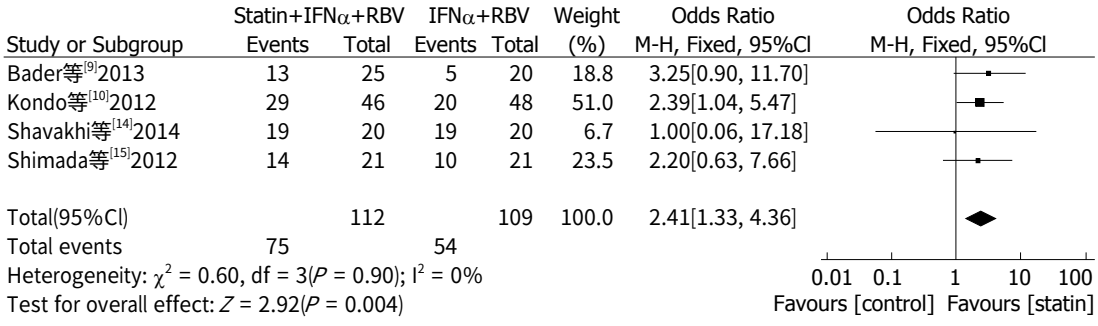


图 2　2组HCV 1型患者持续病毒学应答率分析. HCV: 丙型肝炎病毒.

合并分析. 结果显示, 他汀+IFNα+RBV与IFNα+RBV相比较, EVR率无明显变化, 差异无统计学意义(OR = 1.42, 95%CI: 0.86-2.36, $P = 0.17$, 图4).

2.3.4 不良反应: 纳入的文献中有6篇文献[9-13,15]对药物相关不良反应进行了报道, 他汀组有

创新盘点

本文在全面检索及严格评价的基础上, 运用循证医学方法评价他汀辅助治疗丙型肝炎的有效性, 为临床应用提供了一定依据.

应用要点

本文研究发现在IFNα与RBV基础上联合应用他汀类药物能提高丙型肝炎总应答率, 而不良反应未有明显增加, 因此他汀辅助治疗丙型肝炎具有一定的临床应用价值.

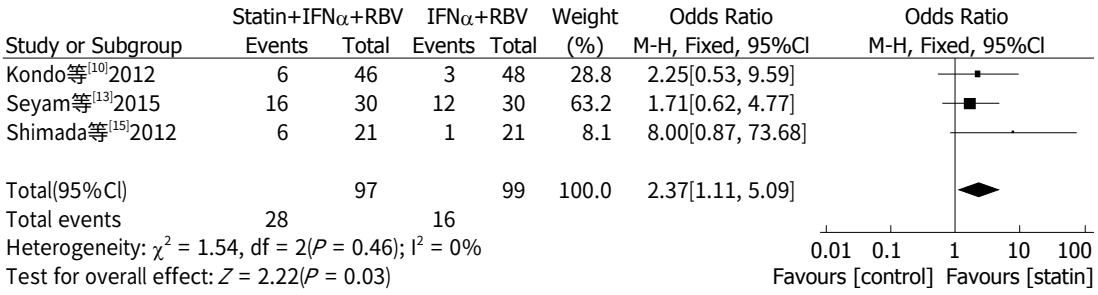


图 3　2组患者快速病毒学应答率分析.

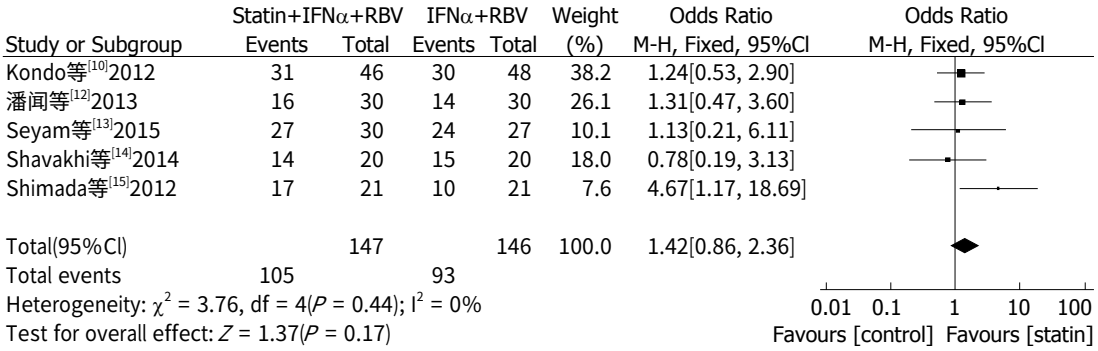


图 4　2组患者早期病毒学应答率分析.

4例因ALT严重升高而停用他汀, 在其他诸如发热、乏力、肌肉酸痛等症状和ALT、AST、WBC、CK、Hb等指标变化方面, 2组无明显差异.

2.3.5 发表偏倚的评价: 通过绘制SVR率的漏斗图观察发表偏倚, 漏斗图较对称(图5), 应用Stata12.0软件进行Egger检验$P = 0.755$, 说明结果受潜在的文献发表偏倚的影响较小, Meta分析结果具有较高的可信度.

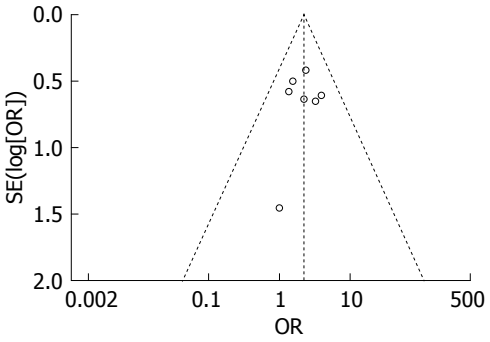


图 5　持续病毒学应答率漏斗图.

3 讨论

丙型肝炎抗病毒治疗的目标是清除HCV, 获得治愈, 以阻止肝损害进展为肝硬化失代偿期甚至肝细胞癌, 提高患者的长期生存率. 已有研究明确SVR与因HCV导致的肝脏相关死亡率和全因死亡率的下降相关[16,17]. 因此, 达到SVR是抗病毒治疗有效性的重要指标, 可以评判患者的预后. 虽然DAAs的出现挑战了IFNα联合RBV的“标准化治疗方案”的地位, 但结合实际, IFNα联合RBV方案仍是我国现阶段HCV现症感染者抗病毒治疗的推荐方案, 可应用于所有基因型HCV感染同时无治疗禁忌证的患者[2]. 因此在IFNα联合RBV的基础上提高病毒应答率有重要的临床意义. 他汀是常用的且被认为是安全性和耐受性较佳的降胆固醇药物, 他汀抗HCV的作用机制有很多, 主要是胆固醇参与了HCV生存周期中入胞、复制等关键步骤, 他汀降低了胆固醇水平从而减少了病毒的复制[18,19], 也有研究显示他汀与微管的相互作用减慢了病毒的组装[20]. 不仅有大量研究指出他汀可提高病毒的清除率, 还有观察性研究发现他汀的应用可降低HCV患者肝硬化[21-24]或肝细胞癌的发生风险[25,26].

本研究遵循循证医学的相关原则, 全面检索了他汀类药物联合IFNα与RBV治疗丙型肝炎的随机对照试验, 采用Meta分析对其疗效进行合并分析, 结局指标的异质性检验均发现

I^2 = 0%, 说明各组研究的同质性尚可. 结果表明他汀辅助治疗组的SVR、RVR都明显优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 此外相较于对照组, 试验组未见严重的不良反应的发生. 他汀辅助治疗丙型肝炎可以提高病毒的清除率且安全性良好, 他汀的安全性方面也进一步被其他相关研究所证实[27,28]. 在他汀类药物的选择上, 有研究报道在5种他汀类药物中, 对HCV抑制能力最强的是氟伐他汀[4,29], 单用氟伐他汀80 mg/d可使HCV RNA下降1.75log[30]. 另外Kondo等[10]对样本进行亚组分析发现具有以下特点人群加用他汀类药物的SVR明显优于对照组, 包括男性、ISDR高突变、低HCV RNA水平以及IL28B基因型等.

本研究存在的局限性: 纳入的7篇文献, 总样本量均较小, 部分文献未报道具体的随机方法、盲法、分配隐藏等情况导致文献质量普遍不高, 这些将使得检验效能降低. 此外由于部分纳入文献对不良反应的描述较笼统, 因此联合用药的安全性还有待进一步研究.

总之, 本研究表明与仅用IFNα和RBV的治疗方案相比, 联合他汀类药物可以改善SVR, 增加HCV的清除率, 为临床用药提供了循证医学证据.

4 参考文献

1 包叶江, 陈卫平, 方任华, 陈卓, 姜立民, 姜慧芬. 2004-2012年丙型肝炎的流行特征分析. 中华医院感染学杂志 2015; 44: 69-71, 77

2 陈红松, 窦晓光, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 李杰, 李兰娟, 鲁凤民, 饶慧瑛, 任红, 盛吉芳, 唐红, 魏来, 谢青, 徐小元, 尤红, 张欣欣, 赵景民, 庄辉. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1961-1979

3 Peyrou M, Clément S, Maier C, Bourgoin L, Branche E, Conzelmann S, Kaddai V, Foti M, Negro F. PTEN protein phosphatase activity regulates hepatitis C virus secretion through modulation of cholesterol metabolism. *J Hepatol* 2013; 59: 420-426 [PMID: 23623999 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.012]

4 Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006; 44: 117-125 [PMID: 16799963 DOI: 10.1002/hep.21232]

5 Rao GA, Pandya PK. Statin therapy improves sustained virologic response among diabetic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 144-152 [PMID: 20833169 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.055]

6 Pandya P, Rzouq F, Oni O. Sustained virologic response and other potential genotype-specific roles of statins among patients with hepatitis C-related chronic liver diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 555-565 [PMID: 25835493 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.02.005]

7 Butt AA, Yan P, Bonilla H, Abou-Samra AB, Shaikh OS, Simon TG, Chung RT, Rogal SS. Effect of addition of statins to antiviral therapy in hepatitis C virus-infected persons: Results from ERCHIVES. *Hepatology* 2015; 62: 365-374 [PMID: 25847403 DOI: 10.1002/hep.27835]

8 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]

9 Bader T, Hughes LD, Fazili J, Frost B, Dunnam M, Gonterman A, Madhoun M, Aston CE. A randomized controlled trial adding fluvastatin to peginterferon and ribavirin for naïve genotype 1 hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2013; 20: 622-627 [PMID: 23910646 DOI: 10.1111/jvh.12085]

10 Kondo C, Atsukawa M, Tsubota A, Itokawa N, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Narahara Y, Nakatsuka K, Kanazawa H, Sakamoto C. An open-label randomized controlled study of pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with versus without fluvastatin. *J Viral Hepat* 2012; 19: 615-622 [PMID: 22863265 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01584.x]

11 Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Gargante MP, Giordano M, Bertino G, Neri S, Malaguarnera M, Galvano F, Li Volti G. Rosuvastatin reduces nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis C treated with α-interferon and ribavirin: Rosuvastatin reduces NAFLD in HCV patients. *Hepat Mon* 2011; 11: 92-98 [PMID: 22087124]

12 潘闻, 鲍旭丽, 王金环, 李红霞, 渠亚超. 氟伐他汀对合并高胆固醇血症的慢性丙型肝炎的抗病毒疗效的影响. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 94-96

13 Seyam MS, Gabr HA, Salama ZA, Mokhles MA, Marzaban RN, Soliman AF. Evaluation of fluvastatin in combination with the standard of care therapy (PEG-IFN/Ribavirin) in Egyptian patients with hepatitis C virus. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 511-516 [PMID: 26510086 DOI: 10.5152/tjg.2015.15806]

14 Shavakhi A, Minakari M, Bighamian A, Sadeghian S, Shavakhi S, Khamisi N, Khodadustan M, Talebi M, Ataei B. Statin efficacy in the treatment of hepatitis C genotype I. *J Res Med Sci* 2014; 19: S1-S4 [PMID: 25002886]

15 Shimada M, Yoshida S, Masuzaki R, Schuppan D. Pitavastatin enhances antiviral efficacy of standard pegylated interferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a prospective randomized pilot study. *J Hepatol* 2012; 56: 299-300 [PMID: 21718671 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.024]

16 van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593 [PMID: 23268517 DOI:

名词解释

持续病毒学应答(SVR): 治疗结束后第12周和24周HCV RNA不可测, 可表示为SVR12和SVR24;
快速病毒学应答(RVR): 治疗第4周HCV RNA不可测;
早期病毒学应答(EVR): 治疗第12周HCV RNA较治疗前下降> 2log.

同行评价

作者对当前发表的关于“IFNα与RBV基础上联合他汀治疗丙型肝炎的有效性”的研究文献进行了Meta分析, 对临床工作有重要的意义. 分析方法合适, 内容具有新颖性.

10.1001/jama.2012.144878]

17 Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, Ascione A, Santantonio T, Piccinino F, Andreone P, Mangia A, Gaeta GB, Persico M, Fagiuoli S, Almasio PL. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579-587 [PMID: 17326216 DOI: 10.1002/hep.21492]

18 Blanchet M, Le QT, Seidah NG, Labonté P. Statins can exert dual, concentration dependent effects on HCV entry in vitro. *Antiviral Res* 2016; 128: 43-48 [PMID: 26868875 DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.02.006]

19 Simon TG, Butt AA. Lipid dysregulation in hepatitis C virus, and impact of statin therapy upon clinical outcomes. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8293-8303 [PMID: 26217081 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8293]

20 Ali N, Allam H, Bader T, May R, Basalingappa KM, Berry WL, Chandrakesan P, Qu D, Weygant N, Bronze MS, Umar S, Janknecht R, Sureban SM, Huycke M, Houchen CW. Fluvastatin interferes with hepatitis C virus replication via microtubule bundling and a doublecortin-like kinase-mediated mechanism. *PLoS One* 2013; 8: e80304 [PMID: 24260365 DOI: 10.1371/journal.pone.0080304]

21 Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2015; 62: 18-23 [PMID: 25135867 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.013]

22 Yang YH, Chen WC, Tsan YT, Chen MJ, Shih WT, Tsai YH, Chen PC. Statin use and the risk of cirrhosis development in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2015; 63: 1111-1117 [PMID: 26196278 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.006]

23 Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 430-440.e1 [PMID: 26484707 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.007]

24 Oliver NT, Hartman CM, Kramer JR, Chiao EY. Statin drugs decrease progression to cirrhosis in HIV/hepatitis C virus coinfected individuals. *AIDS* 2016; 30: 2469-2476 [PMID: 27753678 DOI: 10.1097/QAD.0000000000001219]

25 Tsan YT, Lee CH, Ho WC, Lin MH, Wang JD, Chen PC. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1514-1521 [PMID: 23509319 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6831]

26 Khurana V, Saluja A, Caldito G, Fort C, Schiff ER. Statins are protective against hepatocellular cancer in patients with hepatitis C virus infection: Half a million US veterans' study. *Gastroenterology* 2005; 1282: A714

27 Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 902-907; quiz 806 [PMID: 16697272 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.03.014]

28 Segarra-Newnham M, Parra D, Martin-Cooper EM. Effectiveness and hepatotoxicity of statins in men seropositive for hepatitis C virus. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 845-851 [PMID: 17542767 DOI: 10.1592/phco.27.6.845]

29 O'Leary JG, Chan JL, McMahon CM, Chung RT. Atorvastatin does not exhibit antiviral activity against HCV at conventional doses: a pilot clinical trial. *Hepatology* 2007; 45: 895-898 [PMID: 17393518 DOI: 10.1002/hep.21554]

30 Bader T, Fazili J, Madhoun M, Aston C, Hughes D, Rizvi S, Seres K, Hasan M. Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1383-1389 [PMID: 18410471 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01876.x]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 491-497

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.491

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

文献综述 REVIEW

自噬与肝脏脂质代谢的研究进展

张译尹, 龚建平, 李泽民

张译尹, 重庆市江津区中心医院麻醉科 重庆市 402260

龚建平, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 重庆市 400010

李泽民, 彭水苗族土家族自治县人民医院外科 重庆市 409600

张译尹, 住院医师, 主要从事肝脏脂质代谢方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 31370753.

作者贡献分布: 本文由龚建平与李泽民负责设计、立题工作; 张译尹负责本文的撰写与文献收集工作.

通讯作者: 李泽民, 副主任医师, 409600, 重庆市彭水县汉葭街道文庙街50号, 彭水苗族土家族自治县人民医院外科. 595633794@qq.com

收稿日期: 2016-12-08
修回日期: 2016-12-27
接受日期: 2017-01-09
在线出版日期: 2017-02-28

Autophagy and hepatic lipid metabolism

Yi-Yin Zhang, Jian-Ping Gong, Ze-Min Li

Yi-Yin Zhang, Department of Anesthesia, Jiangjin Central Hospital of Chongqing, Chongqing 402260, China

Jian-Ping Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Ze-Min Li, Department of Surgery, People's Hospital of Miao-Tujia Autonomous County of Pengshui, Chongqing 409600, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31370753.

Correspondence to: Ze-Min Li, Associate Chief Physician, Department of Surgery, People's Hospital of Miao-Tujia Autonomous County of Pengshui, 50 Wenmiao Street, Hanjia Road, Pengshui County, Chongqing 409600, China. 595633794@qq.com

Received: 2016-12-08
Revised: 2016-12-27
Accepted: 2017-01-09
Published online: 2017-02-28

Abstract

Autophagy is initially thought to be a non-selective process in which intracellular proteins or damaged organelles are degraded. It is activated when cells lack nutrients and energy. Autophagy degrades cytoplasmic components within lysosomes and reuses the energy of amino acids to promote cell survival and maintain the cytoplasmic content. Current evidence implicates autophagy in the regulation of lipid stores within the two main organs involved in maintaining lipid homeostasis, the liver and adipose tissue. Upregulation of autophagy may lead to conversion of white adipose tissue into brown adipose tissue, thus regulating energy expenditure and obesity. Discovering new therapeutic interventions to treat lipid and lipoprotein disorders is of great interest and the discovery of autophagy as a regulator of lipid metabolism has opened up a new avenue for this area. In the liver, autophagy can play a role in some common metabolic disorders, which needs further research.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cells; Autophagy; Lipid metabolism

■背景资料
自噬最初被认为是一种非选择性的降解途径, 用来降解细胞内的蛋白质或损坏的细胞器, 是细胞缺乏营养, 能量激活分解代谢的过程. 目前的证据表明自噬作用在2个主要器官肝脏和脂肪组织内, 维持脂质平衡. 肝脏自噬被发现在调节脂质代谢方面开辟了新的途径.

■同行评议者
房学东, 教授, 吉林大学中日联谊医院普通外科; 李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 李成刚, 副教授, 副主任医师, 解放军总医院肿瘤外二科

研发前沿
自噬被认为是营养代谢必不可少的. 无论是在营养过剩或是缺乏方面. 然而, 还有许多关于自噬细胞能量平衡方面的问题没有得出结论. 可以预见, 未来的研究将解开自噬在神经、内分泌、旁分泌信号方面的作用, 使有机体能够适应营养物质数量和质量的变化.

Zhang YY, Gong JP, Li ZM. Autophagy and hepatic lipid metabolism. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 491-497 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/491.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.491

摘要
自噬最初被认为是一种非选择性的降解途径, 用来降解细胞内的蛋白质或损坏的细胞器, 是细胞缺乏营养、能量激活分解代谢的过程. 自噬通过利用溶酶体降解的细胞质的成分和回收的氨基酸的能量来延长细胞的寿命, 是胞质内容物质量守恒的控制途径. 目前的证据表明自噬作用在2个主要器官肝脏和脂肪组织内, 用以维持脂质平衡. 上调自噬可能导致白脂肪组织转化为棕色脂肪组织, 从而调节能量消耗和肥胖. 肝脏自噬被发现在治疗脂质和脂蛋白紊乱方面拥有新的干预措施, 并在调节脂质代谢方面开辟了新的途径, 这将可能成为未来的研究方向. 为此, 本文就自噬在肝脏脂质代谢中的进展研究作一评述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞; 自噬; 脂质代谢

核心提要: 自噬有助于保持能量的平衡现已发现自噬的许多新功能与细胞周期、免疫反应、发展、分化和细胞死亡密切相关. 自噬也影响脂质代谢, 肝细胞自噬失调会造成严重的代谢性疾病, 如肥胖、脂肪肝和糖尿病等.

张译尹, 龚建平, 李泽民. 自噬与肝脏脂质代谢的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 491-497 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/491.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.491

0 引言
自噬是一种在溶酶体内细胞降解的过程[1]. 虽然自噬有调节细胞的功能, 但近来发现自噬在维持肝细胞能量平衡方面也有重要的作用. 循环的基础是降低细胞的废用率, 保持细胞的能量以及调节细胞内丰富的成分用以适应环境的改变. 自噬有助于保持能量的平衡[2]和降解蛋白质、糖原或脂质使之可以用于回收. 通过调节自噬的数量也保证蛋白质和细胞内细胞器的更新和正常运作. 现已发现自噬的许多新功能与细胞周期[3]、免疫反应、发展、分化和细胞死亡密切相关. 最近我们了解到, 自噬通过对蛋白质的分解能补充游离氨基酸的数量, 自噬也有助于糖原水解和脂质储存. 自噬可及时、选择性的促进糖酵解、脂肪分解, 这些代谢途径有助于能量平衡的调节.

1 自噬
1.1 自噬的概念 自噬是一种进化保守的细胞再循环的过程[4]. 这一过程大多数发生在真核细胞中, 用以降低细胞质的组件, 参与多种细胞过程并涉及许多疾病[5]. 人们发现细胞死亡前胞浆中存在大量的自噬体或自噬溶酶[6]. 根据选择运送到溶酶体的细胞材料途径可分为3种自噬的类型: 小自噬、大自噬和分子伴侣介导的自噬(chaperone mediated autophagy, CMA)[7], 其中大自噬是主要的类型. 大自噬: 由内质网(endoplasmic reticulum, ER)来源的膜包绕待降解物, 形成自噬体, 然后与溶酶体融合并降解其内容物[8]; 小自噬: 溶酶体的膜直接包裹长寿命蛋白等, 并在溶酶体内降解; CMA: 胞质内蛋白结合到分子伴侣后被转运到溶酶体腔中, 然后被溶酶体酶消化.

自噬对液泡、蛋白质、细胞器和细胞内病原体的胞内组件进行降解, 维持细胞生存和组织内的稳态. 自噬包含一部分细胞质构成的双层膜结构, 称为一个自噬小体[9]. 参与自噬小体形成的氨基酸和其他化合物是由自噬回收利用降解的大分子的能源或者被释放到细胞质中去, 然后组成ER、线粒体自噬或细胞自己降解的异化过程. 保持细胞自噬, 增加体内自噬平衡的能量调节是细胞内的降解途径, 是一个自我平衡的过程[10]. 自噬可以选择性地降解细胞内的脂滴[11], 这一过程称为噬脂性.

1.2 自噬的机制 自噬主要是通过清除错误折叠蛋白质[12], 蛋白质总量和移除受损的线粒体来发挥作用的. 实验证实在肝炎中自噬选择性降解细胞内线粒体、ER和高尔基体这些重要的细胞器, 任何中断都会导致细胞器受损和功能失调. 自噬是以多种压力形式来清除损伤的凋亡细胞的一种保护途径[13]. 自噬的特点是隔膜的形成[14], 他吞噬细胞的细胞质或使细胞器选择性的形成微管相关轻链蛋白3(microtubule associated light chain protein 3, LC3)自噬小体. 自噬体与溶酶体融合后通过溶酶体相关膜蛋

白2, 形成自噬溶酶体, 其中载体是由溶酶体组织蛋白酶消化[15].

LC3是目前检测自噬的标志蛋白[16], LC3经过翻译后修饰形成分为LC3A、LC3B、LC3C 3种亚型, 每种亚型有Ⅰ型和Ⅱ型之分, LC3A和LC3B在不同细胞中的变化并非总是一致, 指南认为其中只有LC3B与自噬相关, 一般对LC3蛋白的检测即指对LC3B的检测. LC3-Ⅱ被用来标记自噬体[17], 是因为在自噬体膜上非常稳定并能保留到与溶酶体融合, 因此, LC3被认为是自噬体的标志分子[18], 通过检测细胞内LC3的含量, 可以判断细胞状态, 判断其自噬是被诱导还是被抑制. PE标记LC3结合自噬体膜, 从而可以用作标记蛋白的自噬体[19]. 具体来说, LC3-Ⅱ的水平与自噬小体的数量密切相关[20], 因此, LC3-I之间的比率和LC3-Ⅱ(LC3转换)可以用来测量自噬的程度.

2 自噬与肝脏脂质代谢

在生理条件下, 自噬参与脂类基底的吞噬和脂滴的降解[21]. 自噬需要脂肪细胞分化和并发脂滴的积累. 自噬也影响脂质代谢, 异常的自噬也可能引起脂质代谢紊乱形成内稳态代谢综合征. 肝细胞自噬失调会造成严重的代谢性疾病[22], 如肥胖、脂肪肝和糖尿病等.

2.1 饥饿时自噬与肝脏脂质代谢的关系 自噬参与调控肝细胞脂质的新陈代谢[23]. 自噬可在哺乳动物饥饿时被诱导[24], 这时自噬迅速激活营养和能源动力. 营养饥饿导致了AMP/ATP比例升高, 激活AMP依赖的蛋白激酶(AMP dependent protein kinase, AMPK), 因此增强了自噬的激活. 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTORC1)中当氨基酸存在于细胞内的水平已经足够时(特别是支链氨基酸也是细胞内独立的氨基酸), mTORC1接收信号, 促进其活动并抑制自噬. 在饥饿时、氨基酸释放到骨骼肌或其他组织作为底物然后利用糖质新生. 自噬在饥饿时巨噬细胞是一种由各种组织和细胞因子分泌调节的移动抑制因子(mobile inhibitory factor, MIF). 在饥饿时MIF发挥其心血管保护作用, 被认为是与激活心脏受体CD74、促进AMPK活性、抑制激酶(物)/增殖蛋白激酶相关[25].

2.2 自噬在肝脏脂质代谢中的调节 以前的调查显示脂肪酸氧化可促进受损的肝脂肪变性[26]. 肝脂质代谢主要受几个核受体和转录因子的调节[27]. 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是脂肪酸氧化的主要监管机构之一, 在肝脏、心脏和骨骼肌中显著表达[28]. 研究发现, 碱性螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链转录因子Myc家族的转录因子EB(transcription factor EB, TFEB), 是一种控制自噬和溶酶体基因表达的主控器. 更重要的是, 小鼠肝脏的TFEB表达抑制饮食诱导的脂肪变性和肥胖. 首先, TFEB调控自噬相关基因(autophagy related genes, ATG), 防止ATG蛋白质消耗的表达; 其次, TFEB增加溶酶体的生物合成[29], 避免抑制这种自噬体细胞器的降解. TFEB本身就是他自己的目的基因, 是转录和翻译后的调控水平. 翻译后对TFEB的修饰主要是调节其细胞位置和TEEB从胞液到胞核的去磷酸化转位.

2.3 自噬的双重作用 自噬具有双重性, 首先作为保护机制防止细胞死亡[30], 但是达到一定水平将促进细胞凋亡, 因此通常自噬先于凋亡. 这一过程往往用来观察大规模的细胞消除或吞噬垂死的细胞. 凋亡细胞的吞噬细胞溶酶体用于这一过程, 而细胞自噬用于死亡细胞的内源性自噬溶酶体[31]. 长期摄入高脂肪饮食, 导致血浆及肝细胞内脂质过度聚积, 将可能减弱自噬功能. 细胞对环境变化的有效反应可以通过自噬来实现[32], 自噬可以在细胞凋亡和坏死方面起保护作用[33], 可以提高细胞对低氧的耐受力, 可以对新陈代谢起作用. 然而, 过度自噬或衰竭的自噬也会引起细胞的损伤, 死亡或其他病理生理过程[34]. 虽然自噬被认为是一种细胞保护机制, 但是过度自噬可能会导致细胞死亡, 这被称为Ⅱ型程序性细胞死亡[35]. 因此, 自噬是否保护或促进肝损伤还有待进一步阐明. 在这一时期, 自噬是保护和防止细胞死亡[36]. 当饥饿继续或身体质量指数达到极低的水平时, 过度自噬的激活会导致肝细胞死亡和肝衰竭. 自噬所扮演的双重角色主要挑战未来这些针对肝脏疾病的治疗方法.

2.4 自噬与应激 最近的研究表明, ER应激可能是肥胖、胰岛素抵抗和2型糖尿病之间的主要链接. 肝脏抑制ER应激降低肝脂肪变性. 肝在肥胖时能促进自噬缺陷ER应激, 导致胰岛素抵抗. 自噬的减少也可促进ER应激导致胰岛素抵抗[37]. 过度肥胖老鼠的肝脏中Atg7显著降

相关报道
自噬对于脂肪代谢的平衡调节至关重要, 为治疗脂质过度积聚和自噬功能减弱的相关代谢性疾病如FLD提供了新的途径. 因此, 若能发现特异性关键分子靶向在自噬过程中作用的每一步或某几步, 则有望开辟靶向治疗药物在肥胖相关代谢性疾病方面的研发新领域.

创新盘点

肝脏脂肪变性与固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)失调密切相关. 本文还观察到肝蛋白的表达和脱氧核糖核酸过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPARγ)的结合活性, 调节脂质代谢. PPARγ过度表达也能降低肝脏中游离脂肪酸的沉积. 因此, 运动可通过下调SREBP-1c和上调PPARγ的表达与活性来改善非酒精性脂肪肝.

低ER应激, 降低甘油三酸酯含量, 改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性. 自噬在细胞脂质代谢中的含义最近已被证明[38]. 胰岛素代谢信号和细胞葡萄糖代谢密切相关[39]. 胰岛素抵抗的脂肪组织会导致肝脏的游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)增量, 在对胰岛素抵抗和脂肪变性的发展方面发挥重要作用. 自噬与糖酵解、ER应激和活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平相关. 一方面, 利用自噬可以促使储存的糖原生成葡萄糖. 在另一方面, 血糖水平影响糖基化, 糖酵解和氧化还原状态之间的复杂关系. 值得注意的是, 饥饿、缺氧、通常增加大量的ROS. 多样性的途径参与葡萄糖调节自噬可能归因于不同的细胞类型和情况[40]. 自噬是细胞应对外来刺激避免凋亡的重要机制之一.

在细胞自噬调控脂质代谢这一过程中, 自噬促进脂质水解和自由脂肪酸的生成[41], 前提是将脂滴释放给溶酶体进行降解, 而脂滴和自噬组分在饥饿状态时结合在一起, 脂滴中的脂质存储会因为细胞自噬的抑制而增加. 而脂肪酸是来源于肝脏, 脂肪酸主要来自皮下脂肪组织的脂解[42], 包括肝脂从头合成和脂类分解甘油三酯(triglyceride, TG)存储在肝脏(肝内脂肪)和腹腔脂肪组织(内脏肪), 或者带到肝脏脂蛋白摄取后被限制在双层膜溶酶体囊泡中的大部分甚至全部脂滴被运输到溶酶体, 在那里被脂肪酸所降解. 尽管相比脂肪细胞, 脂肪酶在细胞质中的水平不高, 这在肝细胞内改变了脂质降解通路的现状, 解释了他们的快速调动大量脂质的能力. SQSTM1受体与LC3相互作用有关, 作为适配器K48-或者K63-链接降解聚泛素链定向的基底和ATG8(LC3/GABARAP), 桥接自噬运转到新兴的自噬小体. 成员包括p62/SQSTM1 NBR1 NDP52. 基板也可以送到独立的泛素化自噬小体. 在某些情况下, 自噬依赖线粒体外膜[43], PTEN-诱导激酶蛋白1和E3连接酶调节退化的线粒体蛋白质. 在面对各种营养和能量不足的压力下, ER功能因为自噬水平的下降而被削弱, 使细胞器机能障碍并促进胰岛素抵抗. 其他细胞的功能及ER应激被降低的自噬水平所影响.

2.5 自噬与运动 最新研究[44]显示, 自噬对于脂肪代谢的平衡调节至关重要. 新的证据表明, 运动可以通过调节肝β氧化和脂肪生成来调节肝脏脂质代谢[45]. 有证据表明, 运动可以通过调节肝-内-氧化-抗氧化作用脂肪生成来调节肝脏. 氧化反应活性在2次/wk游泳的Balb/c小鼠的肌肉中与非运动对照组比较显著增强, 这表明伴随着脂肪酸氧化的刺激运动是有益的. 而运动作为健康生活方式的重要组成部分, 已被证实可以通过调节多种信号通路的活性而促进骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取和利用、增加机体脂质代谢、改善机体IR[46]. 肝细胞内脂肪积累时的脂肪酸进入肝脏大于脂肪酸分泌(脂肪酸氧化和TG脂肪酸的分泌). 肝脏脂肪变性与固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)失调密切相关. 这种转录因子, 调节基因促进TG的合成, 以减少脂肪酸氧化的肝容量. 还观察到肝蛋白的表达和脱氧核糖核酸PPARγ的结合活性, 核受体蛋白的转录因子, 调节脂质代谢. PPARγ过度表达也能抑制脂肪肝在小鼠模型中的进展, 这可能要归因于在脂肪组织和骨骼肌中胰岛素敏感性的增强, 从而降低肝脏中FFA的沉积[47]. 因此, 研究结果表明, 运动可通过下调SREBP-1c和上调PPARγ的表达与活性来改善非酒精性脂肪肝.

3 结论

自噬主要通过降低TG和胆固醇对脂肪肝的影响来发挥作用[48]. 自噬被认为是营养代谢必不可少的[49], 无论是在营养过剩或是缺乏方面. 然而, 还有许多关于自噬细胞能量平衡方面的问题没有得出结论. 营养干预以及其他生活方式的改变如体育锻炼等, 通过激活基因介导的自噬改善葡萄糖的稳态, 这可以替代化学物质代谢的缺乏. 由此我们可以预见, 未来的研究将解开自噬在神经、内分泌、旁分泌信号方面的作用, 使有机体能够适应营养物质数量和质量的变化. 总之自噬在控制细胞和有机体的代谢稳态方面发挥着重要的作用[50].

4 参考文献

1 Tiwari S, Thakur R, Goel G, Shankar J. Nano-LC-Q-TOF Analysis of Proteome Revealed Germination of Aspergillus flavus Conidia is Accompanied by MAPK Signalling and Cell Wall Modulation. *Mycopathologia* 2016; 181: 769-786 [PMID: 27576557 DOI: 10.1007/s11046-016-0056-x]

2 Park MJ, Lee SY, Moon SJ, Son HJ, Lee SH, Kim EK, Byun JK, Shin DY, Park SH, Yang CW, Cho ML. Metformin attenuates graft-versus-host disease via restricting mammalian target

of rapamycin/signal transducer and activator of transcription 3 and promoting adenosine monophosphate-activated protein kinase-autophagy for the balance between T helper 17 and Tregs. *Transl Res* 2016; 173: 115-130 [PMID: 27126953 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.03.006]
3 Delou JM, Biasoli D, Borges HL. The Complex Link between Apoptosis and Autophagy: a Promising New Role for RB. *An Acad Bras Cienc* 2016; 88: 2257-2275 [PMID: 27991962 DOI: 10.1590/0001-3765201620160127]
4 Pavel M, Rubinsztein DC. Mammalian autophagy and the plasma membrane. *FEBS J* 2016 Oct 18. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27758042 DOI: 10.1111/febs.13931]
5 Dash S, Chava S, Chandra PK, Aydin Y, Balart LA, Wu T. Autophagy in hepatocellular carcinomas: from pathophysiology to therapeutic response. *Hepat Med* 2016; 8: 9-20 [PMID: 26955295 DOI: 10.2147/HMER.S63700]
6 Wang H, Gao N, Li Z, Yang Z, Zhang T. Autophagy alleviates melamine-induced cell death in PC12 cells via decreasing ROS level. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 1718-1729 [PMID: 25724280 DOI: 10.1007/s12035-014-9073-2]
7 Rocchi A, He C. Emerging roles of autophagy in metabolism and metabolic disorders. *Front Biol* (Beijing) 2015; 10: 154-164 [PMID: 26989402 DOI: 10.1007/s11515-015-1354-2]
8 Avagliano L, Massa V, Zullino S, Doi P, Marconi AM, Ferrazzi E, Bulfamante GP. Inflammation modulates LC3 expression in human preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 698-704 [PMID: 27125211 DOI: 10.1080/14767058.2016.1183630]
9 Wang YJ, Yan J, Yin F, Li L, Qin YG, Meng CY, Lu RF, Guo L. Role of autophagy in cadmium-induced testicular injury. *Hum Exp Toxicol* 2016 Nov 21. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27872163 DOI: 10.1177/0960327116678300]
10 Dang S, Xu H, Xu C, Cai W, Li Q, Cheng Y, Jin M, Wang RX, Peng Y, Zhang Y, Wu C, He X, Wan B, Zhang Y. Autophagy regulates the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Autophagy* 2014; 10: 1301-1315 [PMID: 24905997 DOI: 10.4161/auto.28771]
11 Knævelsrud H, Simonsen A. Lipids in autophagy: constituents, signaling molecules and cargo with relevance to disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 1133-1145 [PMID: 22269166 DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.01.001]
12 Luce K, Weil AC, Osiewacz HD. Mitochondrial protein quality control systems in aging and disease. *Adv Exp Med Biol* 2010; 694: 108-125 [PMID: 20886760 DOI: 10.1007/978-1-4419-7002-2_9]
13 Khader A, Yang WL, Kuncewitch M, Prince JM, Marambaud P, Nicastro J, Coppa GF, Wang P. Novel resveratrol analogues attenuate renal ischemic injury in rats. *J Surg Res* 2015; 193: 807-815 [PMID: 25214260 DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.015]
14 Di Zanni E, Bachetti T, Parodi S, Bocca P, Prigione I, Di Lascio S, Fornasari D, Ravazzolo R, Ceccherini I. In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded PHOX2B proteins. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 508-518 [PMID: 21964250 DOI: 10.1016/j.nbd.2011.09.007]
15 Yuan N, Song L, Zhang S, Lin W, Cao Y, Xu F, Fang Y, Wang Z, Zhang H, Li X, Wang Z, Cai J, Wang J, Zhang Y, Mao X, Zhao W, Hu S, Chen S, Wang J. Bafilomycin A1 targets both autophagy and apoptosis pathways in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015; 100: 345-356 [PMID: 25512644 DOI: 10.3324/haematol.2014.113324]
16 Mizumura K, Cloonan S, Choi ME, Hashimoto S, Nakahira K, Ryter SW, Choi AM. Autophagy: Friend or Foe in Lung Disease? *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 Suppl 1: S40-S47 [PMID: 27027951 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-450MG]
17 Hu D, Wu J, Zhang R, Chen L, Chen Z, Wang X, Xu L, Xiao J, Hu F, Wu C. Autophagy-targeted vaccine of LC3-LpqH DNA and its protective immunity in a murine model of tuberculosis. *Vaccine* 2014; 32: 2308-2314 [PMID: 24631071 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.069]
18 Huang R, Liu W. Identifying an essential role of nuclear LC3 for autophagy. *Autophagy* 2015; 11: 852-853 [PMID: 25945743 DOI: 10.1080/15548627.2015.1038016]
19 Puri P, Chandra A. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for liver diseases. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 51-59 [PMID: 25755534 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.04.001]
20 Tang D, Kang R, Livesey KM, Cheh CW, Farkas A, Loughran P, Hoppe G, Bianchi ME, Tracey KJ, Zeh HJ, Lotze MT. Endogenous HMGB1 regulates autophagy. *J Cell Biol* 2010; 190: 881-892 [PMID: 20819940 DOI: 10.1083/jcb.200911078]
21 Zhang J, Xu D, Nie J, Han R, Zhai Y, Shi Y. Comparative gene identification-58 (CGI-58) promotes autophagy as a putative lysophosphatidylglycerol acyltransferase. *J Biol Chem* 2014; 289: 33044-33053 [PMID: 25315780 DOI: 10.1074/jbc.M114.573857]
22 Bauer RC, Yenilmez BO, Rader DJ. Tribbles-1: a novel regulator of hepatic lipid metabolism in humans. *Biochem Soc Trans* 2015; 43: 1079-1084 [PMID: 26517927 DOI: 10.1042/BST20150101]
23 Christian P, Sacco J, Adeli K. Autophagy: Emerging roles in lipid homeostasis and metabolic control. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 819-824 [PMID: 23274236 DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.12.009]
24 Shi J, Wang H, Guan H, Shi S, Li Y, Wu X, Li N, Yang C, Bai X, Cai W, Yang F, Wang X, Su L, Zheng Z, Hu D. IL10 inhibits starvation-induced autophagy in hypertrophic scar fibroblasts via cross talk between the IL10-IL10R-STAT3 and IL10-AKT-mTOR pathways. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2133 [PMID: 26962683 DOI: 10.1038/cddis.2016.44]
25 Pesenti ME, Weir JR, Musacchio A. Progress in the structural and functional characterization of kinetochores. *Curr Opin Struct Biol* 2016; 37: 152-163 [PMID: 27039078 DOI: 10.1016/j.sbi.2016.03.003]
26 Britton L, Jaskowski L, Bridle K, Santrampurwala N, Reiling J, Musgrave N, Subramaniam VN,

应用要点

自噬具有双重性, 首先作为保护机制防止细胞死亡, 但是达到一定水平将促进细胞凋亡, 因此通常自噬先于凋亡. 这一过程往往用来观察大规模的细胞消除或吞噬垂死的细胞. 凋亡细胞的吞噬细胞溶酶体用于这一过程, 而细胞自噬用于死亡细胞的内源性自噬溶酶体.

名词解释

微管相关轻链蛋白3(LC3): 目前检测自噬的标志蛋白, LC3经过翻译后修饰形成分为LC3A、LC3B、LC3C 3种亚型, 每种亚型有Ⅰ型和Ⅱ型之分, 指南认为其中只有LC3B与自噬相关, 一般对LC3蛋白的检测即指对LC3B的检测. LC3-Ⅱ被用来标记自噬体, 是因为在自噬体膜上非常稳定并能保留到与溶酶体融合.

Crawford D. Heterozygous Hfe gene deletion leads to impaired glucose homeostasis, but not liver injury in mice fed a high-calorie diet. *Physiol Rep* 2016; 4: pii e12837 [PMID: 27354540 DOI: 10.14814/phy2.12837]

27 Jia G, Sowers JR. Autophagy: a housekeeper in cardiorenal metabolic health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 219-224 [PMID: 24984281 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.06.025]

28 Tovar-Palacio C, Torres N, Diaz-Villaseñor A, Tovar AR. The role of nuclear receptors in the kidney in obesity and metabolic syndrome. *Genes Nutr* 2012; 7: 483-498 [PMID: 22532116 DOI: 10.1007/s12263-012-0295-5]

29 Settembre C, De Cegli R, Mansueto G, Saha PK, Vetrini F, Visvikis O, Huynh T, Carissimo A, Palmer D, Klisch TJ, Wollenberg AC, Di Bernardo D, Chan L, Irazoqui JE, Ballabio A. TFEB controls cellular lipid metabolism through a starvation-induced autoregulatory loop. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 647-658 [PMID: 23604321 DOI: 10.1038/ncb2718]

30 Wang W, Gao Q, Yang M, Zhang X, Yu L, Lawas M, Li X, Bryant-Genevier M, Southall NT, Marugan J, Ferrer M, Xu H. Up-regulation of lysosomal TRPML1 channels is essential for lysosomal adaptation to nutrient starvation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E1373-E1381 [PMID: 25733853 DOI: 10.1073/pnas.1419669112]

31 Cheng M, Liu L, Lao Y, Liao W, Liao M, Luo X, Wu J, Xie W, Zhang Y, Xu N. MicroRNA-181a suppresses parkin-mediated mitophagy and sensitizes neuroblastoma cells to mitochondrial uncoupler-induced apoptosis. *Oncotarget* 2016; 7: 42274-42287 [PMID: 27281615 DOI: 10.18632/oncotarget.9786]

32 Skaper SD. Conference report: 9th International Summer School of Neurology. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 1121-1124 [PMID: 25274474 DOI: 10.2174/1871527313071410151034241]

33 Ullio C, Brunk UT, Urani C, Melchioretto P, Bonelli G, Baccino FM, Autelli R. Autophagy of metallothioneins prevents TNF-induced oxidative stress and toxicity in hepatoma cells. *Autophagy* 2015; 11: 2184-2198 [PMID: 26566051 DOI: 10.1080/15548627.2015.1106662]

34 Vijayakumar NT, Judy MV. Autism spectrum disorders: Integration of the genome, transcriptome and the environment. *J Neurol Sci* 2016; 364: 167-176 [PMID: 27084239 DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.026]

35 Chandra P, Kumar D. Selective autophagy gets more selective: Uncoupling of autophagy flux and xenophagy flux in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages. *Autophagy* 2016; 12: 608-609 [PMID: 27046255 DOI: 10.1080/15548627.2016.1139263]

36 Guha P, Harraz MM, Snyder SH. Cocaine elicits autophagic cytotoxicity via a nitric oxide-GAPDH signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 1417-1422 [PMID: 26787898 DOI: 10.1073/pnas.1524860113]

37 Fuller KK, Ringelberg CS, Loros JJ, Dunlap JC. The fungal pathogen Aspergillus fumigatus regulates growth, metabolism, and stress resistance in response to light. *MBio* 2013; 4: pii e00142-13 [PMID: 23532976 DOI: 10.1128/mBio.00142-13]

38 Cheng YS, Seibert O, Klöting N, Dietrich A, Straßburger K, Fernández-Veledo S, Vendrell JJ, Zorzano A, Blüher M, Herzig S, Berriel Diaz M, Teleman AA. PPP2R5C Couples Hepatic Glucose and Lipid Homeostasis. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005561 [PMID: 26440364 DOI: 10.1371/journal.pgen.1005561]

39 Pečenková T, Sabol P, Kulich I, Ortmannová J, Žárský V. Constitutive Negative Regulation of R Proteins in Arabidopsis also via Autophagy Related Pathway? *Front Plant Sci* 2016; 7: 260 [PMID: 26973696 DOI: 10.3389/fpls.2016.00260]

40 Wu Y, Wu T, Wu J, Zhao L, Li Q, Varghese Z, Moorhead JF, Powis SH, Chen Y, Ruan XZ. Chronic inflammation exacerbates glucose metabolism disorders in C57BL/6J mice fed with high-fat diet. *J Endocrinol* 2013; 219: 195-204 [PMID: 24029730 DOI: 10.1530/JOE-13-0160]

41 Dodson M, Darley-Usmar V, Zhang J. Cellular metabolic and autophagic pathways: traffic control by redox signaling. *Free Radic Biol Med* 2013; 63: 207-221 [PMID: 23702245 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.014]

42 Yang G, Lee HE, Lee JY. A pharmacological inhibitor of NLRP3 inflammasome prevents non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model induced by high fat diet. *Sci Rep* 2016; 6: 24399 [PMID: 27075683 DOI: 10.1038/srep24399]

43 Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010; 11: 11-18 [PMID: 19656312 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x]

44 Rainey N, Motte L, Aggarwal BB, Petit PX. Curcumin hormesis mediates a cross-talk between autophagy and cell death. *Cell Death Dis* 2015; 6: e2003 [PMID: 26633709 DOI: 10.1038/cddis.2015.343]

45 Cursio R, Colosetti P, Codogno P, Cuervo AM, Shen HM. The role of autophagy in liver diseases: mechanisms and potential therapeutic targets. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 480508 [PMID: 25866785 DOI: 10.1155/2015/480508]

46 Yang L, Li P, Fu S, Calay ES, Hotamisligil GS. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metab* 2010; 11: 467-478 [PMID: 20519119 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.04.005]

47 Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular pathways and therapeutic strategies. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 171 [PMID: 24209497 DOI: 10.1186/1476-511X-12-171]

48 Yamahara K, Kume S, Koya D, Tanaka Y, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Araki S, Haneda M, Matsusaka T, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Obesity-mediated autophagy insufficiency exacerbates proteinuria-induced tubulointerstitial lesions. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1769-1781 [PMID: 24092929 DOI: 10.1681/ASN.2012111080]

49 Ramírez-Peinado S, León-Annicchiarico CL, Galindo-Moreno J, Iurlaro R, Caro-Maldonado A, Prehn JH, Ryan KM, Muñoz-Pinedo C. Glucose-starved cells do not engage in prosurvival autophagy. *J Biol Chem* 2013; 288: 30387-30398

[PMID: 24014036 DOI: 10.1074/jbc.M113.490581]
50 Sato-Miyata Y, Muramatsu K, Funakoshi M, Tsuda M, Aigaki T. Overexpression of dilp2 causes nutrient-dependent semi-lethality in Drosophila. *Front Physiol* 2014; 5: 147 [PMID: 24795642 DOI: 10.3389/fphys.2014.00147]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

同行评价
本文思路清晰, 从生化角度讲述了肝脏细胞自噬功能的双重作用, 与应激、运动的关系, 具有一定的科学性和总结性.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 498-503

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.498

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

文献综述 REVIEW

高脂血症在急性胰腺炎发病机制中的研究现状

王小倩, 孙 备, 李 乐, 白雪巍

背景资料

高脂血症(hyperlipidemia, HL)是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的重要病因之一. 最新研究显示, 在我国多家胰腺中心, HL已经超过酒精性因素成为AP的第二大病因. 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)具有发病年龄低、并发症多及病情严重等临床特点, 了解HL与AP的相互影响及血脂水平与AP发生风险的关系对HLAP的临床诊治工作有重要意义.

同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 贾国葆, 副教授, 副主任医师, 浙江省温州市瓯海区南白象, 温州医科大学附属第一医院消化内科; 李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

王小倩, 孙备, 李乐, 白雪巍, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150001

王小倩, 住院医师, 主要从事普通外科疾病的临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81470887, 81372613.

作者贡献分布: 本文综述由王小倩、孙备及李乐完成; 白雪巍校审.

通讯作者: 白雪巍, 副教授, 硕士生导师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科. baixuewei78@163.com
电话: 0451-85555493

收稿日期: 2016-11-29
修回日期: 2017-01-03
接受日期: 2017-01-11
在线出版日期: 2017-02-28

Role of hyperlipidimia in pathogenesis of acute pancreatitis

Xiao-Qian Wang, Bei Sun, Le Li, Xue-Wei Bai

Xiao-Qian Wang, Bei Sun, Le Li, Xue-Wei Bai, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81470887 and 81372613.

Correspondence to: Xue-Wei Bai, Associate Professor, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Road, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. baixuewei78@163.com

Received: 2016-11-29
Revised: 2017-01-03
Accepted: 2017-01-11
Published online: 2017-02-28

Abstract

Recently, many studies have focused on the relationship between hyperlipidemia (HL) and acute pancreatitis (AP). HL is a significant cause of AP, but it may also be secondary to AP. Hypertriglyceridemia (HTG) and hypercholesterolemia (HTC) are two types of HL. It is generally believed that HTG may induce AP and AP could increase the incidence of HTG. However, the relationship between HTC and AP has not yet confirmed. The diagnosis of hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) needs not only the evidence of AP, but also an elevated level of serum lipids. Nevertheless, there still exist some divergent opinions regarding the level of serum lipids. Since the diagnosis of HLAP is critical for the therapy and prognosis, the lack of unified diagnostic criteria poses a great challenge for clinicians.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hyperlipidemia; Acute pancreatitis; Hypertriglyceridemia; Hypercholesterolemia; Diagnosis

Wang XQ, Sun B, Li L, Bai XW. Role of hyperlipidimia in pathogenesis of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 498-503 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/498.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.498

摘要

高脂血症(hyperlipidemia, HL)与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)之间的关系已成为胰腺疾病研究的热点. HL可能诱发AP, AP发

生时也可能伴有脂类的代谢紊乱, 因此HL与AP可互为因果. HL包括高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)与高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HTC)两类, 其中HTG作为AP的病因已经获得了国内外学者的公认, 而HTC是否可以引起AP的发生则尚未达成共识. 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的诊断除需满足AP的诊断外还要结合血脂水平而定, 但关于诊断HLAP的血脂水平的确定, 目前国内外仍未达成一致意见. 由于HLAP的诊断标准决定了诊治方案的选择并影响患者的预后, 因此统一的诊断标准的缺失使得HLAP的临床诊治工作仍面临着巨大的困难和挑战.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高脂血症; 急性胰腺炎; 甘油三酯血症; 胆固醇血症; 诊断

核心提要: 高脂血症与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)关系复杂, 二者可互为因果, 且高胆固醇血症可诱发AP. 目前, 高脂血症性急性胰腺炎的诊断标准尚不规范, 其临床诊治工作仍面临巨大的困难和挑战.

王小倩, 孙备, 李乐, 白雪巍. 高脂血症在急性胰腺炎发病机制中的研究现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 498-503
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/498.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.498

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的主要病因有胆道疾病、过量饮酒、高脂血症(hyperlipidemia, HL)等, 其中西方国家的主要致病因素为过量饮酒, 而我国则以胆道疾病为主. 此外, 十二指肠反流、药物因素、创伤因素(包括外伤及手术操作等因素, 如内镜逆行胰胆管造影术后AP)、高钙血症、妊娠期代谢紊乱、内分泌及遗传等因素也可能导致AP. 近年来, 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的发病比例呈增高趋势: 1995年, Fortson等[1]研究结果显示: HL约占AP病因的1.3%-3.8%; 1998年Chang等[2]报道HLAP在AP总数中约占10%; 2013年, 赵登秋团队指出, 上海市第六医院收治的AP患者中, HL患者约占18.9%[3]. 相关研究[3-5]显示, 在我国多家大规模胰腺中心, HL已经超过酒精性因素, 成为AP的第二大病因. 而在妊娠合并AP的患者中, HL患者可高达56%[2]. 与其他因素性导致的AP患者相比, HLAP患者呈现出以下临床特点: (1)发病年龄较低, 易反复发作[6]; (2)合并症及并发症较多, 约72%的HLAP患者合并糖尿病或酗酒史[7]; HLAP患者并发肾功能不全、休克及感染的机率明显增加[8]; (3)病情严重程度及死亡率更高, 在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者中, HLAP患者所占比例高达31.3%[7,9]. 因此, HLAP的相关研究受到越来越多的医务工作者的重视. 本文结合HLAP的研究进展, 就HL与AP复杂的因果关系以及HLAP的诊断作如下综述.

研发前沿
血脂水平与AP的发生风险及其病情严重程度的关系仍需进一步探索、证实, 高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HTC)是否诱发AP尚存争议, 如何准确、及时的诊断HLAP、评估HLAP的进展及预后尤为重要.

1 HL与AP的因果关系

1.1 HL与AP孰因孰果? 1865年, Speck等[10]首次发现部分AP患者的血清HL水平升高, 怀疑HL可能是诱发AP的一种潜在因素. 随后, Cameron等[11]也发现, 4%-20%的AP患者可能合并静脉血乳糜, 部分患者血脂水平甚至超过正常值50%以上[12-16]. 大量研究表明, HL是诱发AP的重要病因之一. Hofbauer等[17]发现内源性高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)可引起大鼠胰腺组织水肿并加重大鼠AP的病理损害. 郑俊媛等[18]和何家萍等[19]也证实了上述研究结果. 研究显示从犬离体胰腺的肠系膜上动脉和门静脉注入甘油三酯(triglyceride, TG)和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA), 可引起胰腺组织水肿、甚至出血、坏死, 血淀粉酶也明显升高, 表明FFA可引起胰腺组织损伤, HL可能诱发AP. 相关研究[20]证实脂肪酸可导致胰腺腺泡细胞损伤, 其损伤程度与脂肪酸的浓度及作用时间成正比.

HL引起AP发生的机制复杂, 现有研究主要集中于以下方面: (1)FFA过剩: 过高的TG被胰酶水解产生并释放大量的FFA, FFA不仅可以直接损伤胰腺腺泡细胞和血管内皮细胞, 还可诱发酸中毒, 加速胰蛋白酶原的激活, 导致腺泡细胞的自身消化[21-23]; (2)胰腺微循环障碍[6,24]: HL可引起血液黏度增加, 甚至血栓形成, 造成胰腺微循环障碍, 胰腺组织缺血坏死, 此外, HL时Ⅶ凝血因子活性升高, 纤溶系统异常, 毛细血管及小血管内的血小板数量增加, 具有扩血管作用的前列环素的分泌减少而具有收缩血管作用的血栓素等分泌增加, 进一步

相关报道
孙俊峰等认为血甘油三酯(triglyceride, TG)水平≥11.3 mmol/L, 或血TG虽然在5.65-11.30 mmol/L之间, 且合并静脉乳糜血, 可诊断为HLAP; 血TG在1.71-5.65 mmol/L之间者成为伴高甘油三酯血症的AP, 但认为HTC与AP发生无关.

创新盘点
本文较全面的归纳总结了HL与AP的复杂因果关系及其可能机制, 提出HTC可能诱导AP发生并分析其可能机制.

加重了胰腺的微循环障碍; (3)钙离子超载[25,26]: TG分解时产生的不饱和脂肪酸过高时可导致线粒体产生ATP减少, 使内质网内的钙离子释放入细胞质, 引起腺泡细胞钙超载. 此外, HL可引起细胞膜中脂肪酸的含量及构成比例改变, 通过影响信号传导过程引起细胞内钙离子的增加. 作为细胞内重要的第二信使, 钙离子参与细胞凋亡等众多细胞生理及病理过程. 钙离子异常升高不但可以激活多种细胞酶原, 促进细胞释放乳酸脱氢酶, 还可以诱导腺泡细胞凋亡; (4)氧化应激[27]: HL时脂质过氧化产物(如4-羟基-2, 3-反式-丙烯醛等)增加, 并通过促进氧应激及脂质过氧化反应诱导大鼠胰腺星状细胞活化及胰腺纤维化, 引起胰腺损伤; (5)可能与基因突变及肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)启动子的多态性相关[28].

大量动物实验及临床研究表明, HL也可能是AP时脂质代谢异常的临床表现. Chikamune等[29]实验性诱导犬AP模型后发现其血TG水平异常升高. 相关研究也指出: AP发病初期, 血脂紊乱多为以TG水平升高为主的Ⅰ型、Ⅳ型和Ⅴ型HL, 随着病情的进展, 其血脂紊乱则可表现为伴胆固醇(total cholesterol, TC)升高的Ⅱ型和Ⅲ型, 这表明AP进展过程中可以影响正常脂质代谢过程, 甚至造成脂质代谢紊乱[30,31].

AP引起血脂升高的可能机制为: (1)AP时, 机体处于全身应激反应状态, 血清儿茶酚胺、胰高血糖素及生长抑素的水平升高, 而胰岛素分泌则相对减少甚至出现胰岛素抵抗. 儿茶酚胺、胰高血糖素及生长抑素作用于脂肪细胞的激素敏感性酯酶, 增强酯酶活性, 促进脂肪组织分解为TG等代谢产物并释放入血[32]; (2)胰岛素能增加脂肪酶mRNA的表达, 并通过激活脂蛋白脂肪酶促进乳糜微粒的分解, 当胰岛素分泌减少时或胰岛素抵抗时, 血TG分解减少, 引起HTG[32-34]; (3)肝功能异常: AP时大量内毒素、炎症介质及细胞因子等通过介导内毒素血症、氧化应激反应及细胞凋亡多途径引起肝损伤及肝功能改变. 由于胆固醇在肝脏氧化生成胆汁酸并随胆汁排除, 肝功能异常时, 胆固醇的分解代谢减少, 形成高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HTC)[35]; (4)酒精性AP患者血液中过量的乙醇可通过与FFA在肝脏竞争性氧化而引起HL[32].

HL可引起炎症性反应, 是AP的重要病因; AP发生时机体在炎症反应及免疫调节作用下可能引起HL, 因此从某种程度来讲, HL与AP可互为因果.

1.2 HTC与AP 血脂是血浆所含脂类的统称, 主要包括TG、TC、磷脂及FFA等. 临床实践中的HL通常指血浆TC或TG的升高超过其正常范围的上限, 称为HTC或HTG. 目前, 国内外学者对与HTG可诱发AP基本达成共识, 而HTC是否能够引起AP仍存争议: Yadav等[36]认为, AP的发生与TG的关系密切, 而与血TC的高低无关, 因此, 也常将高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemic pancreatitis, HLP)称为高甘油三酯血症性胰腺炎(hypertriglyceridemia pancreatitis, HTGP). 但有学者发现, TC异常升高合并轻、中度TG升高(Ⅱb型HL)可诱发AP, 甚至少数AP患者仅合并单纯性HTC(Ⅱa型HL)[37]. 因此, 目前仍无法排除HTC诱发AP的可能. 我们在近期的研究中发现, 在哈尔滨医科大学附属第一医院收治的AP患者中, 包含了20例AP合并单纯性HTC的患者. 总结分析这些AP合并HTC患者的临床资料发现, 除3例合并胆道系统疾病、2例合并酒精因素外, 其余15例患者无任何引起AP的因素. 值得指出的是, 该15例AP患者在按照HLAP治疗方案接受治疗后, 其病情很快得到了改善, 预后良好.

基于上述研究并结合我中心的诊治经验, 我们认为, AP的发生可能与HTC存在一定的关系, 其具体机制可能包括以下4个方面: (1)微血栓的形成, 造成胰腺微循环障碍; (2)HTC可直接损伤血管内皮细胞, 还可引起血管内皮祖细胞数量的减少和功能障碍, 后者在血管新生及血管内皮损伤后的修复中起重要作[38,39]; (3)HTC可引起血清白介素(interleukin, IL)-6和TNF-α值的升高, 抑制IL-10的产生, IL-6和TNF-α属于炎症因子, 在介导AP炎症反应中起重要作用; IL-10可通过抑制原型促炎症核转录因子-κB而抑制炎症细胞及炎症因子的产生, 从而起到抑制炎症反应的作用. 血清IL-6和TNF-α值与血清HTC值呈正相关, 而血清IL-10值则与血清HTC值呈负相关[40,41]; (4)引起细胞内钙离子浓度升高等.

2 HLAP的诊断

HLAP主要指由血脂水平异常升高而引起的AP, 其临床诊断主要包括AP的诊断及血脂水

平的界定[42]. 依照2012亚特兰大标准修订版[43], 对于AP的诊断已达基本共识, 即满足以下3项中的至少2项即可诊断为AP: (1)临床特征表现为与AP相符的腹痛; (2)实验室检查血清淀粉酶和/或脂肪酶高于正常值上限3倍及以上; (3)影像学检查表现为符合AP的改变. 而对于血脂水平与AP发生风险及之间的关系仍有待进一步商榷.

尽管关于血脂水平与AP发生风险的研究屡见不鲜, 但研究结果却不尽一致. Sandhu等[44]研究认为, 血清TG水平超过20 mmol/L方可作为AP的独立性危险因素; 而Hofbauer等[17]则认为, 血清TG水平达10-20 mmol/L是AP发生的危险因素; Berger等[45]指出, 血清TG水平>11.3 mmol/L即可诱发AP; Cameron等[11]等证实, 血清TG水平>3.4 mmol/L且合并静脉乳糜血时, 就有可能诱发AP. 对于不同研究结果会产生如此大的差异, 我们探究其原因发现, Sandhu等[44]及Berger等[45]的研究均属于回顾性研究, 在样本选择及资料收集方面等可能存在选择偏倚, 且Berger等[45]的研究样本量较小, 其结果可能存在较大偏差; 而Sandhu等[44]由于主要对血脂水平在≥20 mmol/L的患者进行了研究, 而缺乏对血脂水平<10 mmol/L的对象的研究与讨论, 其研究结果也有待于进一步证实及补充. Hofbauer等[17]及Cameron等[11]的研究则均为前瞻性的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT), 相对Sandhu等[44]及Berger等[45]的研究而言, 实验设计更为合理, 其结果更为可靠. 不同的是, Hofbauer等[17]的研究对象为大鼠, 由于物种差异的存在, 该研究结果与人类真实结果可能也存在一定的差异, 而Cameron等[11]的研究对象为HLAP患者, 其研究结果则可能更为准确, 即血清TG>3.4 mmol/L即可视为引起AP的危险因素, 如合并静脉乳糜血, 应警惕HLAP的发生. 因此, 相对上述其他研究结果而言, Cameron等[11]的研究结果更值得参考与借鉴.

为了探究HLAP的诊断标准与上述研究结果之间的关系, 我们回顾近年来关于AP的诊治指南, 遗憾的是, 他们虽然都指出HL是AP的重要病因, 但均缺乏明确的诊断标准[46-50]. 2014年中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定并颁布了《急性胰腺炎诊治指南(2014)》, 指南中指出: AP合并静脉乳糜血或血TG>11.3 mmol/L可明确诊断为HLAP[51]. 但是, 多数研究[7,36]显示将血脂降至低于5.65 mmol/L可以显著减少HLAP的复发、改善预后. AP患者血清TG水平≥11.3 mmol/L可明确诊断HLAP, 已得到多数学者的认可. 而血清TG水平在5.65-11.30 mmol/L之间者, 如合并静脉乳糜血, 且能排除其他可引起AP的病因, 虽然缺乏明确的共识支持, 多数医生也考虑为HLAP. 血清TG水平<5.65 mmol/L是否与AP的发生有关目前尚存争议: Fortson等[1]认为, 当血清TG<5.65 mmol/L时, 即使血TG水平>正常值也可排除HLAP. 而部分学者则将TG水平在1.70-5.65 mmol/L的AP患者称为“伴高脂血症的急性胰腺炎”, 即血清TG值在1.70-5.65 mmol/L之间与AP的发生发展存在一定关系[6,52]. 也有学者认为, 上述HLAP的诊断标准主观性较大, 高于或低于此值并不能意味着AP一定发生或不发生[7]. 通过对我们中心的病例研究发现, 存在大量血清TG水平轻度升高(1.70-5.65 mmol/L)且可排除其他病因的AP患者, 这些患者如依照HLAP的诊治原则治疗, 能够获得较好的预后. 因此, 我们认为, 轻中度的血清TG水平升高(1.70-5.65 mmol/L)也可能诱发AP. 在临床工作中, 根据个体情况, 如果能排除其他AP病因, 对合并血清TG水平升高的AP患者应充分考虑HLAP的可能.

此外, 国内外关于HLAP的诊断标准差异也较大, 国外诊断标准明显高于国内的诊断标准, 这可能与人种差异有关[51]. 因此, 在临床中, 应充分考虑本地区人群的饮食习惯及血脂差异, 拟定出更为符合当地实情的诊断标准, 及时有效地对HLAP患者进行干预, 以期获得较好的预后. 需要指出的是, 上述标准中并未说明血TG水平的高低与AP病情的严重程度存在明显关系, 也未涉及血清TC水平的界定.

值得注意的是, 由于HTG患者血液内存在一种淀粉酶活性抑制物, HLAP患者中约50%血清淀粉酶测定值在正常范围, 其临床诊断常会延迟判断. 血清脂肪酶对不同病因的AP患者均有很高的敏感性, 其特异性也高于淀粉酶, 因此, 血清脂肪酶对HLAP的临床诊断价值高于血清淀粉酶[53].

总之, 脂类代谢可引起氧化应激反应和酸中毒, 导致胰腺及其周围组织损伤及缺氧性坏死, 这些被认为是诱发AP的重要环节. 而AP发生时, 在神经、体液的调节作用下能够“反馈性”导致脂类代谢异常. HL与AP关系复杂, 充

应用要点

本文对HL与AP相互作用及其机制进行了较为全面的分析及阐述, 对HLAP诊断中的血脂水平的差异进行了归纳与总结, 对HLAP的临床诊治工作具有一定的指导意义.

名词解释
血管内皮祖细胞: 是一类能增殖并分化为血管内皮细胞、但尚未表达为成熟的血管内皮细胞表型, 他不仅参与胚胎血管的生成, 在出生后新血管的生成及损伤血管的修复中也起到重要作用.

分了解HL与AP的相互作用及其机制, 对AP尤其是SAP的认识和治疗意义重大. 我们期待未来能有更多RCT实验对HL与AP的关系进行深入的探究, 以揭示HLAP复杂的发病机制, 明确血脂水平与AP发生之间的关系, 为准确预测AP的发生风险、早期防治HLAP提供理论依据; 明确血脂水平与AP病情的严重程度的相关性, 为更加有效地评估AP病情及预后发挥重要的作用.

3 参考文献

1 Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-2139 [PMID: 8540502]
2 Chang CC, Hsieh YY, Tsai HD, Yang TC, Yeh LS, Hsu TY. Acute pancreatitis in pregnancy. *Zhonghua Yixue Zazhi* (Taipei) 1998; 61: 85-92 [PMID: 9532870]
3 赵登秋, 邬叶锋, 程邦君. 急性胰腺炎217例病因与临床诊治分析. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 615-617
4 张娜, 张海燕, 郭晓红, 刘立新. 中国近十年急性胰腺炎病因变化特点的Meta分析. 中华消化病与影像杂志 2016; 6: 71-75
5 姚辉, 郭晓钟, 李宏宇. 急性胰腺炎1796例病因及治疗效果分析. 现代生物医学进展 2013; 27: 5282-5284
6 孙俊峰, 汤亲青, 张剑林, 方茂勇. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及治疗的研究进展. 肝胆外科杂志 2014; 22: 394-396
7 黄晓丽, 王国品, 王平, 于成功. 不同发病原因急性胰腺炎严重程度及并发症、死亡率的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4172-4176
8 Deng LH, Xue P, Xia Q, Yang XN, Wan MH. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4558-4561 [PMID: 18680239 DOI: 10.3748/wjg.14.4558]
9 Nagayama D, Shirai K. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Nihon Rinsho* 2013; 71: 1602-1605 [PMID: 24205721]
10 Speck L. Fall von lipamia. Arch Verin Wissenschaftl Heilkunde 1865; 1: 232. Quoted in Thannhauser SJ, ed. Lipidoses, diseases of the intracellular lipidmetabolism. 3rd ed. New York: Grune & Stratton, 1958: 307
11 Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD, Margolis S. Acute pancreatitis with hyperlipemia: the incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1973; 177: 483-489 [PMID: 4691868 DOI: 10.1097/00000658-197304000-00017]
12 Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6304-6309 [PMID: 26034366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6304]
13 Guo L, Zheng T, Hu G, Wen J, Lv X, Yan B, Ye G. Continuous Renal Replacement Therapy in Successful Treatment of a Patient With Hyperlipidemic Acute Pancreatitis. *Ther Apher Dial* 2015; 19: 518-521 [PMID: 25997787 DOI: 10.1111/1744-9987.12300]
14 Yang N, Zhang DL, Hao JY. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 633-641 [PMID: 26663012 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60376-9]
15 Zheng J, Wu J, Chen J, Liu J, Lu Y, Huang C, Hu G, Wang X, Zeng Y. Therapeutic effects of quercetin on early inflammation in hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis and its mechanism. *Pancreatology* 2016; 16: 200-210 [PMID: 26873426 DOI: 10.1016/j.pan.2016.01.005]
16 Yin G, Cang X, Yu G, Hu G, Ni J, Xiong J, Hu Y, Xing M, Chen C, Huang Y, Tang M, Zhao Y, Cheng G, Wan R, Wang S, Wang X. Different Clinical Presentations of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Pancreas* 2015; 44: 1105-1110 [PMID: 26348469 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000403]
17 Hofbauer B, Friess H, Weber A, Baczako K, Kisling P, Schilling M, Uhl W, Dervenis C, Büchler MW. Hyperlipaemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat. *Gut* 1996; 38: 753-758 [PMID: 8707124 DOI: 10.1136/gut.38.5.753]
18 郑俊媛, 曾悦, 吴江红, 陈静, 刘杰. 不同剂量槲皮素对高甘油三酯血症相关性急性胰腺炎大鼠胰腺病理的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3195-3202
19 何家萍, 唐国都, 覃蒙斌, 石慧荣, 符洪宗, 林沙丹, 罗期. 肌球蛋白轻链激酶在大鼠高甘油三酯血症相关性急性胰腺炎中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24: 19-27
20 Muili KA, Wang D, Orabi AI, Sarwar S, Luo Y, Javed TA, Eisses JF, Mahmood SM, Jin S, Singh VP, Ananthanaravanan M, Perides G, Williams JA, Molkentin JD, Husain SZ. Bile acids induce pancreatic acinar cell injury and pancreatitis by activating calcineurin. *J Biol Chem* 2013; 288: 570-580 [PMID: 23148215 DOI: 10.1074/jbc.M112.428896]
21 Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 956149 [PMID: 23476641 DOI: 10.1155/2013/956149]
22 Wang Y, Sternfeld L, Yang F, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Hofer W, Schulz I. Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridaemic lipoprotein lipase-deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells. *Gut* 2009; 58: 422-430 [PMID: 18936103 DOI: 10.1136/gut.2007.146258]
23 王刚, 孙备, 姜洪池. 高脂血症性胰腺炎的研究进展. 中国普通外科杂志 2005; 19: 777-779
24 孙诚谊, 潘耀振. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及诊疗进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 343-349
25 Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. The role of Ca2+ in the pathophysiology of pancreatitis. *J Physiol* 2014; 592: 269-280 [PMID: 23897234 DOI: 10.1113/jphysiol.2013.261784]
26 Petersen OH, Tepikin AV, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Sutton R, Criddle DN. Fatty acids, alcohol and fatty acid ethyl esters: toxic Ca2+ signal generation and pancreatitis. *Cell Calcium* 2009; 45: 634-642 [PMID: 19327825 DOI: 10.1016/j.ceca.2009.02.005]

27 张小丽, 李非, 崔叶青, 刘爽, 孙海晨. 氧应激在慢性胰腺损伤发生中的表达变化. 中华外科杂志 2012; 50: 646-649

28 Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, Wei SC, Wong JM. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008; 54: 131-138 [PMID: 17981921 DOI: 10.1373/clinchem.2007.093492]

29 Chikamune T, Katamoto H, Nomura K, Ohashi F. Lipoprotein profile in canine pancreatitis induced with oleic acid. *J Vet Med Sci* 1998; 60: 413-421 [PMID: 9592712 DOI: 10.1292/jvms.60.413]

30 李志娟. 急性胰腺炎严重程度与血脂代谢异常的相关性及其预后研究. 临床内科杂志 2014; 31: 183-185

31 Radojkovic M, Stojanovic M, Radojkovic D, Ljiljana Jeremić, Goran Stanojević, Zoran Damnjanović, Goran Stevanović. Hyperlipidemia in acute pancreatitis: concomitant disorder or a cause? *Facta Universitatis* 2014; 12: 57-60

32 詹文华, 吴小剑. 高脂血症与急性胰腺炎. 中国实用外科杂志 2003; 23: 531-533

33 刘学荣, 胡耀敏, 刘伟. 脂蛋白脂肪酶与胰岛素抵抗. 国际内分泌代谢杂志 2008; 28: 8-10

34 周南南, 林文基, 孙竹. 冠心病患者胰岛素抵抗与血脂水平的相关性分析. 临床和实验医学杂志 2012; 11: 916-917

35 徐彦哲, 丁佑铭, 汪斌, 徐军辉. 急性胰腺炎肝损伤的研究进展. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 284-288

36 Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62 [PMID: 12488710 DOI: 10.1097/00004836-200301000-00016]

37 Kim BK, Kim MJ, Chang WC, Yoo KH, Shin YG, Chung CH. Recurrent acute pancreatitis in a patient with type IIb hyperlipoproteinemia: a case report and review of the literature in Korea. *Yonsei Med J* 2006; 47: 144-147 [PMID: 16502498 DOI: 10.3349/ymj.2006.47.1.144]

38 朱军慧, 王兴祥, 陈君柱, 陶谦民, 朱建华, 孙坚. 高胆固醇对内皮祖细胞数量和功能的影响. 中华内科杂志 2004; 43: 261-264

39 项正兵, 屈新辉, 王万松, 张昆南, 吴晓牧. 急性脑梗死患者内皮祖细胞动态变化及其对神经功能的影响. 中国老年学 2015; 35: 4520-4524

40 刘时武, 丁世芳, 蒋桔泉, 卢青. 高胆固醇血症患者白介素-6、白介素-10及肿瘤坏死因子α含量的变化及意义. 实用医学杂志 2008; 24: 2089-2091

41 王环宇, 张福宸, 张立敏, 李婷婷, 张明亮. 辛伐他汀治疗高胆固醇血症的临床疗效及对血清白介素6和肿瘤坏死因子α水平的影响研究. 实用心脑肺血管病杂志 2016; 24: 135-136

42 马海云, 郑亚民, 李非. 高脂血症性胰腺炎研究进展. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 225-227

43 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]

44 Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 157 [PMID: 21906399 DOI: 10.1186/1476-511X-10-157]

45 Berger Z, Quera R, Poniachik J, Oksenberg D, Guerrero J. heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases. *Rev Med Chil* 2001; 129: 1373-1378 [PMID: 12080874 DOI: 10.4067/S0034-98872001001200002]

46 Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 377-386 [PMID: 9068455 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x]

47 UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 Suppl 3: iii1-iii9 [PMID: 15831893 DOI: 10.1136/gut.2004.057026]

48 Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriyama S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 405-432 [PMID: 25973947 DOI: 10.1002/jhbp.259]

49 Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono PG, Billi P, Butturini G, Calculli L, Cannizzaro R, Carrara S, Crippa S, De Gaudio R, De Rai P, Frulloni L, Mazza E, Mutignani M, Pagano N, Rabitti P, Balzano G. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 532-543 [PMID: 25921277 DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.022]

50 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-e15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]

51 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014). 中国实用外科杂志 2015; 35: 4-7

52 周亚魁, 杨体雄, 何跃明. 高脂血症性胰腺炎. 临床外科杂志 2002; 10: 52-53

53 卜迟文, 王绪山, 杨全德等, 刘景宏, 谭扬. 血清脂肪酶对高脂血症性胰腺炎的诊断价值. 交通医学 2015: 274-275

同行评价

本文对HL与AP之间的关系作了较全面的综述, 包括是否为因果关系, 及统一的诊断标准, 和发病机制等展开了详细的讨论, 文章语言通顺, 逻辑性强, 对临床有较好的指导意义和实用价值.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 504-508

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.504

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

文献综述 REVIEW

肠易激综合征与性别相关性激素水平及免疫调节因素的关系

罗丹妮, 赵 妍, 陈 颖, 黄 辰, 李 瑛, 周思远

■背景资料
肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见病、多发病, 经流行病学调查结果证实IBS男女发病比例约为1∶2. 然而目前对于不同性别之间发病机制差异的研究并不深入, 可能导致某些重要的致病因素被忽略.

罗丹妮, 赵妍, 陈颖, 黄辰, 李瑛, 周思远, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

罗丹妮, 在读硕士, 主要从事针灸治疗功能性胃肠病的效应及其机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81503665; 四川省教育厅基金资助项目, No. 16ZB0125.

作者贡献分布: 本文综述由罗丹妮完成; 周思远与赵妍参与修改; 资料搜集由罗丹妮与陈颖完成; 资料筛选由赵妍与黄辰完成; 李瑛与周思远负责审校.

通讯作者: 周思远, 讲师, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥路37号, 成都中医药大学针灸推拿学院.
zzsy6688@qq.com
电话: 028-87683962
传真: 028-87683962

收稿日期: 2016-12-01
修回日期: 2017-01-05
接受日期: 2017-01-11
在线出版日期: 2017-02-28

Relationship of irritable bowel syndrome with sex hormone levels and immunoregulatory factors

Dan-Ni Luo, Yan Zhao, Ying Chen, Chen Huang, Ying Li, Si-Yuan Zhou

Dan-Ni Luo, Yan Zhao, Ying Chen, Chen Huang, Ying Li, Si-Yuan Zhou, Institute of Acu-moxibustion and Tuina, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81503665; and Foundation of Department of Education of Sichuan Province, No. 16ZB0125.

Correspondence to: Si-Yuan Zhou, Lecturer, Institute of Acu-moxibustion and Tuina, Chengdu University of TCM, 37 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. zzsy6688@qq.com

Received: 2016-12-01
Revised: 2017-01-05
Accepted: 2017-01-11
Published online: 2017-02-28

Abstract

Clinically, it has been found that there exist sex differences in irritable bowel syndrome (IBS). Epidemiological evidence confirms that the ratio of males to females with IBS is about 1:2. Previous research on the mechanism of IBS rarely focused on such sex differences. In order to provide a basis for explaining the sex differences in IBS, the authors analyzed the relevant literature and found that several factors such as sex hormones and their receptors, corticotropin releasing factor and immune factors may cause such sex differences. The identification of these factors may help clarify the etiology and pathogenesis of IBS and provide a more accurate strategy for clinical targeted therapy.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Sex difference; Mechanism

Luo DN, Zhao Y, Chen Y, Huang C, Li Y, Zhou SY. Relationship of irritable bowel syndrome with sex hormone levels and immunoregulatory factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 504-508 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/504.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.504

■同行评议者
高英堂, 研究员, 天津市, 天津市第三中心医院; 刘芳芳, 副主任医师, 北京大学人民医院病理科; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

摘要

目前临床观察发现肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)存在性别差异, 且经流行病学调查结果证实IBS男女发病比例约为1∶2. 而目前对于IBS机制的相关研究并未针对性别开展有针对性的研究, 故我们通过查阅相关文献对可能影响该病性别差异的几种因素如性激素及其受体、促肾上腺皮质激素释放因子和免疫因素等进行整理分析, 以期为阐释IBS发病的性别差异提供依据, 以帮助明确IBS病因和发病机制, 最终为临床靶向治疗提供更精准的策略.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 性别差异; 机制

核心提要: 临床观察及流行病学调查证实肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病具有性别差异. 本文综述了与性别相关的机制研究, 如性激素及其受体、促肾上腺皮质激素释放因子和免疫因素, 以期为阐释IBS发病的性别差异提供依据.

罗丹妮, 赵妍, 陈颖, 黄辰, 李瑛, 周思远. 肠易激综合征与性别相关性激素水平及免疫调节因素的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 504-508 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/504.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.504

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的一种功能性肠道疾病, 人群发病率约为7%-21%, 主要以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变和/或大便性状异常为特征, 且伴随焦虑、抑郁状态[1,2]. 多地区、多层次流行病学调查均显示男女发病比例大约为1∶2[3-12], 在IBS分类中发现腹泻型IBS以男性多见, 而便秘型、混合型、不确定型IBS皆以女性发病率高, 且不同性别IBS患者在临床症状也存在一些差异[5,13]. 基于这一现象, 我们搜索相关文献, 尝试探索造成IBS发病性别差异的机制, 现综述如下.

1 性激素及其受体与IBS性别差异的关系

1.1 性激素及其受体与IBS患者发病的关系 文献报道男性IBS患者外周血中睾酮含量低于健康对照组睾酮含量, 女性IBS患者则外周血中雌二醇含量低于健康对照组雌二醇含量. 进一步试验发现男性IBS患者回、结肠所取黏膜组织中睾酮激素受体表达率高于健康对照组; 女性IBS患者同部位黏膜组织中雌二醇受体表达率高于健康对照组, 孕酮受体表达率无显著差异[14]. 这一发现既表明IBS患者体内性激素及其受体的紊乱有性别差异, 又可推测外周血中性激素水平可能与肠黏膜上性激素受体表达率有一定关联. 韩炜等[15,16]将IBS患者与正常人回肠末端、盲肠和降结肠黏膜进行肥大细胞及雌、孕激素受体标识, 同时检测肥大细胞上是否有雌激素受体的存在, 发现在IBS患者回肠末端和回盲部黏膜的肥大细胞上有雌激素受体表达, 且雌激素受体阳性细胞与肥大细胞显著相关. 因而认为肥大细胞是雌激素在消化道上的重要靶点, 并在IBS发病过程中起一定作用.

1.2 性激素与IBS动物模型内脏高敏感性的关系 内脏高敏感性是IBS的病理特征之一, 其发生有赖于外周与中枢神经系统的相互作用, 而性激素可以在多水平上影响内脏不适感的产生和传递[17-20]. 有研究发现在经直肠扩张刺激导致的急性内脏痛动物模型中, 雌激素可通过上调N-甲基-D-门冬氨酸受体的表达来增强脊髓的内脏伤害性传递, 增加雌鼠内脏痛觉敏感性, 且与其血清雌激素水平相关. 进一步实验中将模型雌鼠分为去卵巢组与去卵巢补充雌激素组, 通过腹外斜肌放电水平测验发现雌激素可加重模型雌鼠的内脏不适感[17]. 且因雌性大鼠体内雌激素水平随生理周期波动, 与雌激素水平升高期相应的动情前期和动情期雌性大鼠的直肠感觉也最敏感, 而雌激素水平下降的动情间期、后期与雄性大鼠的直肠敏感性无差异[21]. 此外, 三磷酸腺苷及其嘌呤受体P_2X_3受体在内脏伤害性信息传递过程中具有重要作用, 研究中发现雌激素可通过提高胱硫醚-β-合成酶的表达而使P_2X_3的表达升高; 而在雌激素受体α、β敲除鼠中发现P_2X_3受体表达受抑制, 因此推测雌激素可能使P_2X_3表达升高进而引发IBS动物模型的内脏高敏感性[22,23].

1.3 性激素与肠道运动的关系 性激素与胃肠动力改变有一定关联, 雌激素作用可通过抑制胃肠道平滑肌收缩而延迟胃肠排空转运[24,25]. 有研究将假手术、去卵巢和去卵巢后补充雌孕激素3种处理模型在处理4 wk后发现低卵

研发前沿
脑-肠轴的异常、心理应激、炎症免疫等是IBS发病机制的研究热点, 而男女发病率存在较大差异. 性激素与胃肠运动、内脏敏感度的相关性; 不同性别之间促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)的含量以及免疫反应的差异等均可帮助解释IBS发病的性别差异.

相关报道
Agata等认为在IBS中, 性激素对不同水平的脑-肠-微生物轴具有调剂作用. 性激素可能通过外周与中枢调控影响内脏敏感性, 肠道运动, 通透性及肠道黏膜的免疫激活.

创新盘点
本文从IBS发病性别差异这一经流行病学证实的现象入手, 总结分析造成这一现象的相关机制, 包括性激素水平、CRF, 免疫调节因素等, 帮助探讨IBS不同性别之间的发病机制.

巢激素可加速大鼠排便, 且卵巢激素对大鼠胃肠道5-羟色胺受体3(5-hydroxytryptamine 3 receptors, 5-HT3R)mRNA的表达具有抑制作用, 进而减弱五羟色胺通过5-HT3R调节肠道转运的功能, 延迟肠道排空[26,27].

2 促肾上腺皮质激素释放因子与性别差异的关联

在临床研究中发现IBS患者多伴有不同程度的抑郁、焦虑状态, 且女性更甚[28-31], 而情绪低落的IBS患者多伴有脑脊液中促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)水平上升, 而这类患者下丘脑及相关脑区多释放的CRF可能是引起内脏超敏的重要原因[32,33].

CRF是下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal cortex axis, HPA)轴上游对应激反应的关键调节肽, 调动机体各系统应答刺激, 调节内分泌、自主神经、免疫和行为反应, CRF通过影响肠道动力、内脏高敏感性和肠道感染等参与IBS发病, 是压力应激与IBS发病的关键媒介物[34-37]. 在证实促肾上腺皮质激素释放激素结合蛋白的单核苷酸(corticortropin-releasing hormone-binding protein, single-nucleotide polymorphisms, CRH-BP SNP)对IBS症状起影响作用的试验中发现, 与健康对照者相比, IBS-D患者缺乏CRH-BP rs10474485 A等位基因, 且经情绪量表测评得分更高. 因CRF-BP降低CRH作用, 故CRF-BP SNP rs10474485的缺失, 会造成CRH作用亢进, 对IBS相关情绪性异常以及社会心理压力抵抗力有一定影响, 加重焦虑、抑郁状态. 且研究中发现CRH-BP SNP特别对女性的感知压力量表(Perceived Stress Scale, PSS)得分影响显著, 而对男性的影响则体现在自我抑郁评定量表(Self-rating Depression Scale, SDS)得分上[38]. 另一研究[39]对IBS患者及对照组进行CRF以及促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)激发测试, 测量ACTH以及皮质醇水平, 发现ACTH皮质醇反应具有明显的性别差异. 而动物实验也发现雄性大鼠下丘脑中CRF mRNA的转录水平和蛋白表达水平均显著低于雌性大鼠, 这可以解释IBS患者情绪障碍具性别差异或许与CRF mRNA的转录水平的性别差异有关[40,41].

3 免疫因素与IBS性别差异的关系

促炎细胞因子和抑炎因子的失衡可能是IBS发病因素之一. 促炎细胞因子白介素(interleukin, IL)-6可作用于肠道神经元和平滑肌细胞而引起肠道转运和内脏感知的改变. 多个研究均发现在IBS患者血浆中及肠道多个部位上IL-6表达升高, 且女性患者体内IL-6水平高于男性患者[42-44]. 李帅等[45]的研究在此基础上进一步发现IBS患者肠道上IL-6与IL-4表达失衡, 以回盲部表达显著, 且此种失衡在女性患者更为明显. 由此可见在IBS发病的免疫因素方面也有存在性别差异的趋势.

4 展望

IBS的主要症状包括肠道运动异常和内脏高敏感性两方面, 其病因和发病机制尚不明了, 普遍认为是多种因素相互作用的结果, 目前对造成发病性别差异的相关机制研究仍处于探索阶段. 近年来研究[46-51]多认为IBS患者的主要症状与精神情绪变化密切相关, 且帮助情绪改善的相关干预措施可明显改善疾病症状, 因而或许可认为此病为一种身心疾患[2], 而造成这种身心病变的根源可能因性别存在差异. 从生理学角度可知不同性别胃肠通过时间, 内脏感知不同, 且雌激素与睾酮对消化道作用不尽相同[52]. 性激素与肠黏膜上性激素受体关系密切, 肥大细胞上发现雌激素受体表达, 且为雌激素在消化道上的重要靶点, 肥大细胞增多又与肠道P物质免疫反应阳性神经纤维表达增强关系密切[53]. 雌激素作用下女性免疫功能可能弱于男性, 促炎细胞因子更易升高. CRF的性别差异可能造成女性心理承受能力更差, 更易陷入焦虑、抑郁状态. 这些发现均可解释IBS发病的性别差异, 以及在女性的高发病率以及随生理周期加重的临床趋势. 本文通过文献检索对可能影响IBS性别差异的几种因素如性激素及其受体、CRF和免疫因素等进行整理分析, 发现这几种因素与临床现象相对应, 在神经、内分泌、免疫等方面对IBS发病有一定影响, 均在致病的HPA轴上起一定作用. 相互之间发现有零散关联. 然而, 目前对以上因素进行性别差异化分析的研究开展较少, 基础研究中多未明确描述是否区分实验动物性别, 选用雌性大鼠进行实验的仅占很少一部分[54]. 这样一来, 在开展对IBS病因及发病机制的探索过程中, 忽视了性别差异, 或许会影响实验结果, 某些重要致病因素可能会被忽略.

因此, 我们认为深入探索性别差异相关机

应用要点
探索IBS性别差异相关机制, 有助于对IBS的生理病理机制进一步了解, 对改进后续的相关实验设计有所裨益, 最终为临床制定性别差异化诊疗方案提供理论依据, 为临床靶向治疗提供更精准的策略.

制的研究, 有助于对IBS的生理病理机制进一步了解, 最终为临床制定性别差异化诊疗方案提供依据, 为临床靶向治疗提供更精准的策略.

5 参考文献

1 Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958 [PMID: 25734736 DOI: 10.1001/jama.2015.0954]
2 Wang W, Wang F, Fan F, Sedas AC, Wang J. Mind-Body Interventions for Irritable Bowel Syndrome Patients in the Chinese Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Behav Med* 2016 Sep 19. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27646279 DOI: 10.1007/s12529-016-9589-0]
3 李晓青, 常敏, 许东, 方秀才. 中国肠易激综合征流行病学调查现状分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 734-739
4 Herman J, Pokkunuri V, Braham L, Pimentel M. Gender distribution in irritable bowel syndrome is proportional to the severity of constipation relative to diarrhea. *Gend Med* 2010; 7: 240-246 [PMID: 20638629 DOI: 10.1016/j.genm.2010.06.007]
5 Vaiopoulou A, Karamanolis G, Psaltopoulou T, Karatzias G, Gazouli M. Molecular basis of the irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 376-383 [PMID: 24574707 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.376]
6 熊理守, 陈旻湖, 陈惠新, 许岸高, 王伟岸, 胡品津. 广东省社区人群肠易激综合征的流行病学研究. 中华医学杂志 2004; 84: 18-21
7 姚欣, 杨云生, 赵卡冰, 孙刚, 刘英圣, 王巍峰. 罗马III标准研究肠易激综合征临床特点及亚型. 世界华人消化杂志 2008; 16: 563-566
8 李佩武, 张耿坤, 汤汉心, 陈少铭. 汕头市高三学生肠易激综合征流行病学的调查分析. 现代消化及介入诊疗 2011; 16: 165-167
9 谢汝欢, 林振威. 广东阳江地区肠易激综合征患者临床特征的评估. 中国实用医药 2012; 7: 38-40
10 杨竞, 蔡顺天, 崔丽红, 彭丽华, 杨云生. 海军某部官兵肠易激综合征流行病学调查及影响因素分析. 解放军医学杂志 2013; 38: 453-456
11 何侠垠, 桑怡, 摇豪谧, 邓燕勇, 丛衍群. 高校教师肠易激综合征的流行病学调查及其与心理因素的关系. 浙江中西医结合杂志 2013; 12: 1038-1040
12 刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁惠萍, 梁列新, 李致忠, 蒋莉萍, 谢晓铿, 蔡篮, 熊章龙, 龙淑珍, 薛丽平. 广西南宁市社区居民肠易激综合征流行病学现状. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5365-5370
13 付玉军, 李莲花. 平顶山市居民肠易激综合征及功能性便秘的流行病学调查. 临床消化病杂志 2005; 17: 132-134
14 崔楠, 吴保平, 吴赛珠. 性激素及其受体与肠易激综合征发病机制的试验研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2007; 16: 223-225
15 韩炜, 陈建, 李君曼, 郭成浩, 袁孟彪, 李延青. 肥大细胞及其雌激素受体在肠易激综合征发病机制中的作用. 中华消化内镜杂志 2003; 20: 100-103
16 韩炜, 郭成浩, 陈建, 李延青, 李君曼, 李文通. 肥大细胞及其上高亲和力雌激素受体在肠易激综合征发病机制中的作用研究. 胃肠病学 2003; 8: 24
17 陈瑜, 林春, 唐影, 黄子杰. 雌激素对肠易激综合征模型雌鼠内脏痛觉敏感性的影响. 中国疼痛医学杂志 2009; 15: 35-38
18 Meier R, Beglinger C, Dederding JP, Meyer-Wyss B, Fumagalli M, Rowedder A, Turberg Y, Brignoli R. Influence of age, gender, hormonal status and smoking habits on colonic transit time. *Neurogastroenterol Motil* 1995; 7: 235-238 [PMID: 8574912 DOI: 10.1111/j.1365-2982.1995.tb00231.x]
19 Teff KL, Alavi A, Chen J, Pourdehnad M, Townsend RR. Muscarinic blockade inhibits gastric emptying of mixed-nutrient meal: effects of weight and gender. *Am J Physiol* 1999; 276: R707-R714 [PMID: 10070130]
20 Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2433-2448 [PMID: 24627581 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2433]
21 张青, 梁列新, 钱伟, 侯晓华. 性别及动情周期对大鼠内脏感觉影响的研究. 中华消化杂志 2005; 25: 49-50
22 Cho T, Chaban VV. Expression of P2X3 and TRPV1 receptors in primary sensory neurons from estrogen receptors-α and estrogen receptor-β knockout mice. *Neuroreport* 2012; 23: 530-534 [PMID: 22581043 DOI: 10.1097/WNR.0b013e328353fabc]
23 陶景德. 雌激素在新生期结直肠炎症诱导的成年大鼠慢性内脏痛过敏中的作用及其机制的研究. 苏州: 苏州大学, 2013: 5
24 刘红霞, 潘虹, 施真, 王华. 雌孕激素通过调节一氧化氮影响束缚应激小鼠结肠动力. 现代生物医学进展 2013; 13: 854-857
25 Hogan AM, Kennelly R, Collins D, Baird AW, Winter DC. Oestrogen inhibits human colonic motility by a non-genomic cell membrane receptor-dependent mechanism. *Br J Surg* 2009; 96: 817-822 [PMID: 19405165 DOI: 10.1002/bjs.6612]
26 Li TJ, Yu BP, Dong WG, Luo HS, Xu L, Li MQ. Ovarian hormone modulates 5-hydroxytryptamine 3 receptors mRNA expression in rat colon with restraint stress-induced bowel dysfunction. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2723-2726 [PMID: 15309727 DOI: 10.3748/wjg.v10.i18.2723]
27 陈跃华, 陈兴奎, 尹小君, 施茵. 电针对腹泻型肠易激综合征患者结肠黏膜5-HT、5-HT3R表达的影响. 中华中医药学刊 2012; 30: 1242-1245
28 张喜梅, 张振玉. 焦虑、抑郁和消化道症状与肠易激综合征的相关性研究. 医药论坛杂志 2011; 22: 1-25
29 Buckley MM, O'Mahony SM, O'Malley D. Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8846-8858 [PMID: 25083058 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8846]
30 郭尧嘉. 腹泻型肠易激综合征中医证型与患者抑郁、焦虑心理特征的相关性研究. 南京: 南京中医药大学, 2013: 12
31 Hauser G, Pletikosic S, Tkalcic M. Cognitive behavioral approach to understanding irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6744-6758 [PMID: 24944466 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6744]
32 常敏, 方秀才. 促肾上腺皮质激素释放因子与肠易激综合征. 基础医学与临床 2011; 12: 1396-1399
33 Tanaka Y, Kanazawa M, Kano M, Morishita J, Hamaguchi T, Van Oudenhove L, Ly HG, Dupont P, Tack J, Yamaguchi T, Yanai K, Tashiro M,

名词解释

促肾上腺皮质激素释放因子(CRF): 是下丘脑-垂体-肾上腺轴上游对应激反应的关键调节肽, 调动机体各系统应答刺激, 调节内分泌、自主神经、免疫和行为反应, 通过影响肠道动力、内脏高敏感性和肠道感染等参与IBS发病.

同行评价

本文对IBS患者性别差异及与女性激素的关系进行了综述, 对探讨IBS女性患者多发的可能原因具一定意义.

Fukudo S. Differential Activation in Amygdala and Plasma Noradrenaline during Colorectal Distention by Administration of Corticotropin-Releasing Hormone between Healthy Individuals and Patients with Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One* 2016; 11: e0157347 [PMID: 27448273 DOI: 10.1371/journal.pone.0157347]

34 Bravo JA, Dinan TG, Cryan JF. Alterations in the central CRF system of two different rat models of comorbid depression and functional gastrointestinal disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 666-683 [PMID: 20860876 DOI: 10.1017/S1461145710000994]

35 张璐, 周鸿, 吕宾, 鈕莉, 李蒙. CRF在大鼠5-HT信号通路和内脏高敏感中的作用. 胃肠病学 2011; 16: 534-538

36 刘晓丽, 阎芳, 王琳, 刘兆霞, 韩慧蓉, 张广学, 石剑飞, 曲梅花. CRF、UCN1和CRFR1在肠易激综合征大鼠结肠中变化的研究. 时珍国医国药 2012; 23: 1542-1545

37 Taché Y, Martinez V, Million M, Rivier J. Corticotropin-releasing factor and the brain-gut motor response to stress. *Can J Gastroenterol* 1999; 13 Suppl A: 18A-25A [PMID: 10202204]

38 Sasaki A, Sato N, Suzuki N, Kano M, Tanaka Y, Kanazawa M, Aoki M, Fukudo S. Associations between Single-Nucleotide Polymorphisms in Corticotropin-Releasing Hormone-Related Genes and Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One* 2016; 11: e0149322 [PMID: 26882083 DOI: 10.1371/journal.pone.0149322]

39 Videlock EJ, Shih W, Adeyemo M, Mahurkar-Joshi S, Presson AP, Polytarchou C, Alberto M, Iliopoulos D, Mayer EA, Chang L. The effect of sex and irritable bowel syndrome on HPA axis response and peripheral glucocorticoid receptor expression. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 69: 67-76 [PMID: 27038676 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.03.016]

40 秦丽娟, 汪丽佳, 刘丹, 刘任, 周岐新. 大鼠抑郁行为的性差异与下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能及脑源性神经营养因子表达的相关性. 中国生物制品学杂志 2014; 27: 524-528

41 蒋建新, 成为荣, 徐西, 杨涌. CUMS所致大鼠抑郁行为的性别差异与HPA轴功能及BDNF表达相关性研究. 现代中西医结合杂志 2015; 12: 1276-1278, 1282

42 刘修波, 卫红军, 张巍巍, 王青. IL-6、IL-23在肠易激综合征患者肠黏膜的表达及意义. 现代生物医学进展 2011; 11: 1250-1252 1288

43 唐巧珍, 刘玉兰. 溃疡性结肠炎和肠易激综合征结肠黏膜HBD-2、NF-κB、IL-6和IL-23的表达. 中国现代医生 2013; 22: 42-44

44 Scully P, McKernan DP, Keohane J, Groeger D, Shanahan F, Dinan TG, Quigley EM. Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2235-2243 [PMID: 20407431 DOI: 10.1038/ajg.2010.159]

45 李帅, 李志婷. 腹泻型肠易激综合征患者肠黏膜中IL-4、IL-6的表达及意义. 医学信息 2015; 24: 63-63

46 郑鋆, 吴盛迪, 沈锡中. 肠道微生态在肠易激综合征及其相关精神心理障碍中的作用与研究进展. 中华消化杂志 2016; 36: 214-216

47 陈飞, 周雪莲. 氟哌噻吨美利曲辛和匹维溴铵联合治疗肠易激综合征的疗效. 中国生化药物杂志 2016; 36: 86-88

48 胡景岚. 抗抑郁剂在肠易激综合征治疗中的作用. 中国实用医刊 2016; 43: 127-128

49 王丽杰, 王杨, 付晓丽, 吴志颖. 肠易激综合征患者焦虑调查及人格特征分析. 实用医药杂志 2015; 32: 631-632

50 薛晓培. 肠易激综合征与焦虑抑郁情绪的相关性调查及分析. 医学信息 2014; 27; 100

51 崔婷婷, 卢艳如, 陈玉龙. 肠易激综合征伴抑郁的治疗机制研究. 中国实用医刊 2011; 38: 26-28

52 李延青, 杨云生, 陈建. 肠易激综合征. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 128-136

53 董文珠, 李兆申, 许国铭, 邹多武, 龚燕芳, 孙振兴. 肠易激综合征肥大细胞与P物质免疫反应阳性神经纤维的实验研究. 中华消化杂志 2002; 11: 15-18

54 吴晓亮, 孙建华. 肠易激综合征国内实验研究现状的调查. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3818-3823

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 509-520

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.509

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

文献综述 REVIEW

14–3–3蛋白在人类疾病中的研究进展

唐裕福, 张怡冰, 冯晓东, 林绅晖, 乔 娜, 孙忠怡, 周文平

唐裕福, 冯晓东, 林绅晖, 乔娜, 孙忠怡, 周文平, 原沈阳军区总医院肝胆外科 辽宁省沈阳市 110016

张怡冰, 原沈阳军区总医院医疗科 辽宁省沈阳市 110016

唐裕福, 主治医师, 主要从事原发性肝细胞癌的发生和发展的分子机制方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目, No. 81602571; 辽宁省博士启动基金资助项目, No. 201603197.

作者贡献分布: 本文综述由唐裕福、张怡冰、冯晓东、林绅晖、乔娜及孙忠怡完成; 周文平审校.

通讯作者: 周文平, 教授, 主任医师, 110016, 辽宁省沈阳市沈河区文化路83号, 原沈阳军区总医院肝胆外科.
zwp0132@163.com
电话: 024-28851241

收稿日期: 2016-11-27
修回日期: 2016-12-26
接受日期: 2017-01-09
在线出版日期: 2017-02-28

Role of 14-3-3 proteins in human diseases

Yu-Fu Tang, Yi-Bing Zhang, Xiao-Dong Feng, Shen-Hui Lin, Na Qiao, Zhong-Yi Sun, Wen-Ping Zhou

Yu-Fu Tang, Xiao-Dong Feng, Shen-Hui Lin, Na Qiao, Zhong-Yi Sun, Wen-Ping Zhou, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Yi-Bing Zhang, Medical Department, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81602571; Doctoral Scientific Research Foundation of Liaoning Province, No. 201603197.

Correspondence to: Wen-Ping Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Shenyang Military Command, 83 Wenhua Road, Shenhe District, Shenyang 110016, Liaoning Province, China. zwp0132@163.com

Received: 2016-11-27
Revised: 2016-12-26
Accepted: 2017-01-09
Published online: 2017-02-28

Abstract

14-3-3 proteins are a family of highly conserved small proteins. By interacting with target proteins, 14-3-3 proteins are involved in regulating multiple cellular processes, such as signal transduction, cell cycle regulation, apoptosis, cellular metabolism, cytoskeleton organization and malignant transformation. Mounting evidence suggests that 14-3-3 proteins play an important role in a wide variety of human diseases, such as human cancers and nervous system diseases. This review aims to summarize the current knowledge on the expression, regulation and biological function of 14-3-3 to highlight the role of 14-3-3 proteins in human diseases.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: 14-3-3 protein; Disease; Pathogenesis

Tang YF, Zhang YB, Feng XD, Lin SH, Qiao N, Sun ZY, Zhou WP. Role of 14-3-3 proteins in human diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 509-520 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/509.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.509

摘要

14-3-3蛋白家族是广泛存在于真核生物体内的一类小分子蛋白, 其通过与配体蛋白结合,

■背景资料
14-3-3蛋白虽然本身没有蛋白酶活性, 但其具有广泛的生物学功能, 参与调控了细胞信号转导、凋亡、细胞周期、细胞代谢以及细胞侵袭等众多的细胞生理活动. 研究发现, 14-3-3蛋白家族成员的表达异常与人类疾病的发生发展密切相关, 特别是与肿瘤的发生发展, 14-3-3蛋白的研究是目前生物学研究领域的热点.

■同行评议者
耿明, 主任医师, 济南军区总医院病理科; 刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心; 李欣, 教授, 承德医学院基础医学院

研发前沿

14-3-3蛋白参与调控了众多细胞的生物学功能, 然而其调控这些细胞生物学功能的分子机制仍不甚清楚; 14-3-3蛋白在许多疾病中都有着异常的表达, 但其调控疾病发生及发展的分子机制仍然不甚清楚. 这些问题仍需要进一步的探索研究.

参与细胞信号转导、周期、凋亡、代谢、细胞骨架重组及细胞表型转化等重要生理活动的调节. 目前研究显示, 14-3-3蛋白的异常表达与诸多疾病的发生、发展密切相关. 本文着重介绍了14-3-3蛋白的表达调控、生物学功能以及14-3-3蛋白在疾病中的作用.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 14-3-3蛋白; 疾病; 发病机制

核心提要: 14-3-3蛋白是真核生物体内广泛存在的一类小分子蛋白, 其本身缺乏蛋白酶活性, 然而其能够通过与靶蛋白结合, 调控靶蛋白来实现其生理学功能. 现有研究表明, 14-3-3蛋白调控了众多的生理活动, 如细胞信号转导、凋亡、细胞周期、细胞代谢以及细胞侵袭等. 由于14-3-3蛋白在细胞中的重要功能, 其在诸多疾病中扮演了重要的角色, 如神经系统疾病、关节炎症、恶性肿瘤、感染性疾病等. 因而, 从14-3-3蛋白自身和14-3-3蛋白和靶蛋白相互作用等角度出发, 探索开发出抑制14-3-3蛋白生物学功能的药物, 有望为肿瘤、神经系统疾病等的治疗提供新的治疗策略.

唐裕福, 张怡冰, 冯晓东, 林绅晖, 乔娜, 孙忠怡, 周文平. 14-3-3蛋白在人类疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 509-520 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/509.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.509

0 引言

14-3-3蛋白家族是一类高度保守的酸性小分子蛋白, 分子量约28-32 kDa, 这些小分子蛋白主要以同源/异源二聚体形式广泛存在于真核生物细胞中, 主要分布于细胞胞浆, 也存在于细胞核、线粒体、高尔基体、包膜等. 现有研究[1,2]表明, 14-3-3蛋白调控了众多的生理活动, 如细胞信号转导、凋亡、细胞周期、细胞代谢以及细胞侵袭, 14-3-3蛋白参与的这些生理活动是通过与靶蛋白的磷酸化丝氨酸和苏氨酸的肽段结合, 影响靶蛋白的结构、蛋白的活性或稳定性、改变蛋白在细胞中位置等来实现的. 由于14-3-3蛋白在细胞中的重要功能, 其在诸多疾病中扮演了重要的角色, 如神经系统疾病[3,4]、关节炎症[5]、恶性肿瘤[6]、感染性疾病[7,8]等. 本文集中介绍14-3-3蛋白的表达调控、生物学功能及其与疾病发生、发展的关系.

1 14–3–3蛋白

1.1 概要 14-3-3蛋白是1967年由Moore和Perez等在分离牛脑蛋白时发现的, 根据这种蛋白在纤维素柱层析和淀粉凝胶电泳的特殊迁移位置, 其被命名为14-3-3. 后续研究[2]发现, 14-3-3蛋白是一类高度保守的酸性小分子蛋白, 普遍存在于真核生物细胞内, 而不存在于原核生物细胞内. 到目前为止, 已有不少于200种14-3-3蛋白亚型被发现, 在不同种类的真核生物细胞中至少存在着2种或2种以上的14-3-3蛋白亚型, 如哺乳动物细胞中有7种14-3-3蛋白亚型(β, γ, ε, ζ, η, σ和τ), 在植物中可能高达10余种亚型, 酵母中有2种亚型[9].

14-3-3蛋白分子家族在其结构上极其相似, 每个蛋白亚型均含有的9个反平行的α螺旋(αA-αI)使其晶体结构呈现类马蹄铁状. 14-3-3蛋白分子以同源或异源二聚体形式存在, 蛋白单体通过N-端的二聚体接口链接形成“U”型样的蛋白体; 二聚体界面由一个单体的αA与另一个单体的C和D构成, 其中含有疏水性残基和极性残基, 形成高度保守的兼性沟槽, 这一保守区域介导了14-3-3蛋白与靶蛋白的结合. 二聚体形成被认为是14-3-3蛋白获得功能特性的表现[10,11], 如有研究[11]证实, 这些蛋白分子的二聚体或单体均能与Raf-1结合, 然而只有二聚体形式的14-3-3蛋白能够激活Raf-1分子. 因而在某种程度上说, 14-3-3蛋白二聚体的形成是其与靶蛋白结合的必要调控步骤.

14-3-3蛋白可以与诸多蛋白分子结合. 最初, 对14-3-3蛋白的功能研究时, 其被认为是酪氨酸羟化酶及PKC蛋白的特有激活蛋白; 随着研究的进一步推进, 目前发现14-3-3蛋白可以与数百种蛋白结合, 包括各种蛋白激酶、受体、支架蛋白、细胞周期调控蛋白、转录因子和凋亡调控蛋白等, 并通过结合影响这些蛋白的结构、活性等[1,2]. 靶蛋白中是否存在同一序列识别14-3-3蛋白? 在已发现的靶蛋白中大多含有磷酸化丝氨酸/苏氨酸识别序列模体, 正是这些序列模体介导了靶蛋白与14-3-3蛋白的结合; 此外还存在非磷酸化识别序列. 例如, 14-3-3蛋白既可以通过经典的磷酸化丝氨酸/苏氨酸识别序列模体与小分子蛋白Raf结合, 也可以通过Raf蛋白的非磷酸化的Cys-His富含区域(锌指结构)与其结合[12].

14-3-3蛋白本身缺乏蛋白酶活性, 其主要

通过调控靶蛋白来实现生理学功能. 目前研究证实, 14-3-3蛋白可通过数种调控机制来调控靶蛋白: (1)14-3-3蛋白调节靶蛋白激酶活性, 如在Raf蛋白的激活过程中, 14-3-3蛋白与Raf的结合是Raf激活的关键因素[13]; 14-3-3蛋白在激活PKC时, 不同的家族成员表现出不同的调节结果, 14-3-3ζ上调了PKCα、β、γ、ζ、ε的活性, 14-3-3τ抑制PKCμ的活性; (2)14-3-3蛋白与靶蛋白的结合改变靶蛋白与其他结合蛋白相互作用的能力, 如14-3-3ζ与磷酸化的Bad结合, 使Bad停留在细胞质中, 不能进入线粒体与Bcl-2/Bcl-xl结合, 阻断了Bad对Bcl-2的抑制[14,15]_ENREF_22; (3)14-3-3蛋白与某些靶蛋白的结合可以阻断蛋白酶或磷酸酶对靶蛋白的生物学作用. 如14-3-3蛋白与磷酸化后的小分子蛋白结合可使这些小分子蛋白一直处于磷酸化状态, 如Raf、组蛋白、Bad等[16]; (4)14-3-3蛋白可以作为接头蛋白/支架蛋白可协同2个靶蛋白的相互作用, 如14-3-3蛋白介导PKC与Raf相互作用、介导Raf与A20作用[16]; (5)14-3-3蛋白调控靶蛋白的核浆转运和亚细胞定位. 如14-3-3蛋白与Skp-2的结合可促使Skp-2由细胞核向胞浆转运[17]; 14-3-3蛋白与磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)亚基P85结合可上调PI3K在细胞膜上的定位[18]. 在14-3-3蛋白调控靶蛋白的过程中, 并非单一的调控方式参与了靶蛋白的调控, 可能是数种的调控机制参与了其靶蛋白的调控, 如14-3-3蛋白与磷酸化的β-catenin结合后, 促使β-catenin由胞核向胞浆内转运, 并使其稳定表达, 增强其转录活性[19].

1.2 14-3-3蛋白的表达 诸多疾病的发生与异常表达的14-3-3蛋白家族成员密切相关, 因而14-3-3蛋白异常表达的机制一直以来也是研究的热点. 调控14-3-3蛋白的异常表达的机制有编码蛋白的基因水平的变化、转录后调控mRNA的稳定性和蛋白质泛素化. (1)编码蛋白的基因水平的变化, 包括基因沉默和基因扩增. 如, 14-3-3σ是目前公认的肿瘤抑制分子, 14-3-3σ编码基因的甲基化使其基因沉默, 导致了14-3-3σ蛋白在肿瘤细胞中持续低表达, 促进肿瘤细胞的增殖生长[20,21]. 在头颈肿瘤和乳腺癌中, 编码14-3-3ζ的YWHAZ基因片段的扩增主导了14-3-3ζ高表达[22,23]; (2)转录后修饰调控mRNA. 微小RNA(microRNA, miRNA)通过与靶mRNA的3-UTR碱基不完全互补配对的方式来执行对靶mRNA的翻译抑制功能, 也以同样的配对方式使靶基因的mRNA降解[24]; 有研究发现, miRNA参与调控14-3-3的表达. 例如, miR-193b、miR-375和miR-451均发现能与14-3-3ζ mRNA的3-UTR碱基配对, 下调细胞中14-3-3ζ mRNA和蛋白的表达[25-28]. miRNA在调控14-3-3的表达上起着重要作用, 可望通过调控miRNA的方式来调节14-3-3的表达来治疗疾病; (3)蛋白泛素化调控14-3-3表达. 例如, 在乳腺癌细胞中, EFP和COP9(泛素链接酶E3)直接调控14-3-3σ蛋白的稳定性, 促进14-3-3σ蛋白的降解[29,30]. 事实上, 不是单一的调控机制参与了14-3-3表达的调控, 而是多种机制的交叉进行. 例如, 我们的研究团队发现[31,32], 在肝癌组织标本中, 14-3-3ζ mRNA和蛋白水平均呈现高表达, 表明在肝癌细胞中14-3-3基因必然参与了14-3-3蛋白的调控. 在进一步研究中, 我们发现在缺氧环境下肝癌细胞中14-3-3蛋白的泛素化水平下降, 导致了肝癌细胞中14-3-3ζ蛋白的稳定高表达. 由此证明, 在肝癌细胞中编码蛋白的基因水平的变化和蛋白的泛素化均参与了14-3-3蛋白表达的调控.

1.3 14-3-3蛋白的生物学功能 14-3-3蛋白参与调控了诸多细胞生物学功能, 包括周期、凋亡、增殖、转移和代谢等.

1.3.1 14-3-3蛋白调控细胞周期: 14-3-3蛋白家族成员参与调控细胞周期的各个阶段. 细胞周期素、细胞周期依耐性蛋白激酶(cyclin dependent kinase, CDK)等调控着细胞周期时相互转换、启动DNA合成和运行细胞有丝分裂来推进细胞周期. 14-3-3蛋白通过与这些蛋白结合来改变其蛋白激酶活性及亚细胞定位, 进而影响着细胞周期时相转换和细胞有丝分裂. 例如CDC25蛋白是调控细胞由G_2进入M期的关键性分子, 14-3-3蛋白与CDC25结合, 维持CDC25磷酸化激活状态, 促使CDC25由胞浆进入胞核, 进而影响细胞由G期进入M期[33]. 在有丝分裂阶段, 14-3-3蛋白通过与PKCε结合, 保持PKCε的激活状态, 激活的PKCε通过下调中间体RhoA的活性来促进细胞的完全分裂[34]. 此外, 14-3-3蛋白通过调控Cyclin/CDK复合物的活性影响着G_1-S期的时相转换. 由此可见, 14-3-3蛋白在调控细胞周期方面发挥着重要的作用.

相关报道
在所有的14-3-3蛋白家族成员中, 14-3-3ζ是研究频率较高的蛋白分子之一. 研究发现, 在多种不同肿瘤组织中发现14-3-3ζ异常表达, 包括乳腺癌、头颈部肿瘤、肺癌和肝癌等; 异常高表达的14-3-3ζ与这些肿瘤患者的预后密切相关. 在肿瘤的发生、发展过程中, 14-3-3ζ可能参与了细胞的恶性转化、细胞增殖生长、肿瘤细胞转移.

创新盘点
本文着重介绍了14-3-3蛋白的生物学功能及其与肿瘤、神经系统疾病等多种疾病发生发展的关系, 并探讨了该分子作为疾病治疗靶点的可能性.

1.3.2 14-3-3蛋白调控细胞凋亡: 14-3-3蛋白参与细胞凋亡的调控主要通过两个方面来实现; (1)与Bcl-2家族成员相互作用. 蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路磷酸化前凋亡蛋白Bad的丝氨酸位点, 是14-3-3蛋白识别序列. 14-3-3蛋白与磷酸化的Bad直接结合可以促使Bad和Bcl-2/Bcl-xl分离, 从而阻断了Bad对Bcl-2的抑制[14,15]_ENREF_15. 此外, 14-3-3蛋白可与Bcl-2家族成员-凋亡调控蛋白BAX结合. 活化的BAX蛋白进入线粒体, 与BAK蛋白结合, 诱导线粒体膜通透性增加, 促进细胞色素C和SMAC/DIABLO的释放, 激活Caspases通路, 进而启动细胞死亡; 14-3-3蛋白与BAX结合, 可以阻止BAX进入线粒体, 进而终止BAX的凋亡调控效应[35]; (2)调控凋亡相关信号通路或转录因子. 研究表明, 14-3-3蛋白调节MAPK信号通路中某些小分子来调控细胞凋亡. MAPK信号通路上游分子-MAP激酶激酶激酶MAP激酶凋亡信号调节激酶1(apoptosis stimulating kinase 1, ASK1)的激活可促进细胞凋亡. 14-3-3负向调控ASK1的促凋亡效应通过两个途径, (1)是14-3-3与ASK1结合, 抑制ASK1的激酶活性[36]; (2)与MAPK下游分子的负向调控分子结合, 通过影响负向调控分子的活性来中断ASK1的促凋亡效应; 如ASK1可激活MAPK信号通路下游的凋亡调控分子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体, 锌指蛋白A20负向调控TNF受体介导的凋亡, 14-3-3与锌指蛋白A20结合抑制了锌指蛋白A20的蛋白功能, 进而负向调控细胞凋亡[37]. 此外, 14-3-3蛋白可负向调控叉头样转录因子的转录活性, 并使其不能入核, 定位于胞浆中, 进而间接抑制了前凋亡蛋白FAS和BAX的转录, 抑制细胞凋亡[38].

1.3.3 14-3-3蛋白调控细胞增殖: 早在20世纪90年代, 14-3-3蛋白就被发现与数种肿瘤蛋白分子结合, 并认为其在调控细胞增殖方面扮演着重要的角色. 目前研究表明, 14-3-3蛋白主要通过调控受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)/Ras信号通路和Hippo信号通路中关键小分子来调控细胞增殖. (1)14-3-3蛋白与RTK/Ras信号通路[39,40]. 细胞膜上的RTK信号通路启动细胞增殖, 而Raf蛋白是RTK/Ras信号通路中的关键调控分子, 其直接启动ERK级联信号促进细胞增殖. 研究发现每个Raf蛋白家族成员含有至少2个的14-3-3蛋白结合位点, 14-3-3蛋白通过与Raf结合影响Raf蛋白活性, 进而影响着细胞增殖. 有趣的是在Raf激活或失活状态下, 14-3-3对Raf的调控效应是不一致的. 在RTK信号通路尚未激活的细胞中, 14-3-3与失活的Raf蛋白直接结合, 使其定位于细胞质中, 并阻止其激活; 在Raf激活过程中, 14-3-3与Raf的结合可促进Raf蛋白二聚体的形成, 激活其蛋白酶活性. 此外, RTK/Ras信号通路调控分子Akt也受14-3-3蛋白调控. 最初, Akt与14-3-3的关系主要定位在Akt使14-3-3靶蛋白上的14-3-3结合位点磷酸化, 产生可以与14-3-3蛋白结合的磷酸化结合位点. 最近几年的研究发现, Akt亚基上也存在着14-3-3蛋白的结合位点, 如Skp-2、PACS-2和P85等[17,18,41]; (2)14-3-3蛋白与Hippo信号通路. Hippo信号通路是一条细胞抑制生长性信号通路, 在调控细胞增殖方面发挥着重要的作用. 在经典的Hippo信号通路中, 激酶级联反应的发生可使转录共激活因子YAP和TAZ磷酸化, 由此产生14-3-3蛋白的识别序列. 14-3-3蛋白与YAP及TAZ结合, 使其滞留于细胞质内, 不能进入细胞核行使其转录激活功能, 进而抑制细胞的增殖活性[42]. 总之, 14-3-3蛋白在调控细胞增殖方面也扮演着重要的角色.

1.3.4 14-3-3蛋白调控细胞迁移: 迁移能力是转移性能的肿瘤细胞的典型特征, 细胞骨架重塑是肿瘤获得迁移能力的第一步. 研究证实, 14-3-3蛋白在细胞骨架重塑的过程起着调控作用. 例如, 丝切因子Cofilin蛋白与丝状激动蛋白(filamentous actin, F-actin)结合, 直接参与细胞骨架的重塑过程[43]; Cofilin调节蛋白SSH1L使Cofilin蛋白第3号丝氨酸残基S3去磷酸化, 抑制Cofilin蛋白与F-actin的结合, 从而影响细胞骨架重塑[44]. 有研究发现, 14-3-3蛋白可与SSH1L直接结合, 并影响SSH1L对Cofilin蛋白S3位点的去磷酸化作用[45,46], 进而促进Cofilin蛋白与F-actin的结合, 促进细胞骨架的重塑.

上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)被认为在肿瘤细胞转移过程中起着重要作用. EMT的一个重要特征就是E-cadherin及调节细胞黏附能力的某些细胞黏附分子的下调. Snail是负向调控E-cadherin转录主要调控分子[47]. Hou等[48]通过基因测序, 在Snail蛋白序列中预测到可能与14-3-3蛋白结合的磷酸化位点(S11和T177), 进一步研究发现

大部分的14-3-3蛋白成员(γ, ε, η和τ)可与Snail结合, 并且发现T177突变型的Snail蛋白不能与14-3-3蛋白结合, 并发现Snail对E-cadherin的转录抑制作用显著下降, 由此证实了14-3-3蛋白与Snail的结合通过下调了Snail转录调控作用来调节EMT. Hou等[48]还发现14-3-3蛋白可与Snail的转录共抑制因子Ajuba结合, 通过这种分子的结合可抑制Snail对E-cadherin的转录抑制作用. 在乳腺癌细胞中14-3-3蛋白通过与ErbB2结合激活转录抑制因子ZFHX1B, 抑制E-cadherin的转录, 促进细胞EMT来调控肿瘤细胞转移[49]. 总之, 14-3-3蛋白参与细胞EMT的调控, 上调细胞的转移能力.

1.3.5 14-3-3蛋白调控细胞代谢: 目前认为, 在植物中, 14-3-3蛋白的生物学功能主要是调控细胞代谢[50]. 在哺乳动物中, 14-3-3蛋白生物学功能主要集中于细胞周期、凋亡、增殖和转移, 而有关14-3-3蛋白调控细胞代谢的研究较少. 在利用HeLa细胞裂解液开展的一项大规模蛋白亲和实验中, 发现糖酵解、磷酸戊糖途径、脂肪酸代谢、核酸代谢、鸟氨酸代谢及还原代谢途径中某些关键性酶可能与14-3-3蛋白结合[51]. 有趣的是, 在另一项同样的实验研究中, 证实了某些酶与14-3-3蛋白的结合, 这些酶包括丙酮酸脱氢酶PK、ATP合成酶AS, 甘油醛-3-磷酸脱氢酶GAPDH, 脂肪酸合成酶FAS和二磷酸酶PFK-2[52]. Pozuelo Rubio等[53]发现, 14-3-3蛋白与Akt磷酸化的PFK-2结合, 可使PFK-2在糖酵解途径保持激活状态. 此外, 酪氨酸羟化酶TH和色氨酸羟化酶TPH被发现也可与14-3-3蛋白结合[54]. 综合上述发现, 14-3-3蛋白在调节细胞代谢方面也起着重要的作用, 但有关各个代谢通路中14-3-3的调控功能及其机制尚待进一步的研究.

2 14-3-3蛋白与人类疾病

2.1 14-3-3蛋白与肿瘤 14-3-3蛋白通过与靶蛋白结合来调节细胞生命活动. 在这些靶蛋白中, 许多蛋白分子调控着肿瘤细胞的发生、发展. 因而在阐述14-3-3蛋白调控靶蛋白的机制及其生物学功能的过程中, 其与肿瘤的关系也是研究的热点. 近10年的研究结果表明, 14-3-3蛋白家族在肿瘤的发生、发展过程中扮演着十分重要的角色. 根据目前研究结果, 一般将14-3-3蛋白成员可分为促癌蛋白分子(β, γ, ε, ζ, η和τ)和抑癌蛋白分子(σ). 在所有的14-3-3蛋白家族成员中, 14-3-3σ和14-3-3ζ与肿瘤的关系是研究的热点.

2.1.1 14-3-3σ与肿瘤: 研究[55-59]发现, 在乳腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌等不同类型的肿瘤中均存在14-3-3σ启动子CpG甲基化现象, 因而使得14-3-3σ在这些肿瘤均呈现低表达. 14-3-3σ的表达高低与肿瘤患者的临床预后密切相关[60-62]. 例如, 在结肠癌患者中, 14-3-3σ较高表达的患者的5年生存率要明显高于14-3-3σ低表达的患者[60]. 因而, 研究14-3-3σ在肿瘤中的生物学功能及其机制显得十分重要.

14-3-3σ通过调控细胞周期来抑制肿瘤细胞生长[61,63-68]_ENREF_68. 14-3-3σ是P53的下游靶基因, 当DNA受损时, 激活的P53上调14-3-3σ的转录活性使其表达上调, 上调的14-3-3σ调控G_2/M检控, 使细胞停滞于G_2期, 促进细胞DNA的修复[63]. 此外, 活化的14-3-3σ使CDK1/CyclinB1复合物分割于细胞质中, 阻滞细胞进入有丝分裂期, 以维持基因组的稳定[66]. 有趣的是活化的14-3-3σ反馈性调节P53通路, 激活P53转录, 阻断Mdm2介导的p53泛素化和核输出, 使p53在细胞中稳定表达, 进而稳定表达的P53激活其下游基因*p21*, 使细胞周期停滞于G_1/S期; 在乳腺癌细胞中, 14-3-3σ与PKB/Akt结合抑制其蛋白活性, 使细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子P27 Kip1的磷酸化水平下降, 使得细胞停滞于G_1期[68]. 此外, 14-3-3σ在肿瘤侵袭转移方面也发挥着重要的作用[69-71]. 例如, Inglés-Esteve等[71]研究发现, 在乳腺癌中14-3-3σ与核转录因子-κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB)的P65亚基结合, 通过调节P65的核输出来抑制NF-κB的转录活性, 下调乳腺癌细胞的转移能力. 此外, 14-3-3σ还通过抑制MAPK通路中ERK、P38及Akt的活性, 导致了肿瘤细胞对化疗药物的不敏感[72,73].

一直以来, 实验证据都支持14-3-3σ在肿瘤发生、发展过程中扮演着抑癌的角色. 但Boudreau等[74]在最近研究中发现, 14-3-3σ可使细胞中可溶性肌动蛋白/中间丝状体蛋白复合物稳定表达, 进而上调了乳腺癌细胞的转移能力. 因而, 14-3-3σ可能在肿瘤发生、发展过程中扮演了双重的角色, 其具体机制还有待于进一步的研究.

2.1.2 14-3-3ζ与肿瘤: 14-3-3ζ在肿瘤的发生、

应用要点

14-3-3蛋白与众多疾病密切相关, 因此将14-3-3蛋白作为疾病治疗的分子靶点受到了人们的密切关注. 目前主要从抑制14-3-3蛋白的活性(如14-3-3蛋白特异性抑制肽)、调控14-3-3蛋白和靶蛋白的相互作用(如抗癌因子UCN-01等)等角度来开发疾病治疗靶点. 但是这些方法还只是停留在实验阶段, 其在临床上的应用尚需进一步的探索研究.

同行评价
本文是一篇关于14-3-3蛋白与人类疾病的综述. 文字叙述清楚, 文章脉络清晰, 思维缜密, 概括全面, 具有一定的学术价值.

发展过程中扮演着重要的角色[6,75]_ENREF_81. 在多种不同类型肿瘤组织中发现14-3-3ζ异常表达, 并且异常高表达的14-3-3ζ与这些肿瘤患者的预后密切相关. 目前研究表明, 在肿瘤的发生、发展过程中, 14-3-3ζ可能参与了细胞的恶性转化、细胞增殖生长、肿瘤细胞转移. (1)14-3-3ζ可能参与了细胞的恶性转化[76]. 例如, 14-3-3ζ在具有转移潜能的乳腺癌细胞中的表达要显著高于非转移性乳腺癌细胞[77], 并且14-3-3ζ可促使非浸润性导管癌细胞转化为浸润性乳腺癌[49]. 在肿瘤细胞中转染外源性14-3-3ζ质粒后, 其不依赖支持物生长及抗应激性凋亡能力显著增强; 而转染了14-3-3ζ基因干扰质粒的肿瘤细胞, 其不依赖支持物生长及抗应激性凋亡能力明显下降, 并且在裸鼠的体内生长能力也受到明显的抑制[76,78]; (2)14-3-3ζ与肿瘤细胞的增殖生长密切相关. 在乳腺癌细胞中, 14-3-3ζ与PI3K亚基P85结合, 上调PI3K活性及在细胞膜上的定位, 激活PI3K/P-Akt通路, 促进乳腺癌细胞增殖[18]. 在前列腺癌中, 14-3-3ζ与雄激素受体结合, 刺激前列腺癌特异性抗原PAS的转录活性, 进而促进肿瘤细胞的增殖[79]. 在肝癌细胞中, 14-3-3ζ激活JNK和p38/MAPK通路, 促进肝癌细胞的增殖[80]; (3)14-3-3ζ参与肿瘤细胞的转移. Goc等[81]研究发现, 14-3-3ζ可激活重要的细胞骨架重排移行调节分子Rac1-GTPase, 上调了前列腺癌细胞的运动性能及跨内皮迁移的能力; 在肺癌细胞中, 14-3-3ζ可与β-actin结合形成蛋白复合体, 这种蛋白复合体可上调β-actin的转录活性、抑制β-actin的泛素化降解和使β-actin聚集于细胞核中, 进而通过调控EMT来促进肿瘤细胞的转移[82]. 最近, 我国复旦大学樊佳教授课题组发现, 14-3-3ζ与αB-crystallin结合后激活MAPK/ERK通路, 诱导EMT的发生以促进肝癌细胞的转移[83]. 近期, 我们研究发现[31,32], 缺氧诱导14-3-3ζ蛋白表达上调, 14-3-3ζ通过调控HIF-1α的蛋白稳定性及转录活性上调HIF-1α的表达, 激活肝癌细胞EMT进程, 进而促进肝癌细胞向门静脉系统转移形成门静脉癌栓.

总之, 14-3-3在肿瘤的发生、发展过程中起着重要的作用. 但是目前的研究主要集中在14-3-3ζ和14-3-3σ, 有关其他5位家族成员与肿瘤的关系的研究较少, 这5位家族成员在肿瘤发生、发展中的生物学功能及机制尚需进一步探索.

2.2 14-3-3蛋白与神经系统疾病 14-3-3蛋白最先在大脑组织中被发现, 并且在大脑组织中异常高表达, 因而14-3-3蛋白与神经系统疾病的关系引起了人们的极大关注. 一般而言, 14-3-3蛋白常存在于胞浆中, 在血浆、脑脊液等细胞外液中含量甚微, 然而在许多神经系统疾病的脑脊液中却检测到异常表达的14-3-3蛋白. 早在上世纪80年代, 有研究发现散发性克雅氏疾病(阮病毒疾病中最常见的一种临床病理亚型)的脑脊液中含有丰富的14-3-3蛋白; 进一步研究, 证实脑脊液中异常表达的14-3-3蛋白与克雅氏疾病密切相关, 因而脑脊液中14-3-3蛋白的表达量已作为临床克雅氏疾病的一项辅助性诊断指标[84]. 后续研究发现, 不仅仅是克雅氏疾病, 几乎所有的人类朊病毒疾病的脑脊液中均检测到异常表达的14-3-3蛋白[85], 然而14-3-3蛋白在这类疾病发生、发展过程中扮演了什么样的角色尚不清楚, 有待于进一步的研究.

14-3-3蛋白参与调控帕金森氏疾病的发生、发展. *LRRK2*基因的突变是常染色体显性遗传性迟发型帕金森氏疾病的关键因素[86]. 14-3-3蛋白可与LRRK2蛋白结合, 使其在细胞内稳定表达, 进而参与调控帕金森氏疾病的发生、发展. 而帕金森氏疾病中LRRK2基因的突变, 使得LRRK2蛋白上14-3-3蛋白的结合位点去磷酸化, 阻止了这二者之间的结合, 扰乱了14-3-3蛋白对LRRK2的调控[3,4]. 此外, 14-3-3蛋白参与帕金森氏疾病另一关键分子parkin(一种E3泛肽连接酶)的调控, 14-3-3可与parkin结合抑制其泛肽连接酶活性, 进而调控帕金森氏疾病的进展[87]. 14-3-3蛋白还可以与帕金森氏疾病的特征性路易氏小体中的α-SN蛋白结合, 调控α-SN蛋白在细胞内外的转运, 帕金森氏疾病患者的α-SN突变使得其不能与14-3-3蛋白结合, 使α-SN囤积于细胞内, 增加了α-SN对神经元细胞的毒害作用, 促进帕金森氏疾病的进程[88]. 因而, 进一步探索14-3-3蛋白对LRRK2、parkin和α-SN蛋白的调控分子机制有望揭示帕金森氏疾病的发病机制.

研究还发现, 14-3-3蛋白也与阿尔茨海默病密切相关. 神经原纤维缠结结构的形成是阿尔茨海默病一个主要病理特征. 神经原纤维缠结中的微管相关蛋白Tau(调控微管蛋白的稳定性)调控着神经原纤维缠结的形成, 即微管

相关蛋白Tau异常磷酸化, 导致微管的不稳定, 从而形成神经原纤维缠结. 研究[89]发现, 14-3-3蛋白也是神经原纤维缠结形成的一个重要关键蛋白. 在神经原纤维缠结形成过程中, PKA磷酸化Tau蛋白, 产生14-3-3蛋白的结合位点, 14-3-3蛋白与Tau蛋白的结合可以进一步的刺激PKA磷酸化微管蛋白在Tau蛋白结合位点, 进而更加导致了微管蛋白的不稳定性.

此外, 14-3-3蛋白也参与了癫痫的病理损伤过程. 在癫痫发生过程中, 14-3-3的Ser58位点的磷酸化水平上升, 促进14-3-3与PKCδ的结合, 进而促进促凋亡蛋白的释放, 诱导神经细胞的死亡. 因而, 针对14-3-3/PKCδ复合物的治疗策略可望减少癫痫后的神经细胞损伤[90].

2.3 14-3-3蛋白与其他疾病 除了在肿瘤疾病和神经系统疾病扮演着重要角色外, 14-3-3蛋白还与许多其他疾病密切相关. 例如, 14-3-3蛋白通过调控糖原合成酶激酶GSK3β和ASK1信号通路调节糖尿病性心肌病的发生、发展. 此外, 在关节炎、多发性硬化症、子宫内膜异位症、青光眼、磷脂质化病和慢性阻塞性肺疾病等疾病的患者中均发现了14-3-3蛋白的异常表达[5,8,91-95]. 进一步研究14-3-3蛋白在这些疾病中的分子机制将有望更清晰地揭示发病机制.

3 14-3-3蛋白与疾病治疗

14-3-3蛋白与众多疾病密切相关, 因此14-3-3蛋白作为疾病治疗的分子靶点受到了人们的密切关注. 目前, 主要从抑制14-3-3蛋白的活性、调控14-3-3蛋白和靶蛋白的相互作用等角度来开发疾病治疗靶点.

3.1 14-3-3蛋白的特异性抑制肽 Wang等[96]应用噬菌体展示技术筛选出一种14-3-3蛋白肽抑制, 此肽抑制剂由18个氨基酸组成, 命名为R18; Wang等[96]进一步研究发现R18可以抑制所有的14-3-3蛋白家族成员, 其亲和系数非常接近. 研究还证实, R18可以抑制靶蛋白中14-3-3蛋白识别位点的磷酸化, 进而抑制14-3-3蛋白与靶蛋白的结合, 例如R18抑制了14-3-3蛋白与Raf-1、ASK1及Bad的结合[97,98]. 为了进一步提升R18在细胞内的活性, 人们设计了R18的二聚体, 命名为difopein. 研究发现, 在细胞系和动物模型中应用R18或difopein, 干扰了14-3-3蛋白的生物学功能, 干预了疾病的进程. 例如, 在神经胶质瘤细胞中表达difopein, 可诱导细胞的大量死亡和抑制肿瘤细胞在裸鼠体内的生长[99]; 肿瘤细胞中应用R18, 可以增加顺铂的化疗效果等[100]. 除了R18外, 其他已经证实的14-3-3识别位点的肽段也可以设计为14-3-3蛋白的抑制肽, 应用这些肽段干预14-3-3的生物学功能, 干预疾病的进程.

3.2 调节14-3-3蛋白-靶蛋白相互作用的小分子 研究发现, 某些抗癌因子可以通过抑制靶蛋白的磷酸化来阻止14-3-3蛋白与靶蛋白的结合. 例如, 抗癌因子UCN-01可以抑制CHK1、TAK和CHK2等激酶的活性, 进而阻止了这些激酶对细胞周期蛋白CDC25C上14-3-3蛋白结合位点Ser-216的磷酸化, 从而阻止了14-3-3蛋白与CDC25C的结合[101]. Zhao等[102]通过极化荧光晒查技术探索抑制14-3-3蛋白的小分子抑制剂, 发现一种命名为FOBISIN101的小分子, 这种小分子可以抑制14-3-3蛋白与Raf-1和Akt的结合, 中和胞外素酶S ADP-核糖基转移酶的活性. 此外, 研究还发现化疗药物可以稳定14-3-3蛋白与靶蛋白的结合, 如壳梭孢素A和环孢素A[103,104]. 例如, 这2种药物均可以使14-3-3蛋白与H^+ ATPase的结合更为稳定.

理论上, 通过抑制14-3-3蛋白活性, 和抑制其与靶蛋白的结合, 可抑制14-3-3蛋白的生物学功能, 进而调控了细胞的生命活动, 达到治疗疾病的效果. 但是这些方法还只是停留在实验阶段, 其在临床上的应用尚需进一步的探索研究.

此外, 尚有一些研究通过针对14-3-3基因调控的方法来干预疾病. 例如, 14-3-3σ启动子CpG甲基化导致14-3-3σ基因沉默, 促进了肿瘤的发生、发展; 利用甲基转移酶抑制剂5-Aza和组蛋白脱乙酰基酶抑制剂可以逆转超甲基化现象, 体外实验表明利用5-Aza处理肿瘤细胞, 14-3-3σ又重新表达, 并且的表达水平以一种剂量依赖的方式增加[57,105].

4 结论

14-3-3蛋白可与许多蛋白结合, 通过调控靶蛋白的结构、活性等调控细胞生命活动. 14-3-3蛋白与许多疾病的发生、发展密切相关; 从14-3-3蛋白的活性和14-3-3蛋白和靶蛋白相互作用等角度出发, 探索开发出抑制14-3-3蛋白生物学功能的药物, 有望为肿瘤、神经系统疾病等的治疗提供新的治疗策略. 尽管目前对14-3-3蛋白的生物学功能有了较深的认识, 然

而其调控这些细胞生物学功能的分子机制仍不甚清楚; 14-3-3蛋白在许多疾病中都有着异常的表达, 但其在这些疾病中分子机制仍然不甚清楚. 这些问题仍需要进一步的探索研究.

5 参考文献

1 Tzivion G, Gupta VS, Kaplun L, Balan V. 14-3-3 proteins as potential oncogenes. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 203-213 [PMID: 16725345 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.004]

2 Aitken A. 14-3-3 proteins: a historic overview. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 162-172 [PMID: 16678438 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.005]

3 Li X, Wang QJ, Pan N, Lee S, Zhao Y, Chait BT, Yue Z. Phosphorylation-dependent 14-3-3 binding to LRRK2 is impaired by common mutations of familial Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6: e17153 [PMID: 21390248 DOI: 10.1371/journal.pone.0017153]

4 Nichols RJ, Dzamko N, Morrice NA, Campbell DG, Deak M, Ordureau A, Macartney T, Tong Y, Shen J, Prescott AR, Alessi DR. 14-3-3 binding to LRRK2 is disrupted by multiple Parkinson's disease-associated mutations and regulates cytoplasmic localization. *Biochem J* 2010; 430: 393-404 [PMID: 20642453 DOI: 10.1042/BJ20100483]

5 Kilani RT, Maksymowych WP, Aitken A, Boire G, St-Pierre Y, Li Y, Ghahary A. Detection of high levels of 2 specific isoforms of 14-3-3 proteins in synovial fluid from patients with joint inflammation. *J Rheumatol* 2007; 34: 1650-1657 [PMID: 17611984]

6 Neal CL, Yu D. 14-3-3ζ as a prognostic marker and therapeutic target for cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 1343-1354 [PMID: 21058923 DOI: 10.1517/14728222.2010.531011]

7 Lamba S, Ravichandran V, Major EO. Glial cell type-specific subcellular localization of 14-3-3 zeta: an implication for JCV tropism. *Glia* 2009; 57: 971-977 [PMID: 19062179 DOI: 10.1002/glia.20821]

8 Kelly MN, Johnston DA, Peel BA, Morgan TW, Palmer GE, Sturtevant JE. Bmh1p (14-3-3) mediates pathways associated with virulence in Candida albicans. *Microbiology* 2009; 155: 1536-1546 [PMID: 19372164 DOI: 10.1099/mic.0.027532-0]

9 Gardino AK, Smerdon SJ, Yaffe MB. Structural determinants of 14-3-3 binding specificities and regulation of subcellular localization of 14-3-3-ligand complexes: a comparison of the X-ray crystal structures of all human 14-3-3 isoforms. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 173-182 [PMID: 16678437 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.007]

10 Shen YH, Godlewski J, Bronisz A, Zhu J, Comb MJ, Avruch J, Tzivion G. Significance of 14-3-3 self-dimerization for phosphorylation-dependent target binding. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 4721-4733 [PMID: 14551260 DOI: 10.1091/mbc.E02-12-0821]

11 Tzivion G, Luo Z, Avruch J. A dimeric 14-3-3 protein is an essential cofactor for Raf kinase activity. *Nature* 1998; 394: 88-92 [PMID: 9665134 DOI: 10.1038/27938]

12 Halbach T, Scheer N, Werr W. Transcriptional activation by the PHD finger is inhibited through an adjacent leucine zipper that binds 14-3-3 proteins. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 3542-3550 [PMID: 10982874 DOI: 10.1093/nar/28.18.3542]

13 Ritt DA, Monson DM, Specht SI, Morrison DK. Impact of feedback phosphorylation and Raf heterodimerization on normal and mutant B-Raf signaling. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 806-819 [PMID: 19933846 DOI: 10.1128/MCB.00569-09]

14 Datta SR, Katsov A, Hu L, Petros A, Fesik SW, Yaffe MB, Greenberg ME. 14-3-3 proteins and survival kinases cooperate to inactivate BAD by BH3 domain phosphorylation. *Mol Cell* 2000; 6: 41-51 [PMID: 10949026 DOI: 10.1016/S1097-2765(05)00012-2]

15 Patel MP, Masood A, Patel PS, Chanan-Khan AA. Targeting the Bcl-2. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 516-523 [PMID: 19730103 DOI: 10.1097/CCO.0b013e328331a7a4]

16 Tzivion G, Avruch J. 14-3-3 proteins: active cofactors in cellular regulation by serine/threonine phosphorylation. *J Biol Chem* 2002; 277: 3061-3064 [PMID: 11709560 DOI: 10.1074/jbc.R100059200]

17 Lin HK, Wang G, Chen Z, Teruya-Feldstein J, Liu Y, Chan CH, Yang WL, Erdjument-Bromage H, Nakayama KI, Nimer S, Tempst P, Pandolfi PP. Phosphorylation-dependent regulation of cytosolic localization and oncogenic function of Skp2 by Akt/PKB. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 420-432 [PMID: 19270694 DOI: 10.1038/ncb1849]

18 Neal CL, Xu J, Li P, Mori S, Yang J, Neal NN, Zhou X, Wyszomierski SL, Yu D. Overexpression of 14-3-3ζ in cancer cells activates PI3K via binding the p85 regulatory subunit. *Oncogene* 2012; 31: 897-906 [PMID: 21743495 DOI: 10.1038/onc.2011.284]

19 Tian Q, Feetham MC, Tao WA, He XC, Li L, Aebersold R, Hood L. Proteomic analysis identifies that 14-3-3zeta interacts with beta-catenin and facilitates its activation by Akt. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15370-15375 [PMID: 15492215 DOI: 10.1073/pnas.0406499101]

20 Luo J, Feng J, Lu J, Wang Y, Tang X, Xie F, Li W. Aberrant methylation profile of 14-3-3 sigma and its reduced transcription/expression levels in Chinese sporadic female breast carcinogenesis. *Med Oncol* 2010; 27: 791-797 [PMID: 19685192 DOI: 10.1007/s12032-009-9287-8]

21 Zurita M, Lara PC, del Moral R, Torres B, Linares-Fernández JL, Arrabal SR, Martínez-Galán J, Oliver FJ, Ruiz de Almodóvar JM. Hypermethylated 14-3-3-sigma and ESR1 gene promoters in serum as candidate biomarkers for the diagnosis and treatment efficacy of breast cancer metastasis. *BMC Cancer* 2010; 10: 217 [PMID: 20487521 DOI: 10.1186/1471-2407-10-217]

22 Neal CL, Yao J, Yang W, Zhou X, Nguyen NT, Lu J, Danes CG, Guo H, Lan KH, Ensor J, Hittelman W, Hung MC, Yu D. 14-3-3zeta overexpression defines high risk for breast cancer recurrence and promotes cancer cell survival. *Cancer Res* 2009; 69: 3425-3432 [PMID: 19318578 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2765]

23 Lin M, Morrison CD, Jones S, Mohamed N, Bacher J, Plass C. Copy number gain and oncogenic

activity of YWHAZ/14-3-3zeta in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2009; 125: 603-611 [PMID: 19405126 DOI: 10.1002/ijc.24346]
24 Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing. *Cell* 2003; 113: 673-676 [PMID: 12809598 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00428-8]
25 Leivonen SK, Rokka A, Ostling P, Kohonen P, Corthals GL, Kallioniemi O, Perälä M. Identification of miR-193b targets in breast cancer cells and systems biological analysis of their functional impact. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M110.005322 [PMID: 21512034 DOI: 10.1074/mcp.M110.005322]
26 Tsukamoto Y, Nakada C, Noguchi T, Tanigawa M, Nguyen LT, Uchida T, Hijiya N, Matsuura K, Fujioka T, Seto M, Moriyama M. MicroRNA-375 is downregulated in gastric carcinomas and regulates cell survival by targeting PDK1 and 14-3-3zeta. *Cancer Res* 2010; 70: 2339-2349 [PMID: 20215506 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2777]
27 Patrick DM, Zhang CC, Tao Y, Yao H, Qi X, Schwartz RJ, Jun-Shen Huang L, Olson EN. Defective erythroid differentiation in miR-451 mutant mice mediated by 14-3-3zeta. *Genes Dev* 2010; 24: 1614-1619 [PMID: 20679397 DOI: 10.1101/gad.1942810]
28 Yu D, dos Santos CO, Zhao G, Jiang J, Amigo JD, Khandros E, Dore LC, Yao Y, D'Souza J, Zhang Z, Ghaffari S, Choi J, Friend S, Tong W, Orange JS, Paw BH, Weiss MJ. miR-451 protects against erythroid oxidant stress by repressing 14-3-3zeta. *Genes Dev* 2010; 24: 1620-1633 [PMID: 20679398 DOI: 10.1101/gad.1942110]
29 Choi HH, Gully C, Su CH, Velazquez-Torres G, Chou PC, Tseng C, Zhao R, Phan L, Shaiken T, Chen J, Yeung SC, Lee MH. COP9 signalosome subunit 6 stabilizes COP1, which functions as an E3 ubiquitin ligase for 14-3-3σ. *Oncogene* 2011; 30: 4791-4801 [PMID: 21625211 DOI: 10.1038/onc.2011.192]
30 Urano T, Saito T, Tsukui T, Fujita M, Hosoi T, Muramatsu M, Ouchi Y, Inoue S. Efp targets 14-3-3 sigma for proteolysis and promotes breast tumour growth. *Nature* 2002; 417: 871-875 [PMID: 12075357 DOI: 10.1038/nature00826]
31 Tang Y, Lv P, Sun Z, Han L, Luo B, Zhou W. 14-3-3ζ up-regulates hypoxia-inducible factor-1α in hepatocellular carcinoma via activation of PI3K/Akt/NF-κB signal transduction pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 15845-15853 [PMID: 26884855]
32 Tang Y, Liu S, Li N, Guo W, Shi J, Yu H, Zhang L, Wang K, Liu S, Cheng S. 14-3-3ζ promotes hepatocellular carcinoma venous metastasis by modulating hypoxia-inducible factor-1α. *Oncotarget* 2016; 7: 15854-15867 [PMID: 26910835 DOI: 10.18632/oncotarget.7493]
33 Giles N, Forrest A, Gabrielli B. 14-3-3 acts as an intramolecular bridge to regulate cdc25B localization and activity. *J Biol Chem* 2003; 278: 28580-28587 [PMID: 12764136 DOI: 10.1074/jbc.M304027200]
34 Saurin AT, Durgan J, Cameron AJ, Faisal A, Marber MS, Parker PJ. The regulated assembly of a PKCepsilon complex controls the completion of cytokinesis. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 891-901 [PMID: 18604201 DOI: 10.1038/ncb1749]
35 Nomura M, Shimizu S, Sugiyama T, Narita M, Ito T, Matsuda H, Tsujimoto Y. 14-3-3 Interacts directly with and negatively regulates pro-apoptotic Bax. *J Biol Chem* 2003; 278: 2058-2065 [PMID: 12426317 DOI: 10.1074/jbc.M207880200]
36 Zhang L, Chen J, Fu H. Suppression of apoptosis signal-regulating kinase 1-induced cell death by 14-3-3 proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8511-8515 [PMID: 10411906 DOI: 10.1073/pnas.96.15.8511]
37 Vincenz C, Dixit VM. 14-3-3 proteins associate with A20 in an isoform-specific manner and function both as chaperone and adapter molecules. *J Biol Chem* 1996; 271: 20029-20034 [PMID: 8702721 DOI: 10.1074/jbc.271.33.20029]
38 Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS, Anderson MJ, Arden KC, Blenis J, Greenberg ME. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999; 96: 857-868 [PMID: 10102273 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80595-4]
39 Rushworth LK, Hindley AD, O'Neill E, Kolch W. Regulation and role of Raf-1/B-Raf heterodimerization. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 2262-2272 [PMID: 16508002 DOI: 10.1128/MCB.26.6.2262-2272.2006]
40 Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129: 1261-1274 [PMID: 17604717 DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.009]
41 Aslan JE, You H, Williamson DM, Endig J, Youker RT, Thomas L, Shu H, Du Y, Milewski RL, Brush MH, Possemato A, Sprott K, Fu H, Greis KD, Runckel DN, Vogel A, Thomas G. Akt and 14-3-3 control a PACS-2 homeostatic switch that integrates membrane traffic with TRAIL-induced apoptosis. *Mol Cell* 2009; 34: 497-509 [PMID: 19481529 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.04.011]
42 Schlegelmilch K, Mohseni M, Kirak O, Pruszak J, Rodriguez JR, Zhou D, Kreger BT, Vasioukhin V, Avruch J, Brummelkamp TR, Camargo FD. Yap1 acts downstream of α-catenin to control epidermal proliferation. *Cell* 2011; 144: 782-795 [PMID: 21376238 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.031]
43 Andrianantoandro E, Pollard TD. Mechanism of actin filament turnover by severing and nucleation at different concentrations of ADF/cofilin. *Mol Cell* 2006; 24: 13-23 [PMID: 17018289 DOI: 10.1016/j.molcel.2006.08.006]
44 Huang TY, DerMardirossian C, Bokoch GM. Cofilin phosphatases and regulation of actin dynamics. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18: 26-31 [PMID: 16337782 DOI: 10.1016/j.ceb.2005.11.005]
45 Nagata-Ohashi K, Ohta Y, Goto K, Chiba S, Mori R, Nishita M, Ohashi K, Kousaka K, Iwamatsu A, Niwa R, Uemura T, Mizuno K. A pathway of neuregulin-induced activation of cofilin-phosphatase Slingshot and cofilin in lamellipodia. *J Cell Biol* 2004; 165: 465-471 [PMID: 15159416 DOI: 10.1083/jcb.200401136]
46 Eiseler T, Döppler H, Yan IK, Kitatani K, Mizuno K, Storz P. Protein kinase D1 regulates cofilin-mediated F-actin reorganization and cell motility through slingshot. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 545-556 [PMID: 19329994 DOI: 10.1038/ncb1861]

47 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]

48 Hou Z, Peng H, White DE, Wang P, Lieberman PM, Halazonetis T, Rauscher FJ. 14-3-3 binding sites in the snail protein are essential for snail-mediated transcriptional repression and epithelial-mesenchymal differentiation. *Cancer Res* 2010; 70: 4385-4393 [PMID: 20501852 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0070]

49 Lu J, Guo H, Treekitkarnmongkol W, Li P, Zhang J, Shi B, Ling C, Zhou X, Chen T, Chiao PJ, Feng X, Seewaldt VL, Muller WJ, Sahin A, Hung MC, Yu D. 14-3-3zeta Cooperates with ErbB2 to promote ductal carcinoma in situ progression to invasive breast cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Cell* 2009; 16: 195-207 [PMID: 19732720 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.08.010]

50 Huber SC, MacKintosh C, Kaiser WM. Metabolic enzymes as targets for 14-3-3 proteins. *Plant Mol Biol* 2002; 50: 1053-1063 [PMID: 12516872 DOI: 10.1023/A: 1021284002779]

51 Pozuelo Rubio M, Geraghty KM, Wong BH, Wood NT, Campbell DG, Morrice N, Mackintosh C. 14-3-3-affinity purification of over 200 human phosphoproteins reveals new links to regulation of cellular metabolism, proliferation and trafficking. *Biochem J* 2004; 379: 395-408 [PMID: 14744259 DOI: 10.1042/BJ20031797]

52 Meek SE, Lane WS, Piwnica-Worms H. Comprehensive proteomic analysis of interphase and mitotic 14-3-3-binding proteins. *J Biol Chem* 2004; 279: 32046-32054 [PMID: 15161933 DOI: 10.1074/jbc.M403044200]

53 Pozuelo Rubio M, Peggie M, Wong BH, Morrice N, MacKintosh C. 14-3-3s regulate fructose-2,6-bisphosphate levels by binding to PKB-phosphorylated cardiac fructose-2,6-bisphosphate kinase/phosphatase. *EMBO J* 2003; 22: 3514-3523 [PMID: 12853467 DOI: 10.1093/emboj/cdg363]

54 Yamauchi T, Nakata H, Fujisawa H. A new activator protein that activates tryptophan 5-monooxygenase and tyrosine 3-monooxygenase in the presence of Ca2+-, calmodulin-dependent protein kinase. Purification and characterization. *J Biol Chem* 1981; 256: 5404-5409 [PMID: 6113235]

55 Umbricht CB, Evron E, Gabrielson E, Ferguson A, Marks J, Sukumar S. Hypermethylation of 14-3-3 sigma (stratifin) is an early event in breast cancer. *Oncogene* 2001; 20: 3348-3353 [PMID: 11423985 DOI: 10.1038/sj.onc.1204438]

56 Osada H, Tatematsu Y, Yatabe Y, Nakagawa T, Konishi H, Harano T, Tezel E, Takada M, Takahashi T. Frequent and histological type-specific inactivation of 14-3-3sigma in human lung cancers. *Oncogene* 2002; 21: 2418-2424 [PMID: 11948426 DOI: 10.1038/sj.onc.1205303]

57 Iwata N, Yamamoto H, Sasaki S, Itoh F, Suzuki H, Kikuchi T, Kaneto H, Iku S, Ozeki I, Karino Y, Satoh T, Toyota J, Satoh M, Endo T, Imai K. Frequent hypermethylation of CpG islands and loss of expression of the 14-3-3 sigma gene in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2000; 19: 5298-5302 [PMID: 11077447 DOI: 10.1038/sj.onc.1203898]

58 Mhawech P, Benz A, Cerato C, Greloz V, Assaly M, Desmond JC, Koeffler HP, Lodygin D, Hermeking H, Herrmann F, Schwaller J. Downregulation of 14-3-3sigma in ovary, prostate and endometrial carcinomas is associated with CpG island methylation. *Mod Pathol* 2005; 18: 340-348 [PMID: 15257317 DOI: 10.1038/modpathol.3800240]

59 Sato N, Maitra A, Fukushima N, van Heek NT, Matsubayashi H, Iacobuzio-Donahue CA, Rosty C, Goggins M. Frequent hypomethylation of multiple genes overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 4158-4166 [PMID: 12874021]

60 Perathoner A, Pirkebner D, Brandacher G, Spizzo G, Stadlmann S, Obrist P, Margreiter R, Amberger A. 14-3-3sigma expression is an independent prognostic parameter for poor survival in colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3274-3279 [PMID: 15867223 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2207]

61 Kuroda Y, Aishima S, Taketomi A, Nishihara Y, Iguchi T, Taguchi K, Maehara Y, Tsuneyoshi M. 14-3-3sigma negatively regulates the cell cycle, and its down-regulation is associated with poor outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2007; 38: 1014-1022 [PMID: 17391729 DOI: 10.1016/j.humpath.2006.12.014]

62 Nakamura Y, Oshima K, Naoi Y, Nakayama T, Kim SJ, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N, Tamaki Y, Noguchi S. 14-3-3σ expression is associated with poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in human breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 229-236 [PMID: 22315133 DOI: 10.1007/s10549-012-1976-x]

63 Hermeking H, Lengauer C, Polyak K, He TC, Zhang L, Thiagalingam S, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3sigma is a p53-regulated inhibitor of G2/M progression. *Mol Cell* 1997; 1: 3-11 [PMID: 9659898 DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80002-7]

64 Laronga C, Yang HY, Neal C, Lee MH. Association of the cyclin-dependent kinases and 14-3-3 sigma negatively regulates cell cycle progression. *J Biol Chem* 2000; 275: 23106-23112 [PMID: 10767298 DOI: 10.1074/jbc.M905616199]

65 Chan TA, Hermeking H, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3Sigma is required to prevent mitotic catastrophe after DNA damage. *Nature* 1999; 401: 616-620 [PMID: 10524633 DOI: 10.1038/4418]

66 Wilker EW, van Vugt MA, Artim SA, Huang PH, Petersen CP, Reinhardt HC, Feng Y, Sharp PA, Sonenberg N, White FM, Yaffe MB. 14-3-3sigma controls mitotic translation to facilitate cytokinesis. *Nature* 2007; 446: 329-332 [PMID: 17361185 DOI: 10.1038/nature05584]

67 Yang H, Zhang Y, Zhao R, Wen YY, Fournier K, Wu HB, Yang HY, Diaz J, Laronga C, Lee MH. Negative cell cycle regulator 14-3-3sigma stabilizes p27 Kip1 by inhibiting the activity of PKB/Akt. *Oncogene* 2006; 25: 4585-4594 [PMID: 16532026 DOI: 10.1038/sj.onc.1209481]

68 Yang HY, Wen YY, Chen CH, Lozano G, Lee MH. 14-3-3 sigma positively regulates p53 and suppresses tumor growth. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7096-7107 [PMID: 14517281 DOI: 10.1128/MCB.23

.20.7096-7107.2003]
69 Dillon RL, Brown ST, Ling C, Shioda T, Muller WJ. An EGR2/CITED1 transcription factor complex and the 14-3-3sigma tumor suppressor are involved in regulating ErbB2 expression in a transgenic-mouse model of human breast cancer. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 8648-8657 [PMID: 17938205 DOI: 10.1128/MCB.00866-07]
70 Neupane D, Korc M. 14-3-3sigma Modulates pancreatic cancer cell survival and invasiveness. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7614-7623 [PMID: 19047086 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1366]
71 Inglés-Esteve J, Morales M, Dalmases A, Garcia-Carbonell R, Jené-Sanz A, López-Bigas N, Iglesias M, Ruiz-Herguido C, Rovira A, Rojo F, Albanell J, Gomis RR, Bigas A, Espinosa L. Inhibition of specific NF-κB activity contributes to the tumor suppressor function of 14-3-3σ in breast cancer. *PLoS One* 2012; 7: e38347 [PMID: 22675457 DOI: 10.1371/journal.pone.0038347]
72 Zheng G, Xiong Y, Yi S, Zhang W, Peng B, Zhang Q, He Z. 14-3-3σ regulation by p53 mediates a chemotherapy response to 5-fluorouracil in MCF-7 breast cancer cells via Akt inactivation. *FEBS Lett* 2012; 586: 163-168 [PMID: 22192357 DOI: 10.1016/j.febslet.2011.11.034]
73 Kim IK, Park SM, Cho HJ, Baek KE, Nam IK, Park SH, Ryu KJ, Ryu J, Choi J, Hong SC, Kim JW, Lee CW, Kang SS, Yoo J. 14-3-3σ attenuates RhoGDI2-induced cisplatin resistance through activation of Erk and p38 in gastric cancer cells. *Oncotarget* 2013; 4: 2045-2056 [PMID: 24185104 DOI: 10.18632/oncotarget.1334]
74 Boudreau A, Tanner K, Wang D, Geyer FC, Reis-Filho JS, Bissell MJ. 14-3-3σ stabilizes a complex of soluble actin and intermediate filament to enable breast tumor invasion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: E3937-E3944 [PMID: 24067649 DOI: 10.1073/pnas.1315022110]
75 Hermeking H. The 14-3-3 cancer connection. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 931-943 [PMID: 14737123 DOI: 10.1038/nrc1230]
76 Niemantsverdriet M, Wagner K, Visser M, Backendorf C. Cellular functions of 14-3-3 zeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character. *Oncogene* 2008; 27: 1315-1319 [PMID: 17704798 DOI: 10.1038/sj.onc.1210742]
77 Zang L, Palmer Toy D, Hancock WS, Sgroi DC, Karger BL. Proteomic analysis of ductal carcinoma of the breast using laser capture microdissection, LC-MS, and 16O/18O isotopic labeling. *J Proteome Res* 2004; 3: 604-612 [PMID: 15253443 DOI: 10.1021/pr034131l]
78 Li Z, Zhao J, Du Y, Park HR, Sun SY, Bernal-Mizrachi L, Aitken A, Khuri FR, Fu H. Down-regulation of 14-3-3zeta suppresses anchorage-independent growth of lung cancer cells through anoikis activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 162-167 [PMID: 18162532 DOI: 10.1073/pnas.0710905105]
79 Murata T, Takayama K, Urano T, Fujimura T, Ashikari D, Obinata D, Horie-Inoue K, Takahashi S, Ouchi Y, Homma Y, Inoue S. 14-3-3ζ, a novel androgen-responsive gene, is upregulated in prostate cancer and promotes prostate cancer cell proliferation and survival. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5617-5627 [PMID: 22904106 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0281]
80 Choi JE, Hur W, Jung CK, Piao LS, Lyoo K, Hong SW, Kim SW, Yoon HY, Yoon SK. Silencing of 14-3-3ζ over-expression in hepatocellular carcinoma inhibits tumor growth and enhances chemosensitivity to cis-diammined dichloridoplatium. *Cancer Lett* 2011; 303: 99-107 [PMID: 21334806 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.01.015]
81 Goc A, Abdalla M, Al-Azayzih A, Somanath PR. Rac1 activation driven by 14-3-3ζ dimerization promotes prostate cancer cell-matrix interactions, motility and transendothelial migration. *PLoS One* 2012; 7: e40594 [PMID: 22808202 DOI: 10.1371/journal.pone.0040594]
82 Chen CH, Chuang SM, Yang MF, Liao JW, Yu SL, Chen JJ. A novel function of YWHAZ/β-catenin axis in promoting epithelial-mesenchymal transition and lung cancer metastasis. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 1319-1331 [PMID: 22912335 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0189]
83 Huang XY, Ke AW, Shi GM, Zhang X, Zhang C, Shi YH, Wang XY, Ding ZB, Xiao YS, Yan J, Qiu SJ, Fan J, Zhou J. αB-crystallin complexes with 14-3-3ζ to induce epithelial-mesenchymal transition and resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 2235-2247 [PMID: 23316005 DOI: 10.1002/hep.26255]
84 Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, Andrews M, Everington D, Will RG, Knight RS, Green AJ. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1243-1248 [PMID: 20855493 DOI: 10.1136/jnnp.2009.197962]
85 Larska M, Polak MP, Zmudzinski JF, Torres JM. Comparison of mRNA expression levels of selected genes in the brain stem of cattle naturally infected with classical and atypical BSE. *Brain Res* 2010; 1351: 13-22 [PMID: 20654596 DOI: 10.1016/j.brainres.2010.07.035]
86 Cho JW, Kim SY, Park SS, Jeon BS. The G2019S LRRK2 Mutation is Rare in Korean Patients with Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *J Clin Neurol* 2009; 5: 29-32 [PMID: 19513331 DOI: 10.3988/jcn.2009.5.1.29]
87 Sato S, Chiba T, Sakata E, Kato K, Mizuno Y, Hattori N, Tanaka K. 14-3-3eta is a novel regulator of parkin ubiquitin ligase. *EMBO J* 2006; 25: 211-221 [PMID: 16096643 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600774]
88 Yacoubian TA, Slone SR, Harrington AJ, Hamamichi S, Schieltz JM, Caldwell KA, Caldwell GA, Standaert DG. Differential neuroprotective effects of 14-3-3 proteins in models of Parkinson's disease. *Cell Death Dis* 2010; 1: e2 [PMID: 21152247 DOI: 10.1038/cddis.2009.4]
89 Sadik G, Tanaka T, Kato K, Yamamori H, Nessa BN, Morihara T, Takeda M. Phosphorylation of tau at Ser214 mediates its interaction with 14-3-3 protein: implications for the mechanism of tau aggregation. *J Neurochem* 2009; 108: 33-43 [PMID: 19014373 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05716.x]
90 Kim YS, Choi MY, Kim YH, Jeon BT, Lee DH, Roh GS, Kang SS, Kim HJ, Cho GJ, Choi WS.

Protein kinase Cdelta is associated with 14-3-3 phosphorylation in seizure-induced neuronal death. *Epilepsy Res* 2010; 92: 30-40 [PMID: 20813501 DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2010.08.004]
91 Fiorini M, Zanusso G, Benedetti MD, Righetti PG, Monaco S. Cerebrospinal fluid biomarkers in clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Proteomics Clin Appl* 2007; 1: 963-971 [PMID: 21136750 DOI: 10.1002/prca.200700091]
92 Ametzazurra A, Matorras R, García-Velasco JA, Prieto B, Simón L, Martínez A, Nagore D. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 954-965 [PMID: 19095664 DOI: 10.1093/humrep/den450]
93 Wang DY, Ray A, Rodgers K, Ergorul C, Hyman BT, Huang W, Grosskreutz CL. Global gene expression changes in rat retinal ganglion cells in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4084-4095 [PMID: 20335623 DOI: 10.1167/iovs.09-4864]
94 Hutchinson TH, Mahshid Y, Jönsson R, Björklund C, Kenne K. Proteomic analysis of phospholipidosis in citalopram treated U937 cells--support for the cholesterol biosynthesis hypothesis. *Toxicol In Vitro* 2008; 22: 1198-1204 [PMID: 18499393 DOI: 10.1016/j.tiv.2008.03.016]
95 Favier FB, Costes F, Defour A, Bonnefoy R, Lefai E, Baugé S, Peinnequin A, Benoit H, Freyssenet D. Downregulation of Akt/mammalian target of rapamycin pathway in skeletal muscle is associated with increased REDD1 expression in response to chronic hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R1659-R1666 [PMID: 20237300 DOI: 10.1152/ajpregu.00550.2009]
96 Wang B, Yang H, Liu YC, Jelinek T, Zhang L, Ruoslahti E, Fu H. Isolation of high-affinity peptide antagonists of 14-3-3 proteins by phage display. *Biochemistry* 1999; 38: 12499-12504 [PMID: 10493820 DOI: 10.1021/bi991353h]
97 Obsil T, Ghirlando R, Klein DC, Ganguly S, Dyda F. Crystal structure of the 14-3-3zeta: serotonin N-acetyltransferase complex. a role for scaffolding in enzyme regulation. *Cell* 2001; 105: 257-267 [PMID: 11336675 DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00316-6]
98 Yang H, Masters SC, Wang H, Fu H. The proapoptotic protein Bad binds the amphipathic groove of 14-3-3zeta. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1547: 313-319 [PMID: 11410287 DOI: 10.1016/S0167-4838(01)00202-3]
99 Cao W, Yang X, Zhou J, Teng Z, Cao L, Zhang X, Fei Z. Targeting 14-3-3 protein, difopein induces apoptosis of human glioma cells and suppresses tumor growth in mice. *Apoptosis* 2010; 15: 230-241 [PMID: 20033782 DOI: 10.1007/s10495-009-0437-4]
100 Masters SC, Fu H. 14-3-3 proteins mediate an essential anti-apoptotic signal. *J Biol Chem* 2001; 276: 45193-45200 [PMID: 11577088 DOI: 10.1074/jbc.M105971200]
101 Graves PR, Yu L, Schwarz JK, Gales J, Sausville EA, O'Connor PM, Piwnica-Worms H. The Chk1 protein kinase and the Cdc25C regulatory pathways are targets of the anticancer agent UCN-01. *J Biol Chem* 2000; 275: 5600-5605 [PMID: 10681541 DOI: 10.1074/jbc.275.8.5600]
102 Zhao J, Du Y, Horton JR, Upadhyay AK, Lou B, Bai Y, Zhang X, Du L, Li M, Wang B, Zhang L, Barbieri JT, Khuri FR, Cheng X, Fu H. Discovery and structural characterization of a small molecule 14-3-3 protein-protein interaction inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16212-16216 [PMID: 21908710 DOI: 10.1073/pnas.1100012108]
103 Oecking C, Eckerskorn C, Weiler EW. The fusicoccin receptor of plants is a member of the 14-3-3 superfamily of eukaryotic regulatory proteins. *FEBS Lett* 1994; 352: 163-166 [PMID: 7925968 DOI: 10.1016/0014-5793(94)00949-X]
104 Ottmann C, Weyand M, Sassa T, Inoue T, Kato N, Wittinghofer A, Oecking C. A structural rationale for selective stabilization of anti-tumor interactions of 14-3-3 proteins by cotylenin A. *J Mol Biol* 2009; 386: 913-919 [PMID: 19244612 DOI: 10.1016/j.jmb.2009.01.005]
105 Ferguson AT, Evron E, Umbricht CB, Pandita TK, Chan TA, Hermeking H, Marks JR, Lambers AR, Futreal PA, Stampfer MR, Sukumar S. High frequency of hypermethylation at the 14-3-3 sigma locus leads to gene silencing in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6049-6054 [PMID: 10811911 DOI: 10.1073/pnas.100566997]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 521-525

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.521

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

胃复春联合四联疗法治疗*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎临床疗效观察

何孝明, 黄 宣

何孝明, 浙江中医药大学 杭州市下城区中西医结合医院 浙江省杭州市 310000

黄宣, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310000

何孝明, 在职硕士, 主治医师, 主要从事内科临床工作.

基金项目: 浙江省中医药科学研究基金资助项目, Nos. 2016ZA089, 2014ZB041.

作者贡献分布: 何孝明与黄宣对本文所作贡献均等; 课题设计和研究过程由何孝明与黄宣完成; 研究所用新试剂及分析工具由黄宣提供; 数据分析由何孝明完成; 本论文写作由何孝明完成; 黄宣审校.

通讯作者: 黄宣, 主任医师, 310000, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科.
huangxuan1976@163.com
电话: 0571-86620285

收稿日期: 2016-12-12
修回日期: 2017-01-04
接受日期: 2017-01-11
在线出版日期: 2017-02-28

Clinical efficacy of Weifuchun combined with quadruple therapy in treatment of chronic non-atrophic gastritis

Xiao-Ming He, Xuan Huang

Xiao-Ming He, Zhejiang Chinese Medical University; Hospital of integrated traditional Chinese and Western Medicine in Xiacheng District of Hangzhou City, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Xuan Huang, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: Project of Traditional Chinese Medicine Scientific Research Foundation of Zhejiang Province, Nos. 2016ZA089 and 2014ZB041.

Correspondence to: Xuan Huang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. huangxuan1976@163.com

Received: 2016-12-12
Revised: 2017-01-04
Accepted: 2017-01-11
Published online: 2017-02-28

Abstract

AIM

To observe the curative effect of Weifuchun combined with quadruple therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-related chronic non-atrophic gastritis.

METHODS

A total of 196 chronic non-atrophic gastritis patients who tested positive for *H. pylori* were randomly divided into either a control group (n = 97; quadruple therapy alone) or a treatment group (n = 99; Weifuchun combined with quadruple therapy). The *H. pylori* eradication rates, gastroscopic and clinical curative effects were compared between the two groups.

RESULTS

The *H. pylori* eradication rate, gastroscopic and symptom total effective rates in the treatment group were 92.9%, 91.9% and 93.9%, respectively, which were significantly higher than those in the control group (83.5%, 84.5% and 85.6%, respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION

The curative effect of Weifuchun combined with quadruple therapy is superior to quadruple

背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)可导致胃黏膜的慢性炎症, 可造成胃黏膜萎缩、肠化, 最终可发展为胃癌. 随着抗生素的广泛使用导致*H. pylori*耐药性增加, *H. pylori*根除率下降, 如何提高*H. pylori*的根除率, 降低耐药性对降低胃癌的发病率有重要的意义.

同行评议者

杜奕奇, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院; 关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科; 袁红霞, 研究员, 天津中医药大学; 朱元民, 主任医师, 北京大学人民医院消化内科

■研发前沿
随着抗生素的广泛使用以及*H. pylori*的细菌学变迁导致*H. pylori*对多种抗生素的耐药率增加, 寻找新的有效的根除*H. pylori*治疗方案有着重要的意义. 中医药在治疗*H. pylori*相关性胃炎有良好的疗效和独特的优势, 并展现出广阔的发展前景.

therapy in the treatment of *H. pylori* related chronic non-atrophic gastritis, and it can effectively improve *H. pylori* eradication rate.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Weifuchun; Quadruple therapy; *Helicobacter pylori*; Chronic non-atrophic gastritis

He XM, Huang X. Clinical efficacy of Weifuchun combined with quadruple therapy in treatment of chronic non-atrophic gastritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 521-525 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/521.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.521

摘要

目的

观察胃复春联合四联疗法对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)相关性慢性非萎缩性胃炎的治疗效果.

目的

选取196例*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎患者, 随机分为治疗组(胃复春联合四联疗法)99例和对照组(四联疗法)97例, 比较2组患者治疗后的临床症状和胃镜改善情况以及*H. pylori*根除率.

结果

治疗组患者症状总有效率、胃镜总有效率和*H. pylori*根除率均高于对照组(93.9% *vs* 85.6%, 91.9% *vs* 84.5%, 92.9% *vs* 83.5%), 疗效明显优于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论

胃复春联合四联疗法治疗*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎疗效优于单纯四联疗法, 可提高*H. pylori*根除率, 值得在临床推广使用.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃复春; 四联疗法; 幽门螺杆菌; 慢性非萎缩性胃炎

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)相关性慢性非萎缩性胃炎是消化系统常见的疾病, 胃复春联合四联疗法症状总有效率、胃镜有效率及*H. pylori*根除率均明显高于单纯四联疗法, 值得推广.

■相关报道
中西医结合治疗*H. pylori*相关性胃炎的报道相对较多, 对临床中中西医结合治疗*H. pylori*相关性胃炎具有较好的指导作用. 本次研究观察胃复春联合四联疗法治疗*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎的临床疗效, 为中西医结合治疗*H. pylori*相关性胃炎提供更多的治疗思路.

何孝明, 黄宣. 胃复春联合四联疗法治疗*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎临床疗效观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 521-525 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/521.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.521

0 引言

慢性非萎缩性胃炎是消化系统常见的疾病, 内镜下可见黏膜红斑、黏膜出血点或斑块、黏膜粗糙伴或不伴水肿、充血渗出等基本表现[1]. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染为其重要的致病因素, 且与消化性溃疡、胃癌、胃淋巴瘤等疾病的发生密切相关. 随着抗生素的广泛使用以及*H. pylori*的细菌学变迁导致*H. pylori*对多种抗生素的耐药率增加, 近年来共识所推荐的铋剂、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)加2种抗生素组成的四联方案根除率也有所下降, 其不良反应较大、复发率高等问题亦日益突出, 寻找新的有效的根除*H. pylori*的治疗方案成为了临床的热点和难点. 大量实验药理研究及临床疗效观察证实, 中医药治疗*H. pylori*感染慢性胃炎有良好疗效和独特的优势, 并展现出广阔的发展前景[2]. 本研究旨在观察胃复春联合四联疗法治疗*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎的临床疗效, 为中西医结合治疗*H. pylori*相关性胃炎提供更多的治疗思路.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料: 选取2015-01/2016-09就诊于浙江中医药大学附属第一医院消化内科确诊的*H. pylori*感染的慢性非萎缩性胃炎患者196例为研究对象, 随机分为治疗组(n = 99)与对照组(n = 97), 其中治疗组男51例, 女48例, 年龄18-63岁, 平均年龄为41.19岁±11.64岁, 对照组男52例, 女45例, 年龄18-65岁, 平均年龄为41.73岁±11.48岁, 2组患者在性别、年龄、病程及中医症状积分等方面差异均无统计学意义(P>0.05). 埃索美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司生产, 批准文号: H20046379); 阿莫西林胶囊(澳美制药厂生产, 批准文号: HC20130016); 克拉霉素片(上海雅培制药有限公司, 批准文号: H20033044); 胶体果胶铋胶囊(山西安特生物制药股份有限公司, 批准文号: H20058476); 胃复春片(杭州胡庆余堂药业有限公司生产, 批准文号: Z20040003).

1.1.2 诊断标准: 西医诊断标准: 参照《中国慢性胃炎共识意见》[1]相关标准, *H. pylori*感染诊断标准参照《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》[3]相关标准. 中医诊断标准: 参照《慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见(2009, 深圳)》[4]相关标准, 且排除其他疾病的影响.

1.1.3 入选标准: (1)符合慢性非萎缩性胃炎、*H. pylori*感染及中医诊断标准; (2) 患者知情同意, 并签署知情同意书; (3) 能配合诊断治疗, 依从性好.

1.1.4 排除标准: (1)不符合上述诊断者; (2)合并有其他系统的严重疾病或有慢性心肝肾功能不全者; (3)患者语言不利, 精神有问题者; (4)妊娠期及哺乳期女性; (5)对相关药物过敏及不愿意参加本研究试验者; (6)疗程结束后1 mo内使用任何一种抗生素和PPI药物者.

1.2 方法 对照组: 四联疗法: 埃索美拉唑镁肠溶片20 mg/次, 2次/d, 饭前30 min服用; 阿莫西林胶囊1 g/次, 2次/d, 饭后30 min服用; 克拉霉素片0.5 g/次, 2次/d, 饭后30 min服用; 胶体果胶铋胶囊200 mg/次, 2次/d, 饭前30 min服用; 治疗组: 在对照组基础上加用胃复春片4片/次, 3次/d, 饭前30 min口服. 2组疗程均为2 wk.

1.3 观察指标

1.3.1 主症积分观察: 治疗前后观察主要症状包括胃脘胀痛、喜暖喜按、纳呆少食、大便或稀溏或干结、舌苔厚腻, 按无、轻、中、重度评分为0、1、2、3分.

1.3.2 胃镜及病检: 根据病情变化和需要, 于治疗前后由内镜医师取材2-5块, 并注明取材位置, 活检组织取出后尽快固定, 包埋应注意方向性, 标本面积要足够, 达到肌层.

1.3.3 *H. pylori*检查: 患者治疗前及治疗结束1 mo后进行^{13}C尿素呼气试验.

1.3.4 安全性检查: 患者治疗前后查肝肾功能以及血、尿、粪常规, 心电图及生命体征等变化, 进行安全性评价.

1.4 疗效标准

1.4.1 临床疗效标准: 参照《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011年天津)》[5]疗效判定标准, 临床治愈: (1) 临床主要症状消失, 次要症状基本消失或消失; (2) 胃镜复查活动性炎症消失, 慢性炎症好转达轻度. 显效: (1) 临床主要症状消失, 次要症状基本消失; (2)胃镜复查黏膜急性炎症基本消失, 慢性炎症好转. 有效: (1) 主要症状减轻; (2) 胃镜复查黏膜病变范围缩小1/2以上, 炎症有所减轻. 无效: 症状、内镜均无好转. 总有效率 = (临床治愈+显效+有效)/总例数×100%.

1.4.2 *H. pylori*疗效标准: 治疗结束1 mo后进行复查, ^{13}C尿素呼气试验阴性者判定为*H. pylori*根除. *H. pylori*根除率 = 根除例数/总例数×100%.

统计学处理 采用SPSS18.0软件进行统计学处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验; 计数资料采用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗组患者99例, 临床治愈42例、显效41例、有效10例、无效6例; 对照组患者97例, 临床治愈29例, 显效33例, 有效21例, 无效14例. 治疗组患者总有效率明显高于对照组(93.9% *vs* 85.6%), 差异具有统计学意义(P<0.05).

2.2 2组患者胃镜及病理疗效比较 治疗组患者99例, 痊愈41例、显效41例、有效9例、无效8例; 对照组患者97例, 痊愈29例, 显效31例, 有效22例, 无效15例. 治疗组患者胃镜及病理检查总有效率明显高于对照组(91.9% *vs* 84.5%), 差异具有统计学意义(P<0.05).

2.3 2组患者*H. pylori*疗效比较 治疗组患者99例, *H. pylori*根除92例, 未根除7例; 对照组患者97例, *H. pylori*根除81例, 未根除16例. 治疗组患者*H. pylori*根除率明显高于对照组(92.9% *vs* 83.5%), 差异具有统计学意义(P<0.05).

2.4 2组患者症状积分疗效比较 2组患者症状积分与治疗前相比均有所下降, 且治疗组患者症状积分低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.5 依从性及不良反应 所有患者依从性良好, 整个观察过程中2组均未见剔除、脱落病例. 治疗组出现不良反应9例, 对照组出现不良反应11例, 主要表现为上腹部不适、恶心、便秘、口苦等胃肠道反应及头晕, 但反应轻微未影响疗程, 疗程结束后症状自行缓解.

3 讨论

根据胃癌病变Correa级联反应学说, 肠型胃癌的发展一般遵循从正常胃黏膜→慢性非萎缩性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→不

创新盘点

已有胃复春联合三联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎的临床研究, 但尚无胃复春联合Maastricht Ⅳ及我国最新共识所推荐的根除率较高的铋剂四联方案的相关报道, 本次研究证明胃复春联合四联疗法治疗*H. pylori*相关性非萎缩性胃炎的疗效优于单纯四联疗法.

应用要点

*H. pylori*与胃癌关系明确, 根除*H. pylori*能降低胃癌的发病率. 本次研究证明, 胃复春联合四联疗法能明显提高*H. pylori*的根除率, 可有效改善*H. pylori*相关性非萎缩性胃炎的临床症状、病程及预后.

名词解释
Correa级联反应: 是目前广泛被接受的胃癌发病模式, 认为胃癌是正常胃黏膜被*H. pylori*感染所诱发的一系列病理过程, 即从正常胃黏膜通过微小黏膜改变、胃炎、萎缩性胃炎和肠上皮化生, 发展为非典型增生的过程.

表 1 两组患者症状积分疗效比较 (mean±SD)

分组	*n*	症状积分	
		治疗前	治疗后
治疗组	99	15.73±2.75	6.59±1.37[ac]
对照组	97	15.86±2.69	8.26±1.97[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组.

典型增生→胃癌的顺序演变[6]. *H. pylori*与胃癌关系明确, 根除*H. pylori*能降低胃癌的发病率, 但在胃黏膜发生萎缩或者肠化后再进行幽门螺杆菌根除, 不能降低胃癌的发病率, 所以应该在感染早期进行根除. 三联或四联疗法可有效根除*H. pylori*, 但近年来随着*H. pylori*耐药性增加, *H. pylori*根除率逐年下降, 如何提高*H. pylori*根除率, 降低耐药性是我们面临的重要问题, 而中医药在提高*H. pylori*根除率, 降低耐药性方面有明显的优势, 如黄连、大黄在纸片法抑菌实验及试管法抑菌实验中有明显的抑菌作用, 其抑菌作用超过黄连素、痢特灵及庆大霉素[7]; 荆花胃康胶丸联合三联疗法与含铋四联疗法*H. pylori*根除率相近, 但改善症状效果更明显[8]. 郭慧娟[9]在胃复春联合三联疗法治疗*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎的临床研究结果中表明, 其*H. pylori*根除率、中医证候疗效及临床综合疗效方面均高于三联疗法, 但尚无胃复春联合Maastricht Ⅳ[10]及我国第四次全国*H. pylori*感染处理共识[3]所推荐的根除率较高的铋剂四联方案的相关报道. 本次研究结果中我们发现, 胃复春片联合铋剂四联疗法患者症状总有效率、胃镜总有效率和*H. pylori*根除率均高于铋剂四联疗法患者组(93.9% *vs* 85.6%, 91.9% *vs* 84.5%, 92.9% *vs* 83.5%), 可见, 胃复春联合四联疗法能明显提高*H. pylori*根除率, 降低耐药性, 提高*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎治愈率和有效率.

*H. pylori*能在胃内穿过黏液层移向胃黏膜, 并在胃黏膜表面定植, 通过产生多种毒素和酶引起细胞损害和炎症反应, 其菌体胞壁还可作为抗原诱导免疫反应, 这些因素的长期存在导致胃黏膜的慢性炎症, 可造成胃黏膜的萎缩、肠化和上皮不典型增生, 最终可恶化成胃癌[11]. 胃复春片具有一定的体外抑制*H. pylori*的作用[12], 其在体内也有一定的抗*H. pylori*作用, 我们前期研究结果中发现, 胃复春在体内有明显抑杀*H. pylori*的作用, 其机制可能通过抑制p65进入胞核, 抑制*H. pylori*所刺激的IkBα的降解来有效平衡*H. pylori*诱导人GES-1细胞的促炎性因子与抑炎因子表达发挥作用[13]. 胃复春片还可通过调整生长抑素D细胞治疗慢性胃病[14], 通过降低iNOS、COX-2表达来逆转胃黏膜不典型增生的进一步发展[15].

慢性非萎缩性胃炎属于中医学“胃痞”、“胃痛”的范畴[4], 病位主要在胃、脾、肝; 病性上以虚实夹杂、寒热错杂为主, 气滞与湿热是其重要病理因素[16], 治疗上以健脾益气、理气活血、清热除湿、养阴益胃为基本方法. 胃复春片具有健脾益气、活血解毒之功效, 其主要成分为红参、香茶菜、枳壳. 红参健脾益气, 滋阴生津, 能促进胃黏膜修复, 增强胃黏膜抵抗力. 香茶菜清热利湿、活血散瘀、解毒消肿, 能改善胃黏膜病变部位血液循环, 消除炎症, 促进黏膜再生[17]; 枳壳理气宽中, 除胀消痞, 调节胃肠运动功能, 既可防红参滋补滞气之弊, 又能增强香茶菜活血散瘀之力. 胃复春中的3味中药相辅相成, 通过健脾益气、清热解毒、理气活血、抑菌消炎来改善病变部位血液循环、促进黏膜的修复和再生、增强胃黏膜抵抗力, 提高*H. pylori*的根除率, 可有效改善*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎的临床症状、病程及预后.

4 参考文献

1 房静远, 刘文忠, 李兆申, 杜奕奇, 纪小龙, 戈之铮, 李延青, 姒健敏, 吕农华, 吴开春, 陈萦晅, 萧树东. 中国慢性胃炎共识意见. 胃肠病学 2013; 33: 24-36
2 隋晓丹, 程林. 中医药治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎研究进展. 中国实用医药 2016; 22: 277-278
3 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津, 仇晓华. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2012; 32: 655-661
4 张声生, 李乾构, 黄穗平, 黄绍刚. 慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见(2009, 深圳). 中国中西医结合消化杂志 2010; 18: 207-209
5 张万岱, 李军祥, 陈治水, 危北海, 唐旭东. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011年天津). 中国中西医结合杂志 2012; 32: 738-743
6 刘先勇, 王建宁. Hedgehog与胃腺体分化及Correa级联学说关系的研究进展. 中国细胞生物学学报 2015; 37: 1572-1580
7 王献献, 刘维明. 中医药治疗幽门螺杆菌感染相关胃病研究进展. 云南中医中药杂志 2016; 37: 84-86
8 张月苗, 王婷婷, 叶晖, 张学智, 成虹, 李军祥, 韩海啸, 陈晓伟, 杨晋翔, 贾云飞, 刘永, 王慧英, 杨蓓. 荆花胃康胶丸联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 587-590

9 郭慧娟. 胃复春联合三联疗法治疗幽门螺杆菌慢性浅表性胃炎的临床研究. 武汉: 湖北中医药大学, 2013
10 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
11 高慎茹. 浅析幽门螺杆菌感染与胃癌前疾病及胃癌的相关性. 吉林医学 2014; 11: 2404-2405
12 陈岩, 王杭勇, 严杰. 胃复春片对幽门螺杆菌抑制作用的实验研究. 浙江临床医学 2008; 10: 907-908
13 黄宣, 吕宾, 张烁, 孟立娜, 陈冰冰, 赵敏. 胃复春对幽门螺杆菌诱导人胃GES-1细胞炎症的抑制作用及对NF-κB通道的影响. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 450-454
14 崔大江, 王志勇. 胃复春对慢性胃病患者窦D细胞的影响. 浙江中医学院学报 2003; 27: 34-35
15 王绍华, 何生华. 胃复春对胃黏膜不典型增生中iNOS、COX-2表达的影响. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 432-433
16 万信, 梁丽丽, 郭森仁, 林雪娟. 幽门螺杆菌相关性慢性非萎缩性胃炎的证素分布特点. 世界中医药 2016; 11: 1340-1343
17 赵红, 周学锋. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变144例. 中国药业 2004; 13: 70-71

同行评价

本文立意明确, 设计合理, 逻辑清晰, 语言流畅, 图表规范, 结果可靠, 结论可信, 能提高*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎患者的根治率, 有一定的临床应用价值及意义.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 526-530

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.526

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

八正散加减预防腰腧穴麻醉肛肠术后尿潴留的临床观察

陈泰宇, 孔鹏飞, 陈虹羽, 孙 敏, 周发家, 唐学贵

背景资料

肛肠良性疾病发病率一直以来居高不下, 有个人生活习惯的原因, 也有社会因素的影响, 在强调整体预防的当下, 术中、术后预防同样不可被忽视. 肛肠疾病术后尿潴留一直以来是相关专业领域的老大难问题, 但因其所造成后果相对不严重, 处理方法简单粗暴而易被不重视; 在此基础上, 唐学贵教授带领其团队在已取得相关手术方式改进成果后转而进一步提高医疗质量, 方有此次临床研究, 并将继续深入探索下去.

同行评议者

刘宏斌, 主任医师, 兰州军区总医院普外科

陈泰宇, 孔鹏飞, 陈虹羽, 孙敏, 周发家, 唐学贵, 川北医学院附属医院中西医结合肛肠科 四川省南充市 637000

陈泰宇, 硕士, 主要从事中西医结合肛肠疾病的研究与治疗.

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项基金资助项目, No. 06-07LP38.

作者贡献分布: 本课题由唐学贵主持并完成手术部分; 陈泰宇负责方法设计及统计分析; 陈泰宇、孔鹏飞、陈虹羽、孙敏及周发家共同负责患者的日常管理及数据信息反馈; 论文写作由陈泰宇完成.

通讯作者: 唐学贵, 教授, 637000, 四川省南充市顺庆区茂源南路1号, 川北医学院附属医院中西医结合肛肠科.
182410302@qq.com
电话: 0817-2282060

收稿日期: 2016-12-01
修回日期: 2017-01-05
接受日期: 2017-01-12
在线出版日期: 2017-02-28

Clinical efficacy of modified Bazhengsan decoction in prevention of urinary retention after anorectal surgery with lumbar acupoint anesthesia

Tai-Yu Chen, Peng-Fei Kong, Hong-Yu Chen, Min Sun, Fa-Jia Zhou, Xue-Gui Tang

Tai-Yu Chen, Peng-Fei Kong, Hong-Yu Chen, Min Sun, Fa-Jia Zhou, Xue-Gui Tang, Department of Integrated Western and Chinese Colorectal and Anal Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: Traditional Chinese Medicine Science and Technology Research Foundation of State Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. No. 06-07LP38.

Correspondence to: Xue-Gui Tang, Professor, Department of Integrated Western and Chinese Colorectal and Anal Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, 1 Maoyuan South Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. 182410302@qq.com

Received: 2016-12-01
Revised: 2017-01-05
Accepted: 2017-01-12
Published online: 2017-02-28

Abstract

AIM

To observe the clinical preventive effect of modified Bazheng decoction on urinary retention after anorectal surgery with lumbar acupoint anesthesia.

METHODS

Two hundred and forty-six patients who underwent surgery for anorectal diseases at our hospital were randomly divided into a treatment group (n = 123) and a control group (n = 123). All patients underwent lumbar acupoint anesthesia, and surgery was performed by the same surgeon. Modified Bazheng decoction was given to patients in the treatment group 30 min before surgery and after surgery, and the control group was given a placebo. The remaining treatments in the two groups were exactly the same. The incidence of postoperative urinary retention was observed and compared between the two groups.

RESULTS

Time to first postoperative voiding was significantly shorter in the treatment group than in the control group, and the quality of urination and signs were obviously improved in the treatment group compared with the control group. The patients in the treatment group were better than those in the

control group in urination and the feeling of urinary excretion at one time. The incidence of postoperative urinary retention in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Urinary retention after anorectal surgery can be effectively prevented by modified Bazhengsan decoction, which can reduce morbidity, alleviate the suffering of patients and improve the quality of medical treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bazhengsan; Lumbar acupoints; Anorectal surgery; Urinary retention

Chen TY, Kong PF, Chen HY, Sun M, Zhou FJ, Tang XG. Clinical efficacy of modified Bazhengsan decoction in prevention of urinary retention after anorectal surgery with lumbar acupoint anesthesia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 526-530 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/526.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.526

摘要

目的

观察八正散加减对经腰腧穴麻醉的肛肠疾病术后发生尿潴留的临床预防效果.

方法

246例手术患者按入院顺序取随机序列分为治疗组和对照组各123例, 均采用腰腧穴麻醉, 同一主刀医师手术, 治疗组于术前半小时及术后服用八正散加减汤剂, 对照组使用安慰剂, 余治疗方案两组完全相同, 两组分属两组住院医师, 互不干预. 观察统计术后尿潴留的发生率.

结果

治疗组较对照组在术后第一次排尿时间上有明显缩短, 且排尿质量及体征较对照组有明显改善, 患者解便更流畅, 一次性排尽感更佳; 其术后尿潴留发生率明显少于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论

肛肠术后尿潴留可以通过八正散加减有效预防, 减少发病率, 减轻患者痛苦及提高医疗质量.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 八正散; 腰腧穴; 肛肠术后; 尿潴留

核心提要: 随着医疗技术的日新月异, 患者对医疗服务的精益求精, 同时响应中医“治未病”理念的推广, 减轻患者痛苦, 降低感染风险, 提高护理质量, 本着以患者为中心的原则, 如何有效预防并推广肛肠术后尿潴留, 具有重要临床意义和人文意义.

陈泰宇, 孔鹏飞, 陈虹羽, 孙敏, 周发家, 唐学贵. 八正散加减预防腰腧穴麻醉肛肠术后尿潴留的临床观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 526-530 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/526.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.526

0 引言

术后尿潴留是一种临床常见的术后并发症, 肛肠术后尿潴留发生的主要原因有麻醉后排尿反射受到抑制, 肛周疼痛、直肠压迫引起膀胱括约肌或后尿道括约肌痉挛, 心理紧张等因素刺激交感神经使肌肉紧缩难以放松等. 张东铭[1]教授曾做过统计, 肛肠术后尿潴留的发病率最高可达52%; 随着近年来腰腧穴麻醉的不断改进和熟练运用, 以及手术方式的改良, 加之对术后尿潴留的重视, 发病率较之前有所改善[2], 但因缺乏统一的预防治疗标准, 术后导尿的惯用性, 故各地差异明显, 术后尿潴留仍是肛肠界的一大难题.

为此, 我们基于治未病思想, 结合临床经验及前人研究[3-5], 选用八正散加减预防肛肠术后尿潴留, 为改善这一并发症提供防治依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2015-10/2016-02川北医学院附属医院中西医结合肛肠科唐学贵教授所带医疗组内的肛肠疾病手术患者, 按其入院顺序依次分给两组住院医师, 符合要求的两组各123例. 其中, 治疗组有男性患者78例, 女性患者45例, 痔病73例, 肛痈29例, 肛漏病20例, 直肠下段肿物1例; 对照组有男性患者67例, 女性患者56例, 痔病80例, 肛痈24例, 肛漏病19例, 直肠下段肿物0例; 两组患者年龄、性别、疾病种类等资料对比差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

1.1.2 诊断标准: 参照国家中医药管理局发布的中华人民共和国中医药行业标准《中医病证

研发前沿

国家中医药管理局十三五规划将“治未病”纳入其中, 及体现其重要性, 也展示其迫切性, 同时, 也是广大患者的需求之所在. 肛肠疾病术后尿潴留长期以来都以保留导尿处置之, 虽简单有效, 但也存在相关风险, 尚有很大的改善空间.

相关报道

仅CNKI 2016年收录关于肛肠疾病术后尿潴留相关的报道就达400篇以上, 其中以中医、中西医结合研究为主, 各位医家学者从不同方法、角度等方面对肛肠疾病术后尿潴留做了大量的研究和探讨, 可见该并发症的普遍性、常见性和重要性.

创新盘点
本课题所选方法简单易行, 只需口服汤剂即可, 相较针灸、照射、按摩等方法更省时省力, 相较于导尿更加安全和无痛苦.

表 1 2组患者年龄比较

分组	年龄阶段(岁)			平均年龄(岁)
	青年(18–40)	中年(41–65)	老年(≥66)	
治疗组	62	43	18	39.10±1.99
对照组	66	40	17	37.21±1.90

经统计学检验, $P>0.05$, 差异无统计学意义, 具有可比性.

诊断疗效标准》中尿潴留的诊断标准[6]. 小便点滴而下或闭塞不通, 小腹胀急疼痛, 下腹部膨隆, 膀胱充盈有触痛, 而尿常规无异常. 排除泌尿道器质性疾病、外伤所致尿潴留和院外自带尿管患者.

1.1.3 纳入标准和排除标准: 纳入标准: (1)排除标准诊断明确, 具有手术指征; (2)良性疾病, 且能经腰腧穴麻醉并完成手术的肛周疾病患者. 排除标准: (1)术前有明确的尿路感染、尿路结石、前列腺增生影响正常排尿者; (2)不能完成腰腧穴麻醉或手术者; (3)术后立即导尿者.

1.2 方法

1.2.1 术前预防: 两组患者均完善术前常规检查, 两组医师需采用相同模板予以告知患者解小便注意事项. 术前嘱患者排尽大小便, 术前预防用抗生素. 其中, 治疗组在术前半小时口服八正散加减加减100 mL, 对照组口服白开水100 mL作安慰剂.

八正散加减, 处方车前子, 瞿麦, 萹蓄, 滑石, 山栀仁, 木通, 大黄, 甘草; 再加泽泻、茯苓、小茴香、元胡, 由川北医学院附属医院煎药室统一煎制.

1.2.2 麻醉及手术: 两组患者均由唐学贵教授担任主刀, 均采用腰腧穴麻醉[7-9], 手术方式为: 痔病, 痔外剥内扎术[10]; 肛痈、肛漏病, 切开挂线引流术[11].

1.2.3 术后处理: 两组患者术后均采用相同的对症治疗方案, 补液量不超过1000 mL; 正常饮食, 术后交待自解小便注意事项保持一致性, 患者可自行热敷小腹, 排便时打开水龙头, 听水声促进尿意等辅助排小便, 心理劝导等.

应用要点
经过相对严格的对比方法, 证实八正散加减的实用有效性, 但若广泛推广普及, 尚需对其药物毒性、不良反应等进行相关论证.

治疗组术后半小时再次予以八正散加减100 mL口服, 若有尿意并排解不出或困难者可2 h后再次加用100 mL. 对照组嘱其术后半小时饮用白开水100 mL, 有尿意并排解不出或困难者2 h后再次饮用白开水100 mL. 其余时段根据患者自身状况自行决定饮用适量白开水或糖水.

术后两组患者若出现明确的尿潴留指征, 满足诊断条件后均予以保留导尿.

1.2.4 观察指标和疗效标准: 术后排尿时间: 记录从患者术后安返病房至患者第一次排尿的时间, 即病房护士接收手术患者起算, 精确至分钟. 排尿状况、小腹症状: 采用“中药新药治疗癃闭的临床研究指导原则”中的计分标准计分[12]. 术后尿潴留发病率: 分别统计两组术后导尿患者例数, 计算发病率. 疗效判定标准: 采用《中医病证诊断疗效标准》中对术后尿潴留疗效的划分[13]. 只判定有效和无效. 无效: 术后经各种方法及护理均不能排出小便, 患者尿意强烈难忍、膀胱叩诊充盈明显, 尿潴留诊断明确需行导尿者. 能自解小便、无尿意、膀胱充盈弱者为有效.

统计学处理 应用SPSS19.0软件进行统计学分析, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 术后排尿时间比较 治疗组与对照组相比较, 可以有效缩短肛肠术后患者第一次排出尿液的时间, 其中, 治疗组和对照组分别有7例、24例患者再经安慰或恐吓、热敷小腹、听水声等方法辅助后仍不能自行排出小便, 且达到尿潴留诊断标准, 行保留导尿. 去除保留导尿的患者后结果如表2.

由表2可以看出, 治疗组对比对照组自解小便时间差异有统计学意义($P<0.05$), 说明八正散加减可以有效辅助肛肠术后患者排解小便, 减轻患者的痛苦及术后尿潴留的发生.

2.2 术后排尿状况、小腹症状比较 通过治疗组与对照组关于患者术后排尿状况和小腹症状的比较, 可以得出八正散加减能有效改善肛肠术后患者在排尿状况及小腹症状上的表现, 其结果如表3.

由表3可以看出, 治疗组对比对照组的症

表 2　2组患者术后排尿时间比较

分组	n	术后至第一次排除小便时间(min)		
		最短	最长	平均
治疗组	116	21	345	197.00±21.31
对照组[a]	99	15	483	242.00±23.84

[a]P<0.05 *vs* 治疗组.

表 3　2组患者术后排尿状况、小腹症状比较 (n = 123)

分组	0分	2分	4分	6分	8分	10分	12分	平均
治疗组	20	77	21	17	1	0	7	3.12±0.36
对照组[a]	12	53	16	19	7	2	24	3.71±0.42

[a]P<0.05 *vs* 治疗组.

状得分差异有统计学意义(P<0.05), 说明八正散加减对于改善和减轻肛肠术后尿路症状有明显效果, 对于预防肛肠术后尿潴留的发生有积极作用.

2.3 术后尿潴留发生率的比较 对两组病例进行统计, 发现治疗组总计有7个患者(占5.70%)术后未能自行解出小便, 诊断为尿潴留, 予以保留导尿. 对照组共计发生24例尿潴留患者(占19.51%). 经统计学对比, 两组在术后尿潴留的发生率上差异有统计学意义(P<0.05), 治疗组发病率明显低于对照组, 说明八正散加减对于预防肛肠术后尿潴留的发生有显著的效果, 具有临床实际意义.

3 讨论

3.1 肛肠术后的病因病机 中医认为当机体正气被邪气所乘时, 人就表现为生病, 即正气虚弱, 属“虚”证. 手术当属创伤型操作, 导致机体阳气外泄, 破坏人体阴阳平衡, 属“阳虚”. 三焦主全身气化之能, 膀胱司小便, 小便不利, 膀胱运化受阻, 三焦气机不畅, 津液瘀滞; 卫气失调, 进而损伤肾脏, 印证肾阳虚之症. 下焦失利, 糟粕停滞, 以致水谷不化, 加之气虚邪盛, 脾胃受害, 肛肠疾病者多大肠病变, 饮食不节, 致使湿热中生. 综上, 肛肠术后多属“肾阳虚湿热伴气滞血瘀证”.

3.2 方药解析 肛肠术后尿潴留在中医上划归“癃闭”范畴, 主因膀胱气化功能失调[14]. 八正散加减中采用出自《太平惠民和剂局方》的八正散为主, 在加以泽泻、茯苓、小茴香、元胡. 具有清热渴火, 利水通淋的功效. 主要对症: 主湿热下注, 热、血、石淋等小便瘀闭不通, 小腹胀满的症状. 方中车前子清热以通关窍, 瞿麦清热利水道, 萹蓄泻膀胱积水, 滑石清六腑而水道闭塞自通, 山栀子仁清三焦郁火, 木通降火通利小便, 大黄下郁热而膀胱之气自化, 同时可活血化瘀, 甘草梢泻火以达茎中; 加之泽泻主肾与膀胱经、利水渗湿; 茯苓性味甘淡平, 具有渗湿利水, 宁心安神的功效. 小茴香温肾解痉, 辅助排小便, 元胡行气止痛. 上述十二味药行气止痛、利水化湿、去邪化瘀, 在清热泻火, 利水通淋的同时兼顾化瘀止痛, 减轻患者疼痛, 平复焦躁心情.

3.3 应用前景 “治未病”首见于《黄帝内经》[15], 《素问•四气调神大论》: “是故圣人不治已病治未病, 不治已乱治未乱, 此之谓也. 夫病已成而后药之, 乱已成而后治之, 譬犹渴而穿井, 斗而铸锥, 不亦晚乎”. “治未病”包括未病先防、已病防变、已变防渐等方面, 是中医的重要方向和理念, 为中医药发展的上上之选[16]. 据我国著名肛肠疾病专家张东铭的研究, 其在国内1957-1977年普查155个单位共76692人, 肛门疾患总的发病率为59.1%, 其中痔的总发病率为46.3%, 比例非常高. 仅川北医学院附属医院, 年收治肛肠疾病手术患者就达1800例以上. 肛肠疾病术后尿潴留发生率较高, 但国内对肛肠疾病术后尿潴留多偏重于物理治疗[17-19], 预防关注较少. 因此, 当积极提高手术治疗品质,

■名词解释
术后尿潴留: 因手术相关因素如麻醉、肌肉神经损伤、患者精神状态改变引起的术后小便排解困难或不能自行排出, 并有明确泌尿系阳性征如膀胱充盈等.

同行评价
本文设计通过随机数列选取患者, 属于前瞻性研究, 手术方式应该是两种患者一般资料对比的重点.

加强围手术期护理, 充分发扬中医“治未病”理念, 降低术后如尿潴留的发病率.

川北医学院附属医院中西医结合肛肠科在唐学贵教授带领下, 长期研究肛肠良性疾病的中西医结合防治工作, 取得大量成果的同时, 积极创新, 不断改进, 总结前人经验[20], 最终确定了以八正散为核心, 兼具通经、止痛、利尿等功效的通用型预防用方剂, 并于临床取得初步成效, 但实验尚需进一步完善, 方法及方药尚可精简改进, 使之更易实施; 同时可进一步与以上市的经典药物进行对比, 使之更具说服力.

4 参考文献

1 张东铭. 盆底与肛门病学. 贵阳: 贵州科技出版社, 2000: 664
2 刘岩, 田振国, 王罡. 舒尿通煎剂对肛肠疾病术后尿潴留的预防效果观察. 中国全科医学 2010; 17: 1183-1185
3 张晓龙. 八正散加减质量肛肠疾病术后尿潴留的临床观察. 内蒙古中医药 2013; 32: 58
4 王萍, 袁可, 张开凤. 中药八正散预防痔瘘手术后尿潴留的临床疗效观察. 河北医学 2015; 9: 1567-1569
5 赵琛. 八正散干预治疗腰硬联合麻醉下术后尿潴留98例疗效观察. 中药药理与临床 2015; 31: 317-318
6 国家中医药管理局畅中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1995: 82
7 唐学贵, 吴至久, 李敏. 腰俞穴麻醉与局部浸润麻醉在肛肠疾病手术中的对比观察. 中国肛肠病杂志 2005; 25: 47-48
8 彭位俊. 腰俞穴应用解剖及超声引导腰俞穴麻醉的临床研究. 成都: 成都中医药大学, 2013
9 庞峻, 陈思敏, 占煜, 孔鹏飞, 唐学贵. 腰俞穴中药穴位注射麻醉用于肛肠手术研究. 川北医学院学报 2016; 31: 513-516
10 姚健, 唐学贵, 黄德铨, 王玉, 王顺和, 穆云, 牛苏剑, 刘纪锋. 改良外剥内扎术联合注射悬吊肛门整复术治疗多发性混合痔临床疗效分析. 西部医学 2013; 25: 103-106
11 原相军. 瘘管潜行剥离并内口挂线引流术治疗后马蹄形肛瘘的临床研究. 成都: 成都中医药大学, 2014
12 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑), 1993
13 国家技术标准局. 中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语疾病部分. 北京: 中国标准出版社, 1997: 5-7
14 张春和. 对中医“癃闭”病名的再认知. 云南中医学院学报 2011; 34: 53-54
15 张晓慧, 赵兴茂. “治未病”理论在疾病防治中的应用. 航空航天医学杂志 2012; 23: 1353-1354
16 吴晶晶. 基于“未病先防”理论用热敏灸合耳穴防治外剥内扎术后并发症观察. 成都: 成都中医药大学, 2015
17 付欢欢, 余苏萍. 肛肠术后尿潴留的中西医治疗进展. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 1927-1929
18 黄文红, 黄双英. 关元穴穴位按摩联合中药贴敷预防肛肠科术后尿潴留疗效观察. 中国中医急症 2014; 23: 491-492
19 徐秋萍. 温灸关元穴治疗PPH术后尿潴留疗效观察. 浙江中西医结合杂志 2014; 24: 823-824
20 刘起华, 孙玉雯, 刘凤麟, 文谨, 彭智平, 陈弘东, 仝小林. 浅析《太平惠民和剂局方》中“散”的运用. 辽宁中医杂志 2015: 42: 369-371

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 531-535

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.531

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法巧取上消化道长条型硬异物

徐显林, 龚益淼, 张 印, 李海军, 刘翠青

徐显林, 龚益淼, 张印, 李海军, 刘翠青, 惠阳三和医院消化内科 广东省惠州市 516211

徐显林, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的诊治、内镜下诊治技术、胃肠道早癌的内镜下诊治方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由徐显林设计; 研究过程由徐显林、张印、李海军及刘翠青操作完成; 麻醉由龚益淼完成; 数据分析由李海军与刘翠青完成; 本文中文写作由徐显林完成; 英文摘要由李海军完成.

通讯作者: 徐显林, 主任医师, 516211, 广东省惠州市惠阳区淡水镇康和路3号, 惠阳三和医院消化内科. xxl88.sz@163.com
电话: 0752-3800338

收稿日期: 2016-09-17
修回日期: 2016-12-20
接受日期: 2017-01-11
在线出版日期: 2017-02-28

Endoscopic nylon rope trapping with forceps pulling for removal of long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract

Xian-Lin Xu, Yi-Miao Gong, Yin Zhang, Hai-Jun Li, Cui-Qing Liu

Xian-Lin Xu, Yi-Miao Gong, Yin Zhang, Hai-Jun Li, Cui-Qing Liu, Department of Digestive Medicine, Hospital of Sanhe Huiyang, Huizhou 516211, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xian-Lin Xu, Chief Physician, Department of Digestive Medicine, Hospital of Sanhe Huiyang, 3 Kanghe Road, Danshui Town, Huiyang District, Huizhou 516211, Guangdong Province, China. xxl88.sz@163.com

Received: 2016-09-17
Revised: 2016-12-20
Accepted: 2017-01-11

Published online: 2017-02-28

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy and safety of endoscopic nylon rope trapping with forceps pulling for removal of long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract.

METHODS

Fifteen patients with long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract were divided into either a control group (n = 5) or a study group (n = 10). In the control group, foreign bodies were removed by snare. In the experimental group, foreign bodies were removed by endoscopic nylon rope trapping with forceps pulling.

RESULTS

In the control group, all foreign bodies were in the stomach. Cardiac bleeding occurred in one case during the removal of the foreign body, and hemostasis was achieved by spraying diluted epinephrine solution. Blood oozing in different parts of the esophagus was caused in all the five cases but did not require special treatment. In the study group, gastric foreign bodies were successfully removed in all the ten cases, of which eight had no cardiac or esophageal injury and two had mild blood oozing in different parts of the esophagus but did not require special treatment.

CONCLUSION

Endoscopic nylon rope trapping with forceps

背景资料

采用胃镜诊断取上消化道异物已列入常规, 而对一些较长的硬质异物仅用常规胃镜的取异物方法是难以成功的, 需外科开腹取出. 一般的取异物工具, 如异物钳、网蓝、五爪钳等无法套住长条型硬异物; 如用圈套器能套住, 但由于圈套器的外套管较硬, 用此法常不能通过贲门, 因为牵引的方向与异物纵轴有一夹角, 如强行通过, 可能引起贲门撕裂或穿孔. 本文介绍了一种自创取异物的方法可以解决此问题.

同行评议者

姜春萌, 教授, 主任, 大连医科大学附属第二医院消化科; 李鹏, 教授, 首都医科大学附属北京友谊医院消化科; 刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

■研发前沿
目前一般认为对长>12 cm, 或直径>2.0 cm且边缘锐利的异物取出仍有困难, 往往需外科手术. 本文采用内镜下用尼龙绳圈套加异物钳方法拖取出上消道长条型硬异物, 安全、简便、经济、患者痛苦小, 并发症少, 可避免外科手术.

pulling is safe and reliable in the removal of long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscope; Nylon rope; Upper gastrointestinal; Forceps; Long foreign body

Xu XL, Gong YM, Zhang Y, Li HJ, Liu CQ. Endoscopic nylon rope trapping with forceps pulling for removal of long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 531-535 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/531.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.531

摘要

目的

通过对实验组10例, 采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉取出方法, 探讨上消化道长条型硬异物的胃镜下取出方法.

方法

上消化道长条型硬异物15例. 常规组5例, 采用圈套器取出; 实验组10例, 采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉方法取出.

结果

常规组5例胃内异物, 其中有1例在异物取出过程中导致贲门轻度撕裂出血, 用去甲肾上腺素稀释液喷洒后可止血, 所有5例均有在异物取出过程中导致食管不同部位擦伤渗血, 未经特殊处理而止血. 实验组10例胃内异物均顺利取出, 其中8例无贲门及食管损伤情况, 其中2例在异物取出过程中见食管不同部位有轻微擦伤渗血, 未行特殊处理而止血.

结论

采用胃镜下尼龙绳圈套异物钳拖拉方法取上消化道长条型硬异物比采用圈套器方法更安全可靠, 临床值得推广应用.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃镜; 尼龙绳; 上消化道; 异物钳; 长条型异物

核心提要: 本文介绍了一种自创取异物的方法, 采用内镜下用尼龙绳圈套加异物钳方法拖取, 由于尼龙绳柔软, 拖至贲门处时牵引的方向(食管)与长条硬异物纵轴相平行, 顺势把长条硬异物一端顺利通过贲门、食道取出, 不易损伤.

徐显林, 龚益淼, 张印, 李海军, 刘翠青. 胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法巧取上消化道长条型硬异物. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 531-535 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/531.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.531

0 引言

采用胃镜诊断取上消化道异物已列入常规, 而对一些较长的硬质异物仅用常规胃镜的取异物方法是难以成功的, 我国内镜处理上消化道异物的失败率为4.22%, 需外科开腹取出[1]. 2008年以来, 惠阳三和医院收治15例上消化道长条型硬异物, 现总结报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 一般资料: 13例男性, 2例女性, 年龄最小18岁, 最大35岁, 平均年龄26岁. 均为特殊人群(被管制人员, 劳教或行拘留人员). 主要症状: 吞咽困难和上腹疼痛. 吞异物后到就诊的时间最长35 d, 最短1 h. 常规组: 5例均为胃内长条型硬异物, 共5件, 其中, 打火机3例(3件, 长8 cm)、折断木筷子1例(2件, 长7 cm), 铁钉1例(1件, 长6 cm). 实验组: 10例均为胃内长条型硬异物, 共27件, 其中, 打火机4例(4件)、铁条1例(14件)、螺丝刀1例(1件)、折断木筷子1例(4件)、折断牙刷1例(2件)、签字笔1例(1件)、签字笔帽1例(1件); 异物最长的硬质异物为签字笔, 长16 cm, 最短为签字笔帽, 长5 cm, 平均长度为8 cm. 典型病例一, 患者, 男, 30岁, 因吞服一个塑料打火机35 d就诊. 经胃镜检查发现一大小为8.3 cm×2.3 cm×1.2 cm打火机横位于胃体大弯侧. 胃角可见一约1.5 cm×1.6 cm溃疡, 底覆白苔. 采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法取出, 用时15 min(图1). 典型病例二, 患者, 男, 35岁, 自吞14根铁条2 d后腹痛被送到惠阳三和医院就诊. 胃镜下胃内可见14支长10 cm, 直径0.5 cm的铁条(其中8条呈直线状, 6条挂钩状), 采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法顺利取出铁条, 用45 min(图2). 典型病例三, 患者女18岁, 吞螺丝刀3 h到惠阳三和医院急诊, 胃镜下在胃体见一螺丝刀残留, 螺丝刀总长: 13.1 cm, 直径:

■相关报道
孙慧等报道, 单独使用圈套器取打火机时, 打火机纵轴与食管纵轴成角较大, 无法拉入食管腔内, 而卡于贲门下缘大弯侧(贲门切迹), 易致贲门撕裂. 徐显林等报道, 采用内镜下尼龙绳圈套加异物钳方法拖取胃内打火机1例, 打火机纵轴与食管纵轴平行或成角变小, 取出顺利, 不易致贲门撕裂.

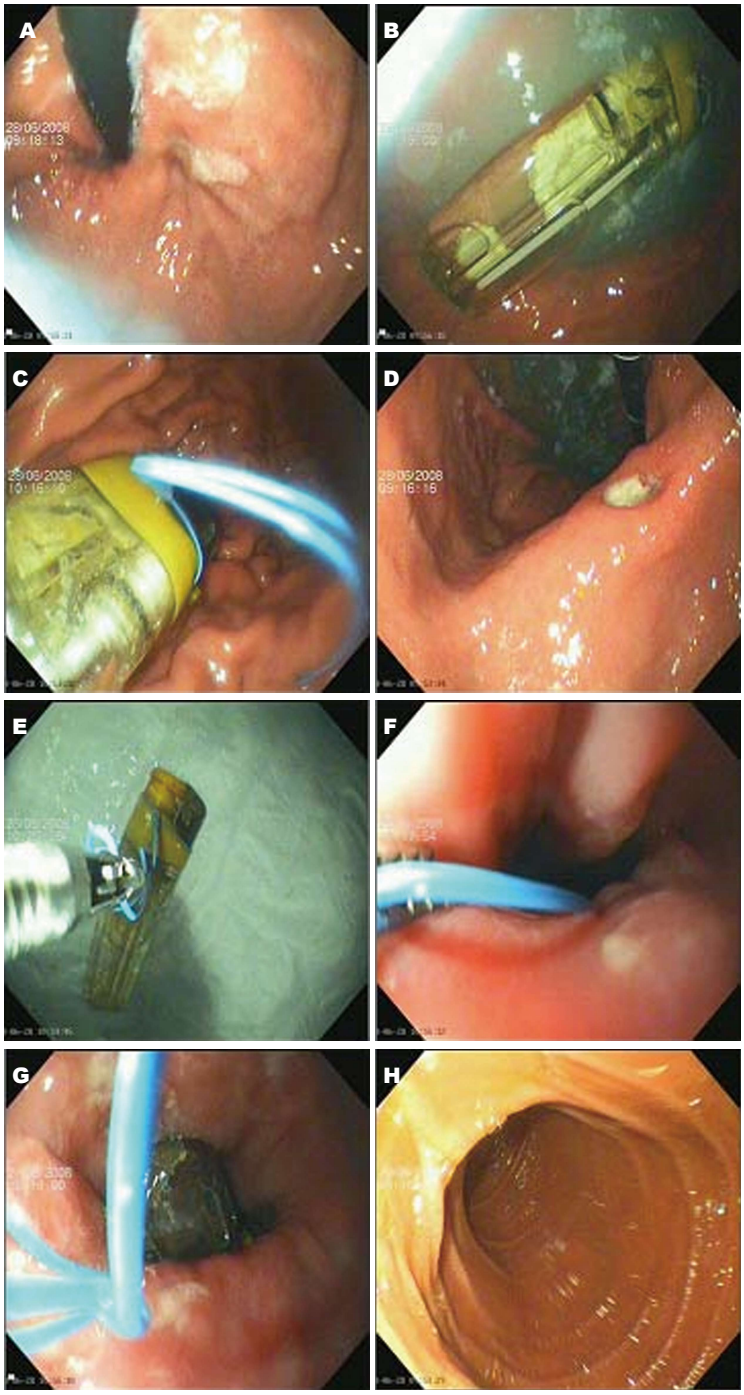


图 1　胃内打火机取出过程. A: 反转内镜观察胃底; B: 胃体见打火机残留; C: 在打火机一端用尼龙绳套扎; D: 胃角溃疡; E: 打火机已被取出体外; F: 异物钳抓住尼龙绳过贲门; G: 打火机通过贲门; H: 十二指肠降部.

创新盘点
利用尼龙绳柔软特性, 圈套住长条型硬异物后, 拖拉至贲门处时牵引的方向(食管)与长条硬异物纵轴相平行, 从而能顺利取出, 不易撕裂贲门及食道.

1.3 cm, 手柄长度: 5.4 cm. 采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法取出, 因螺丝刀较长较硬, 将其拉到咽部, 顶端顶抵软腭, 用力拖拉时尼龙绳圈滑落, 借用卵圆钳于口腔内夹住慢慢拉取出, 用时20 min(图3).

1.2 方法　术前要充分检查与准备, 术前通过常规透视、胸部及腹部摄片、口服泛影葡胺等X线造影检查可以了解异物的形态、大小及与周围重要器官血管的相对位置, 精确定位, 缩短操作时间[2]. 胃镜下取异物选用Olympus GIF-V70型胃镜、尼龙绳圈(Loop MAJ-254, 日本Olympus)、尼龙绳圈结扎器(HX-21L-1, 日本Olympus)异物钳((选用鼠齿型异物钳)、透明帽、圈套器等. 与患者签内镜下取异物知情同意书, 均在麻醉师的监护下, 吸氧并监测血氧饱和度, 采用异丙酚静脉麻[3], 进行胃镜检

应用要点
胃内类似长条型硬异物异物(如打火机, 螺丝刀、铁条等), 采用内镜下用尼龙绳圈套加异物钳方法拖取出, 安全、简便、经济、患者痛苦小, 并发症少, 可避免外科手术.

名词解释
“绳子拖汽车”原理: 由于绳子柔软, 不同方向拉力时, 汽车也会顺拉力方向转.

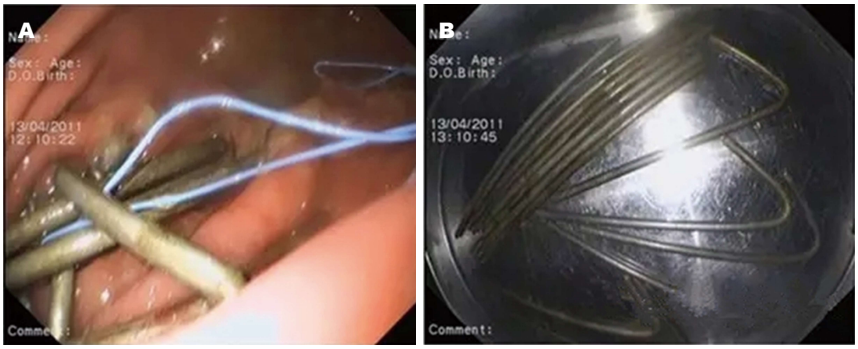


图 2　胃内长型铁条取出过程. A: 胃镜下用尼龙绳在胃底圈套住铁条一端; B: 取出铁条.



图 3　胃内螺丝刀取出过程. A: 胃镜下用尼龙绳套扎住螺丝刀一端; B: 取出螺丝刀.

查, 胃镜前端装透明帽. 常规组采用圈套器套住长条型硬异物一端后拖拉取出. 实验组, 我们巧用一种方法, 采用似“绳子拖汽车”原理, 内镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉取出法, 插入胃镜, 尽量抽出胃内液体, 充分暴露异物, 通过活检管道插入尼龙绳圈套装置, 先用尼龙绳圈套住长条型硬异物有着力点的一端, 退出尼龙绳圈套装置, 再用异物钳钳住尼龙绳圈顺势拖拉至前端装透明帽, 使其与管腔方向纵轴相平行, 然后助手协助缓慢退镜取出, 到达咽部时, 须使患者稍仰头部以利异物取出[4], 异物取出后再次进镜检查食管胃黏膜有无损伤.

2 结果

常规组, 常规组有1例贲门轻度撕裂出血, 4例均有食管擦伤渗血. 实验组, 10例患者均采胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法顺利取出, 8例未见贲门撕裂及食管损伤等并发症. 2例食管轻微擦伤渗血. 常规组5例, 均住院观察2 d, 并予口服黏膜保护剂及抑酸剂. 实验组10例胃内长条型异物取出后, 观察患者麻醉清醒后离院, 有轻微渗血者给予口服黏膜保护剂及抑酸剂, 不适随诊.

3 讨论

胃镜下取上消化道异物随着胃镜附件的逐步完善, 取出异物的成功率已越来越高, 据报道成功率达90%-95%[5]. 具有及时、准确、无痛苦、无损伤或低损伤、低费用的优点, 其成功及安全性都非常高. 胃镜取异物前应作充分的评估准备, 口服泛影葡胺等X线造影检查定位, 钡餐造影已不推荐, 除了可能导致误吸外, 也会影响内镜检查视野[1]. 一般认为尖锐异物或直径≥2 cm的非尖锐异物, 长≥10 cm的异物, 或超过48 h未能排出的异物, 应考虑急诊内镜将其取出, 以避免黏膜损伤及穿孔[6]. 经胃镜取出过程中较易导致继发性消化道壁的损伤[7], 内镜下使用透明帽, 使锐利异物在透明帽内避免操作中不接触食管黏膜, 且可开放食管可视性好[8]. 目前一般认为对长>12 cm, 或直径>2.0 cm且边缘锐利的异物取出仍有困难, 往往需外科手术. 如打火机, 牙刷或筷子等长条型硬异物, 一般的取异物工具, 如异物钳、网蓝、五爪钳等无法套住长条型硬异物, 可选用圈套器[9]; 如用圈套器能套住, 但由于圈套丝的外套管较硬, 用此法常不能通过贲门, 因为牵引的方向与异物纵轴有一夹角, 如强行通

过, 可能引起贲门撕裂或穿孔[10]. 孙慧等[11]报道, 单独使用圈套器取打火机时, 打火机纵轴与食管纵轴成角较大, 无法拉入食管腔内, 而卡于贲门下缘大弯侧(贲门切迹). 随着取异物器械的进一步发展、无痛胃镜的普及、内镜操作技术的进步, 经电子胃镜取出上消化道异物的成功率, 尤其是特殊患者、特殊异物的取出成功率可进一步提高[2]. 我们采用似“绳子拖汽车”原理, 采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法巧取出长条型硬异物, 本文中10例患者均获成功, 获得良好的效果. 我们体会如下几点: (1)MAJ-254尼龙绳圈完全伸出时其直径为3 cm, 完全能套住大部分直径<3 cm的异物; (2)安装方便, 操作简单, 收紧后不易滑脱; (3)此方法由于尼龙绳柔软, 拖至贲门处时牵引的方向(食管)与长条硬异物纵轴平行, 顺势把长条硬异物一端顺利通过贲门; 充分注气, 且胃镜前端装透明帽起支撑及保护作用, 在食管腔处于开放状态时拉动长条型硬异物, 操作过程可视性, 较安全. 因此, 我们认为, 胃内类似长条型硬异物异物(如打火机, 螺丝刀、铁条等), 采用内镜下用尼龙绳圈套加异物钳方法拖取出, 安全、简便、经济、患者痛苦小, 并发症少, 可避免外科手术.

4 参考文献

1 朱泱蓓, 柏愚, 邹多武, 李兆申. 中国上消化道异物内镜取出失败的系统评价. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 332-335
2 梁勇. 电子胃镜治疗不同类型上消化道异物62例技巧分析. 华夏医学 2010; 23: 402-405
3 杨志松. 小剂量芬太尼、异丙酚静脉麻醉在无痛纤维胃镜检查中的应用. 华北煤炭医学院学报 2004; 6: 355-355
4 许德芬, 徐国良, 吴雪强. 经内镜消化道异物取出术中配合体会. 中国内镜杂志 2001; 7: 18
5 谭永红, 张志意, 黄海, 谢观土, 彭亮明, 张国强. 异丙酚在小儿无痛胃镜诊治中的临床应用. 实用医学杂志 2006; 22: 1686-1687
6 吴锡深. 消化道内镜术. 南京: 江苏科学技术出版社, 1992: 85
7 Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallery JS, Raddawi HM, Vargo JJ, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harbough J. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 802-806 [PMID: 12024131 DOI: 10.1016/S0016-5107(02)70407-0]
8 许科斌, 屠惠明, 乔峤. 内镜下使用透明帽取食管异物38例的临床应用. 实用临床医药杂志 2009; 13: 56-57
9 智发朝, 王春萍, 朱建新, 陈村龙, 潘德寿, 万田莫, 周丹, 冯福才, 周殿元. 消化道异物132例内镜诊治. 世界华人消化杂志 2001; 9: 242-243
10 徐显林, 刘翠青. 内镜下尼龙绳圈套加异物钳方法拖取胃内打火机一例. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 31-31
11 孙慧, 马岩, 孙智聪, 李娜, 金钟焕. 同时应用两台胃镜取出胃内打火机一例. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 421-422

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

同行评价
本文介绍了一种自创取异物的方法, 实用、简单, 安全有效, 具有广泛借鉴意义.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 536-540

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.536

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

致康胶囊联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床疗效

孙美洲, 唐小鹤, 周存金, 孙 辉, 孙 坤, 王玉凤, 吴洪文, 马 新, 谢宜奎

背景资料

临床上非静脉曲张性上消化道出血最常见, 主要临床表现为呕血和/或便血, 短时间内导致失血性休克并周围循环衰竭, 是消化内科常见病及急症. 本研究旨在探讨致康胶囊联合质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)在非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床疗效.

孙美洲, 唐小鹤, 周存金, 孙辉, 孙坤, 王玉凤, 吴洪文, 马新, 谢宜奎, 淄博市第一医院消化内一科 山东省淄博市 255200

孙美洲, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的诊治.

作者贡献分布: 孙美洲与唐小鹤对本文所作贡献均等; 此课题由唐小鹤、孙美洲及谢宜奎设计; 研究过程由唐小鹤、孙美洲、孙辉、周存金及谢宜奎操作完成; 研究所用试剂及分析工具由孙坤与王玉凤提供; 数据分析由吴洪文与马新完成; 本文写作由孙美洲、唐小鹤及谢宜奎完成.

通讯作者: 谢宜奎, 主任医师, 255200, 山东省淄博市博山区峨眉山东路4号, 淄博市第一医院消化内一科.
yiyepianzhou1987@126.com
电话: 0533-4251487

收稿日期: 2016-12-13
修回日期: 2017-01-04
接受日期: 2017-01-11
在线出版日期: 2017-02-28

Clinical efficacy of Zhikang capsules combined with esomeprazole for patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding

Mei-Zhou Sun, Xiao-He Tang, Cun-Jin Zhou, Hui Sun, Kun Sun, Yu-Feng Wang, Hong-Wen Wu, Xin Ma, Yi-Kui Xie

Mei-Zhou Sun, Xiao-He Tang, Cun-Jin Zhou, Hui Sun, Kun Sun, Yu-Feng Wang, Hong-Wen Wu, Xin Ma, Yi-Kui Xie, the First Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo, Zibo 255200, Shandong Province, China

Correspondence to: Yi-Kui Xie, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo, 4 Ermeishan East Road, Boshan District, Zibo 255200, Shandong Province, China. yiyepianzhou1987@126.com

Received: 2016-12-13
Revised: 2017-01-04
Accepted: 2017-01-11
Published online: 2017-02-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of Zhikang capsules combined with esomeprazole in the treatment of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding.

METHODS

One hundred and twenty patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding treated at the First Hospital of Zibo from March 2015 to March 2016 were selected and randomly divided into either a control group (A) or a treatment group (B), with 60 cases in each group. Group A was treated with intravenous esomeprazole (40 mg, twice a day). Group B was treated with esomeprazole plus oral Zhikang capsules (3 capsules once, 3 times/d). The treatment lasted 7 d in both groups. The clinical efficacy, 72-h hemostasis rate, abdominal pain time and incidence of adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

The overall clinical effective rate was significantly higher in group B than in group A (95.00% *vs* 83.33%, $P < 0.05$). The 72-h hemostasis rate was also significantly higher in group B than in group A (83.33% *vs* 71.67%, $P < 0.05$). The time of abdominal pain was significantly shorter in group B than in group

同行评议者

陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 邱江锋, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科; 王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

A ($P < 0.05$). The rate of adverse reactions was lower in group B than in group A (8.33% *vs* 13.33%), but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Compared with esomeprazole alone, Zhikang capsules combined with esomeprazole has better clinical efficacy, can significantly improve hemostasis and reduce symptoms, and is associated with fewer side effects and shorter hospital stays in the treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Zhikang capsules; Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding; Proton pump inhibitor

Sun MZ, Tang XH, Zhou CJ, Sun H, Sun K, Wang YF, Wu HW, Ma X, Xie YK. Clinical efficacy of Zhikang capsules combined with esomeprazole for patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 536-540 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/536.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.536

摘要

目的

探究致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床疗效.

方法

选取2015-03/2016-03淄博市第一医院收治的非静脉曲张性上消化道出血患者120例, 按治疗方案不同随机分组, 为A组(对照组)和B组(治疗组), 每组各60例. 对照组注射用埃索美拉唑钠(40 mg, 2次/d). B组在A组治疗上加用口服致康胶囊(3粒/次, 3次/d). 两组患者均治疗7 d. 观察两组的临床疗效, 同时比较两组临床有效率、72 h止血成功率、腹痛缓解时间及不良反应发生率.

结果

B组的临床总有效率和72 h止血率均比A组高(95.00% *vs* 83.33%, 83.33% *vs* 71.67%), 差异有统计学意义($P<0.05$). B组腹痛缓解时间与A组相比较缩短了, 差异有统计学意义($P<0.05$). B组的不良发生率比A组低(8.33% *vs* 13.33%), 差异无统计学意义($P>0.05$).

结论

致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非静脉曲张性上消化道出血出血其临床疗效明显, 提高止血效果, 减轻临床症状, 不良反应较少并缩短住院时间, 具有一定的应用价值, 值得临床推广.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 致康胶囊; 非静脉曲张性上消化道出血; 质子泵抑制剂

核心提要: 致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非静脉曲张性上消化道出血出血其临床疗效明显, 提高止血效果, 减轻临床症状, 不良反应较少并缩短住院时间, 具有一定的应用价值, 值得临床推广.

孙美洲, 唐小鹤, 周存金, 孙辉, 孙坤, 王玉凤, 吴洪文, 马新, 谢宜奎. 致康胶囊联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床疗效. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 536-540 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/536.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.536

0 引言

非静脉曲张性上消化道出血是上消化道出血最常见的病因, 包括应激性溃疡、胃及十二指肠溃疡, 还有一小部分急性胃黏膜病变, 其中非静脉曲张性上消化道出血最常见, 主要临床表现为呕血和/或便血, 常常短时间内导致失血性休克并周围循环衰竭, 是消化内科常见病及急症. 本研究旨在探讨致康胶囊联合质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)在非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床疗效.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料及分组: 选取2015-03/2016-03淄博市第一医院收治的非静脉曲张性上消化道出血出血患者120例作为研究对象, 按治疗方案不同分为A组(对照组)和B组(治疗组), 各为60例, 其中男67例(A组32例, B组男35例), 女53例(A组28例, B组25例), 年龄为25-70岁, 平均年龄为47.50岁±4.35岁, 两组患者身体各项情况比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表1); 全部患者均经胃镜检查确诊, 遵循自愿知情原则并签署知情同意书. 排除标准: (1)严重的心肺及肝肾功能不全者; (2)对治疗药物过敏者; (3)哺

研发前沿

非静脉曲张性上消化道出血是上消化道出血的常见病因, 本文以致康胶囊联合PPI联合治疗, 取得较好的临床效果, 中西医结合治疗上消化道出血, 但还需中医临床进一步研究.

相关报道

长期以来, 舒琴、陈红莉等学者研究致康胶囊对上消化道出血研究结果不尽相同, 但都具有很好的临床效果及治疗价值.

创新盘点
本文以致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非静脉曲张性上消化道出血为主线, 中西药联合治疗并综合评估临床疗效, 为临床医师提供可靠的实验理论及数据.

乳期或者妊娠期妇女; (4)恶性肿瘤患者; (5)精神障碍患者; (6)溃疡未排除癌变者及未排除穿孔者; (7)严重患血液系统疾病; (8)血流动力学不稳或血红蛋白在80 g/L以下者.

1.1.2 治疗药物: 口服注射用埃索美拉唑钠由阿斯利康制药有限公司生产, 规格40 mg×1支/盒, 国药准字H20093314; 致康胶囊由西安千禾药业有限责任公司生产, 规格0.3 g×24粒/盒, 国药准字Z20025043. 以上药物都是患者住院期间规律给药及治疗.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 入院后绝对卧床休息及禁食, 给予补液、纠正电解质紊乱、营养支持等对症及支持治疗, 根据病情必要时纠正贫血治疗. A组注射用埃索美拉唑钠(40 mg, 2次/d), 将本品1支溶解至0.9%氯化钠溶液100 mL, 供静脉滴注使用. B组在A组基础上口服致康胶囊(3粒/次, 3次/d). 两组患者均住院规律治疗7 d, 患者依从性良好.

1.2.2 临床疗效判定标准及观察指标: 临床疗效判定标准[1]包括(1)治愈: 呕血、黑便停止, 7 d内大便隐血试验3次阴性; (2)显效: 呕血、黑便停止, 7 d内大便隐血试验(+)-(++); (3)好转: 呕血、黑便停止, 大便隐血试验由强阳性转为(+)-(+++); (4)无效: 经7 d治疗后仍呕血或黑便, 伴随症状无改善, 及时更换治疗方法, 或大出血经抢救无效转手术治疗或介入治疗. 观察指标包括腹痛缓解时间及72 h止血成功率.

1.2.3 不良反应: 观察两组患者治疗过程中皮肤瘙痒、腹胀、头昏、口干的不良反应情况, 并计算不良反应发生率.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行数据分析, 计数资料以百分数(%)表示, 采用χ^2检验, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 按照治疗方案, A组治愈4例, 显效38例, 好转8例, 无效10例, 总有效率为83.33%; B组治愈6例, 显效40例, 好转11例, 无效3例, 总有效率为95%, 2组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$, 表2).

2.2 2组72 h止血成功率及腹痛缓解时间比较 按照治疗方案, A组72 h止血43例, 72 h止血率为71.67%; B组72 h止血50例, 72 h止血率为83.33%, 2组患者72 h止血率比较差异有统计学意义($P<0.05$, 表3). 腹痛缓解时间均比对照组缩短, 2组比较差异有统计学意义($P<0.05$, 表4).

2.3 2组不良反应比较 A组发生皮肤瘙痒2例, 腹胀1例, 口干5例, 不良反应发生率为13.33%; B组发生腹胀1例, 头昏1例, 口干3例, 不良反应发生率为8.33%, 2组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表5).

表 1 2组患者身体各项情况对比 (mean±SD)

分组	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)
实验组	47.2±7.1	162.8±5.8	56.2±6.2
常规组	47.4±6.5	158.5±5.7	55.1±5.9

表 2 2组临床疗效比较 (*n*)

分组	治愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
A组	4	38	8	10	83.33
B组[a]	6	40	11	3	95.00

[a]$P<0.05$ *vs* A组.

3 讨论

非静脉曲张性上消化道出血是上消化道出血的常见病因, 最常伴随呕血、便血(黑便)、腹痛、腹胀等消化系统症状, 严重时伴有口干、乏力及头晕等周围循环不足表现, 临床治疗主要是抑酸剂和胃黏膜保护剂为主要治疗方法[2,3], 保护胃黏膜及杀菌, 以使溃疡愈合, 疗程一般8-12 wk[4], 临床上常用PPI, 正常胃液呈酸性, 对溃疡引起的消化道出血止血效果欠佳, 只有在pH值>6.0时方能诱导血小板发挥止血功能[5], 通过抑制胃酸分泌, 减少H^+分泌达到止血作用. 随着对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的发现及临床研究, 其在消化性溃疡的发病过程起重要的作用, 对*H. pylori*的治疗并根除对防治非常重要的价值[6].

埃索美拉唑是奥美拉唑的S-异构体, 其特异靶向作用于壁细胞中质子泵, 导致胃酸分泌的减少, 是其H^+/K^+-ATP酶特异性抑制剂. 其伴有一定弱碱性, 其活性形式在高酸环境中(壁细胞泌酸微管)聚集激活并转化, 从而抑制该部位的H^+/K^+-ATP酶(质子泵), 不仅减少基础胃酸的分泌和还抑制胃酸分泌, 进而胃内pH值升

应用要点
致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床效果及止血作用明显, 不良反应较少, 方法安全有效, 疗效明确, 临床值得推广并应用, 其前景广阔.

表 3　2组72 h止血效果比较 (*n*)

分组	72 h止血成功	72 h止血不成功	72 h止血成功率(%)
A组	43	17	71.67
B组[a]	50	10	83.33

[a]*P*<0.05 *vs* A组.

表 4　2组腹痛缓解情况比较 (*n*)

分组	1 d	2 d	3 d	4 d	7 d
A组[a]	18	20	12	8	2
B组	30	23	7	0	0

[a]*P*<0.05 *vs* B组.

表 5　2组不良反应比较 (*n*)

分组	皮肤瘙痒	腹胀	头昏	口干	不良反应率(%)
A组	2	1	0	5	13.33
B组	0	1	1	3	8.33

高, 对胃黏膜屏障起到保护作用, 从而达到止血的效果[7].

中国传统中医认为清代唐容川在《血证论》中指出的“止血、消瘀、宁血、补虚”四法, 后世医学把其看做治疗出血的四大法则[8]. 致康胶囊由中药三七、乳香、鹿角胶、珍珠、没药、龙血竭、大黄、白及等14味名贵中药的中药制剂, 符合中药组方原则, 处方中大黄、黄连、三七、血竭等为致康胶囊的指标性成分, 其药效协同作用, 可标本兼治[9]. 步晓华等[10]研究结果表明致康胶囊具有良好的消炎及止血, 促进组织修复及增生, 可快速止血、改善临床症状、促进溃疡愈合等作用. 沈欣等[11]对小鼠进行实验, 发现致康胶囊有较明显的药理作用: (1)保护胃黏膜作用; (2)止血作用; (3)改善病变部位血液微循环障碍作用; (4)修复作用. 致康胶囊具有清热凉血止血, 化瘀生肌定痛, 用于创伤性出血、崩漏、呕血及便血等, 其结合实验研究和临床实践用药的特点科学组方而成, 吸收了“七厘散”、“锡类散”、“腐尽生肌散”、“铁扇散”和“刀剪散”等经典古方之精华[12]. 其不仅有止血功效, 还能平衡体内的凝血系统和抗凝系统, 在促进凝血并止血同时很难形成栓塞, 无明显不良反应, 安全性高[13]. 庄武等[14]研究表明致康胶囊治疗前、后凝血试验指标明显改善, 达到明显及理想的止血作用. 赵莉等[15]研究发现致康胶囊能够促进黏膜糜烂面修复和愈合, 还可有效改善患者临床症状. 本研究, 治疗组总有效率以及72 h止血率均较对照组高, 两组比较差异具有统计学意义(P<0.05), 并腹痛缓解时间上治疗组也短于对照组(P<0.05), 但两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义. 说明致康胶囊治疗非静脉曲张性上消化道出血具有很好的临床效果.

总之, 致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非静脉曲张性上消化道出血出血的临床效果及止血作用明显, 不良反应少, 方法安全, 疗效确切, 值得临床推广应用.

4　参考文献

1 廖小林, 段新莉. 致康胶囊治疗上消化道出血临床疗效观察. 中国中医急症 2012; 21: 1771
2 Du Y, Bai Y, Xie P, Fang J, Wang X, Hou X, Tian D, Wang C, Liu Y, Sha W, Wang B, Li Y, Zhang G, Li Y, Shi R, Xu J, Li Y, Huang M, Han S, Liu J, Ren X, Xie P, Wang Z, Cui L, Sheng J, Luo H, Wang Z, Zhao X, Dai N, Nie Y, Zou Y, Xia B, Fan Z, Chen Z, Lin S, Li ZS. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 21 [PMID: 24502423 DOI: 10.1186/1471-230X-14-21]
3 DU YQ, Su T, Hao JY, Wang BM, Chen MH, Li YM, Tang CW, Gong YF, Man XH, Gao L, Cai QC, Li ZS. Gastro-protecting effect of gefarnate on chronic erosive gastritis with dyspeptic symptoms. *Chin Med J* (Engl) 2012; 125: 2878-2884 [PMID: 22932084]
4 陈文燕, 吕英. 致康胶囊治疗消化性溃疡疗效观察. 现代中西医结合杂志 2005; 14: 151
5 陈红莉. 致康胶囊治疗胃十二指肠溃疡出血的效果观察. 中国综合临床 2014; 30: 64-66
6 蒋定平, 肖奇科, 许军英. 致康胶囊配合西药治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的疗效和费用对比观察. 世界中医药 2011; 6: 28-30
7 舒琴, 刘科成. 致康胶囊联合兰索拉唑治疗十二指肠溃疡出血的疗效观察. 现代药物与临床 2016; 31: 659-662
8 柴守方. 自芨大黄煎液治疗上消化道出血21例. 中华中西医杂志 2003; 4: 78
9 谢志翔, 梁志明, 熊铭. 致康胶囊联合蒙脱石散剂治疗

■名词解释
幽门螺杆菌(*H. pylori*): 是革兰氏阴性、微需氧的细菌, 生存于胃及十二指肠的各区域内, 其与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌的发生密切相关, 是慢性胃炎、胃及十二指肠球部溃疡、胃黏膜淋巴瘤和胃恶性肿瘤的主要致病因素.

同行评价

本文的临床研究观察结果表明, 对非静脉曲张性上消化道出血的患者注射埃索美拉唑钠, 同时口服致康胶囊可以得到临床上比较满意的效果. 该治疗方法简单有效, 如病例选择合适, 可以推广.

上消化道出血42例疗效观察. 吉林医学 2009; 30: 56
10 步晓华, 张静, 李彦飞. 致康胶囊联合硫糖铝治疗糜烂性胃炎合并出血51例. 陕西中医 2014; 35: 173-175
11 沈欣, 赵宗平, 李德凤, 宗桂珍, 何伟. 致康胶囊对大鼠应激性胃溃疡的药效学研究. 中国中医基础医学杂志 2014; 20: 183-189
12 陈娟. 致康胶囊的科学鉴别研究. 黑龙江科技信息 2014; 18: 2
13 陈红莉, 唐建光, 段杨丽. 胃镜下喷洒致康胶囊混悬液治疗老年人上消化道出血的效果观察. 中国综合临床 2015; 31: 417-419
14 庄武, 王小萍. 致康胶囊对急性创伤出血患者凝血试验的影响. 浙江中医杂志 2010; 45: 416
15 赵莉, 许乐. 致康胶囊治疗糜烂性胃炎胃镜下黏膜活检出血自身对照临床研究. 中国新药杂志 2014; 23: 1305-1306

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 541-545

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.541

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

洛伐他汀在治疗老年冠心病中对乙型肝炎病毒携带者肝脏的影响

王国民, 陈克全, 李 宾, 李亚南

王国民, 湖北科技学院内科学教研室 湖北科技学院附属第一医院心内科 湖北省咸宁市 437100

陈克全, 湖北科技学院附属二医院心内科 湖北省咸宁市 437000

李宾, 湖北科技学院附属第一医院 湖北省咸宁市 437100

李亚南, 湖北科技学院 湖北省咸宁市 437000

王国民, 副主任医师, 主要从事心力衰竭、冠心病、心律失常方面的研究.

作者贡献分布: 王国民负责课题研究主要工作与论文写作; 陈克全负责资料搜集与数据分析; 李亚南负责实验试剂材料提供.

通讯作者: 王国民, 副主任医师, 437100, 湖北省咸宁市咸安区金桂路228号, 湖北科技学院附属第一医院心内科.
wgm1961@163.com
电话: 0715-8896013

收稿日期: 2016-12-01
修回日期: 2016-12-19
接受日期: 2017-01-09
在线出版日期: 2017-02-28

Effect of lovastatin treatment on liver function in elderly hepatitis B virus carriers with coronary heart disease

Guo-Min Wang, Ke-Quan Chen, Bin Li, Ya-Nan Li

Guo-Min Wang, Department of Internal Medicine, Hubei University of Science and Technology; Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei Province, China

Ke-Quan Chen, Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437000, Hubei Province, China

Bin Li, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei Province, China

Ya-Nan Li, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437000, Hubei Province, China

Correspondence to: Guo-Min Wang, Associate Chief Physician, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, 228 Jingui Road, Xianan District, Xianning 437100, Hubei Province, China. wgm1961@163.com

Received: 2016-12-01
Revised: 2016-12-19
Accepted: 2017-01-09
Published online: 2017-02-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of lovastatin treatment on liver function in elderly hepatitis B virus (HBV) carriers with coronary heart disease.

METHODS

From March 2013 to December 2015, 80 elderly HBV carriers who had coronary heart disease were included, and they were randomly divided into either a control group (n = 40) or an observation group (n = 40). The control group was given conventional therapy, while the observation group was treated with lovastatin on the basis of conventional therapy. Liver function indexes were compared between the two groups. The number of patients with liver exacerbation was also compared.

RESULTS

After treatment, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels had

背景资料
冠心病是影响中老年人身体健康的重要隐患. 他汀类药物已然成为临床上降血脂药物的首选, 不仅能够起到较明显的降血脂作用, 而且具有良好的耐受性, 能够极大降低心血管事件发生的概率.

同行评议者
何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病Ⅱ科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

研发前沿
他汀类药物在临床中表现出一定的不良反应, 尤其对有肝脏相关疾病患者可以导致一定程度的肝损害. 但是对何种类型和程度的肝脏疾病关系较大鲜有报道.

a significant increase in the observation group ($P < 0.05$), but not in the control group ($P > 0.05$). Direct bilirubin (DB) level increased significantly in both groups ($P < 0.05$), but total bilirubin (TB) level did not ($P > 0.05$). The elevations of ALT and AST in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the elevations of DB and TB had no statistical significance between the two groups. The observation group had a higher rate of ALT > upper limit of normal (ULN) than the control group, but with no statistical significance ($P > 0.05$), while the rate of ALT > 3 × ULN was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Lovastatin treatment can result in a higher rate of liver injury in elderly HBV carriers with coronary heart disease. The monitoring of liver function should be strengthened in this group of patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lovastatin; Coronary heart disease; Hepatitis B virus carrier; Liver function

Wang GM, Chen KQ, Li B, Li YN. Effect of lovastatin treatment on liver function in elderly hepatitis B virus carriers with coronary heart disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 541-545 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/541.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.541

摘要
目的
探讨洛伐他汀在治疗老年乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者冠心病中对肝脏的影响.

方法
选取2013-03/2015-12收治的携带有HBV的老年冠心病者80例, 随机分为对照组和观察组, 其中对照组40例进行常规治疗; 观察组40例在常规治疗的基础上加入洛伐他汀片治疗. 观察肝脏功能相关指标的变化, 统计患者肝脏发生病情恶化的人数.

结果
治疗后, 观察组的谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高, 且差异有统计学意义($P<0.05$), 对照组的ALT和AST升高, 但差异无统计学意义($P>0.05$); 2组治疗后直接胆红素(direct bilirubin, DB)增高($P<0.05$), 但总胆红素(total bilirubin, TB)升高($P>0.05$). 观察组的ALT、AST增幅明显高于对照组($P<0.05$), 2组TB和DB的增幅无统计学差异($P>0.05$). 观察组ALT>正常值上限(upper limit of normal, ULN)发生率高于对照组, 但无统计学意义($P>0.05$); 观察组ALT升高>3倍ULN的发生率高于阴性组($P<0.05$).

结论
HBV携带者的老年人接受洛伐他汀治疗冠心病时受到药物肝损害的影响大, 发生率较高, 需要加强肝功能的监测.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 洛伐他汀; 冠心病; 乙型肝炎病毒携带者; 肝脏功能

核心提要: 乙型肝炎病毒携带者的老年人接受洛伐他汀治疗冠心病时受到药物肝损害的影响大, 发生率较高.

王国民, 陈克全, 李宾, 李亚南. 洛伐他汀在治疗老年冠心病中对乙型肝炎病毒携带者肝脏的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 541-545 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/541.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.541

0 引言
冠心病是影响中老年人身体健康的重要隐患, 而血脂含量高是诱发冠心病的一个重要因素[1]. 他汀类药物从被发现至今经过多种形式的演化, 作为一种全世界应用最广的冠心病治疗药物, 已然成为临床上降血脂药物的首选, 不仅能够起到较明显的降血脂作用, 而且具有良好的耐受性, 能够极地大降低心血管事件发生的概率[2]. 但是, 有报道[3]指出该类药物在临床中表现出一定的不良反应, 尤其对有肝脏相关疾病患者可以导致一定程度的肝损害. 目前关于针对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带的老年人对药物反应的研究鲜有报道, 本文旨在用洛伐他汀作为代表研究发现他汀类药物对HBV携带的老年冠心病患者肝功能的影响.

相关报道
王秋娟等研究发现洛伐他汀治疗高血脂症具有良好的疗效与安全性. 郑东诞等研究发现普伐他汀与辛伐他汀的调脂作用相当, 均具有很好的耐受性.

表 1 治疗前各组肝功9项指标情况 (mean±SD)

分组	TP(g/L)	ALB(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TB(μmol/L)	DB(μmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	BUN(mmol/L)
对照组	70.23	44.21	25.12	29.02	11.19	3.67	0.85	4.35	5.24
	±9.21	±6.23	±7.23	±10.12	±6.12	±1.74	±0.51	±1.21	±1.87
观察组	68.43	43.67	26.08	28.78	10.87	3.55	0.79	4.41	5.18
	±8.12	±7.04	±6.45	±10.54	±6.54	±1.56	±0.48	±1.29	±1.79

TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; BUN: 基础水平尿素氮.

创新盘点
本文探讨了以洛伐他汀为代表的他汀类药物对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者老年人的肝脏影响.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-03/2015-12收治的老年冠心病患者80例, 且80例患者均携带HBV, 将其随机分成两组, 即对照组和观察组, 每组40例. 对照组男18例, 女22例, 平均年龄为68.1岁±15.2岁, 平均体质量为65.3 kg±3.4 kg; 洛伐他汀组有男19例, 女21例, 平均年龄为67.3岁±14.8岁, 平均体质量为64.3 kg±2.7 kg; 两组在性别、年龄、体质量上差异无统计学意义(P>0.05), 可以进行后续的研究观察.

入选标准: 80例研究病例均根据《内科学》第6版要求的冠心病的诊断标准. 排除严重的心律失常、心功能Ⅲ级以上和严重的肺、肾、肝等内脏器官和脑等重要器官的疾患的患者. 根据肝脏疾病诊断标准, 排除肝癌、肝硬化、肝腹水等严重的肝部疾病. 通过电话调查及病历资料了解单项HBsAb阳性患者是否有乙型肝炎疫苗接种史, 通过电话调查及患者门诊再次处方他汀药物的情况判断患者在生化检查期间是否坚持服用他汀类药物.

1.2 方法

1.2.1 实验方法: 对照组给予常规治疗, 即肠溶阿司匹林抗血小板聚集, 硝酸酯类药物扩张血管, 低分子肝素抗凝治疗, 给予活血化瘀的药物改善心肌营养, 并对伴发高血压及糖尿病患者进行对症处理. 观察组在常规治疗组的基础上按照药品说明剂量加用洛伐他汀片, 具体用法为: 患者口服洛伐他汀片剂量为20 mg/d, 1次/d, 晚上服用.

1.2.2 观察指标: 治疗前后肝功能相关生化指标的变化. 主要包括: 总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TB)、直接胆红素(direct bilirubin, DB)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、基础水平尿素氮(blood urea nitrogen, BUN).

以ALT升高>3倍正常值上限(upper limit of normal, ULN)诊断为药物性肝损害, 并作为停用他汀的指标观察时间: 0.5-3.5 mo. 他汀相关肝酶异常多见于开始用药或增大剂量的12 wk内.

统计学处理 使用SPSS13.0软件进行数据分析, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验处理数据, 计数资料采用χ^2检验, P<0.05视为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗前患者肝功能基本情况 治疗前, 2组ALB、TP等9项肝功能指标的平均值均较为接近, 2组患者的9项肝功能检测值差异无统计学意义(P>0.05, 表1).

2.2 治疗后2组患者的肝功能变化情况 治疗后, 观察组的ALT和AST升高, 且差异有统计学意义(P<0.05), 对照组的ALT和AST升高, 但差异无统计学意义(P>0.05); 2组治疗后DB增高(P<0.05), 但TB升高(P>0.05, 表2).

2.3 治疗后2组肝功能指标平均增幅比较 观察组的ALT增幅为31.12, AST为6.24; 对照组ALT增幅为54.67, AST为25.21, 观察组的ALT和AST增幅明显高于对照组(P<0.05); 对照组的TB和DB增幅分别为23.43、48.12, 观察组的TB和DB增幅分别为19.87、24.56, TB和DB的增幅无统计学差异(P>0.05).

2.4 2组肝损害发生比较 观察组ALT>ULN发生率高于对照组(27.5% *vs* 15.0%), 差异有统计学意义(P<0.05); 观察组ALT升高>3倍ULN的发生率高于阴性组(5% *vs* 0%, P<0.05), 差异有统计学意义.

3 结论

随着生活水平的提高、工作压力的增加和生

应用要点
HBV携带者的老年人在接受洛伐他汀治疗冠心病时需要加强肝功能的监测.

名词解释
洛伐他汀: 新型调整血脂药, 由于其独特的疗效, 被誉为治疗心血管系统疾病的里程碑, 深受广大患者的欢迎.

表 2　治疗前后2组肝功能变化比较 (mean±SD)

分组	ALT(U/L)		AST(U/L)		TB(μmol/L)		DB(μmol/L)	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
对照组	25.12±7.23	26.23±6.34	29.02±10.12	29.87±10.19	11.19±6.12	11.87±6.86	3.67±1.74	4.01±1.98[a]
观察组	26.08±6.45	41.12±10.32[a]	28.78±10.54	38.32±9.22[a]	10.87±6.54	11.43±6.43	3.55±1.56	5.02±2.11[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素.

活作息的不规律, 全世界血脂异常和心脑血管疾病的发病率呈上升趋势. 作为经过几十年的发展, 他汀类药物从发现至今, 已经在冠心病的一级和二级预防中发挥了重要的作用, 不仅在西方发达国家应用量之大, 而且在我国的处方量也呈逐年上升的趋势[4]. 他的作用主要体现在降低低密度载脂蛋白, 抑制3-羟基-3-甲基辅酶A还原酶的活性, 从而降低了心血管疾病由于动脉粥样硬化导致的心脏病发病风险和病死率[5]. 本文选取了有代表性的洛伐他汀类作为研究对象, 因为他与其他他汀类物质都有共同的特点: 是HMG-CoA还原酶选择性抑制剂, 通过抑制HMG-CoA还原酶和胆固醇在肝脏的生物合成而降低血浆胆固醇和脂蛋白水平, 并能通过增加肝细胞表面低密度脂蛋白受体数目而增加LDL的摄取和分解代谢[6].

洛伐他汀虽然在治疗心血管疾病方面功不可没, 但是有不少报道[7]指出该类药物对肝脏有一定的毒性, 容易造成肝功能的下降甚至损伤. 国外有大量关于肝损伤的报道, 不同他汀类药物会导致不同的肝损害类型和肝损害的发生率; 在衡量肝脏机能和状态的检测参数中, 有多达30种生化指标[8]. 其中以TP、ALB、ALT、AST、TB、DB、TG、TC、BUN最为常见, 也是最有代表性的参数. 肝病的功能减退以及疾病的发生常常伴有这些检测指标的值超出正常范围, 或高于检测上限或低于检测下限[9]. 在本文的研究中, 使用洛伐他汀药物的观察组出现了AST与ALT的显著升高, 无论与用药前相比还是与对照组相比差异均具有统计学意义(P<0.05), 且观察组有2人的ALT>3倍ULN, 认为造成了肝部损伤. 有研究认为他汀类药物引起的AST、ALT等指标的升高是肝脏对药物的一种适应性反应[10]. 事实上鉴别适应性耐受, 尤其是病毒携带者的肝损伤是非常困难的. 接受他汀药物治疗的老年人患者, 时常伴有肥胖、糖尿病、NAFLD等, 这些现象均可导致反映肝功能指标酶的波动和异常, 掩盖肝轻微损伤的真相[11]. 肝的常规诊断不需要进行活检, 因此目前没有其他特异性的指标判断药物性肝损害, 无法避免漏诊情况的发生, 其真正的发生率也要比报道的高[12].

洛伐他汀导致AST、ALT增高, 但是肝损害的机制尚不明确. 可能是(1)细胞色素P450代谢异常. P450对药物代谢非常重要, 其代谢异常可以导致药物性肝损伤. 多种心脑血管药物均属于P450代谢, 与洛伐他汀合用时会产生CYP3A4或CYP2C8/9的竞争性抑制而影响药物的代谢出现不良反应加大[13]; (2)缺乏甲羟戊酸盐. 有实验证明家兔接受补充甲羟戊酸可防止由于大剂量的洛伐他汀引起的肝坏死现象. 甲羟戊酸盐作为合成辅酶Q10的必需物, 缺乏会导致辅酶Q10的合成发生障碍, 抑制能量的产生, 细胞因能量消耗而凋亡[14]; (3)免疫作用影响. 药物性自身免疫性肝病是药物性肝损害的一种重要机制. 洛伐他汀具有明确的抗炎作用, 理论上有利于免疫性的疾病. 例如, 相关报道已指出洛伐他汀能在体内抑制1型辅助性T细胞的活化, 能降低干扰素对主要组织相容性复合物Ⅱ的表达, 从而减少致炎性细胞因子的产生. 但也有学者认为洛伐他汀的免疫调节作用可能对某些乙型、丙型肝炎等传染性疾病有害[15]. 在一些较敏感的患者中洛伐他汀反而会诱发自身免疫性肝病. 已有多篇文献报道了他汀药物导致自身免疫性肝炎的病例. 肝细胞感染HBV后, 主要通过免疫机制直接或间接地损害肝细胞调节性T细胞可以抑制效应T细胞的功能, 在这一免疫反应中起重要作用. 调节性T细胞的功能和数量的变化可影响慢性HBV携带患者的抗病毒反应. 被证明他汀类药物在

体内能通过诱导Foxp3转录因子增加调节性T细胞的数量, 因此长期服用洛伐他汀可能加重乙型肝炎患者病情.

本研究只统计了患者服用洛伐他汀治疗后3 mo的肝功能变化情况, 更长时间的服药安全性还不能解释, 对于慢性乙型肝炎患者的用药安全性尚需进一步研究. 总之, HBV携带者的老年人接受洛伐他汀治疗冠心病时受到药物肝损害的影响大, 发生率较高, 需要加强肝功能的监测.

4 参考文献

1 Clearfield M. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 5-6, 8 [PMID: 19097304 DOI: 10.1056/NEJMoa0706201]
2 曹荣婷. 降脂治疗对急性心肌梗死合并心房颤动患者的临床效果. 中国实用医药 2009; 10: 123-124
3 周永平. 辛伐他汀对冠心病患者新发心房颤动的预防作用. 中国医药导报 2011; 21: 79-80
4 严晓伟. 他汀类药物的肝脏安全性. 中华心血管病杂志 2011; 39: 201-202
5 Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56: 374-380 [PMID: 21889469 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.023]
6 王凤芝. 辛伐他汀致药物性肝损害1例. 中国执业药师 2011; 8: 6-7
7 郭恒, 程晟. 氟伐他汀致肝损害. 药物不良反应杂志 2010; 12: 366-368
8 王颖, 王吉云. 他汀导致肝酶升高63例回顾性分析. 中国医药导刊 2011; 13: 267-268
9 Sugatani J, Sadamitsu S, Kurosawa M, Ikushiro S, Sakaki T, Ikari A, Miwa M. Nutritional status affects fluvastatin-induced hepatotoxicity and myopathy in rats. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 1655-1664 [PMID: 20587623 DOI: 10.1124/dmd.110.034090]
10 Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 317-324 [PMID: 22560377 DOI: 10.1016/j.ejim.2012.01.004]
11 Dirks AJ, Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C1208-C1212 [PMID: 16885396 DOI: 10.1152/ajpcell.00226.2006]
12 Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, Hoppeler H, Breil F, Draeger A. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009; 181: E11-E18 [PMID: 19581603 DOI: 10.1503/cmaj.081785]
13 董婧, 陈西敬, 宋捷. 阿托伐他汀大鼠体内药动学及肠肝循环研究. 中国药科大学学报 2008; 39: 55-59
14 Cermak R, Wein S, Wolffram S, Langguth P. Effects of the flavonol quercetin on the bioavailability of simvastatin in pigs. *Eur J Pharm Sci* 2009; 38: 519-524 [PMID: 19804821 DOI: 10.1016/j.ejps.2009.09.018]
15 徐旭红, 刘敏, 巴震. 氟伐他汀、辛伐他汀治疗肾病时肝功能损害的比较研究. 浙江医学 2006; 28: 619-621

同行评价

本文所关注的老年冠心病患者合并HBV感染人群使用洛伐他汀安全性问题是临床中需要关注的问题, 具有一定重要性. 洛伐他汀对HBV感染者的影响文献报道较少, 有一定创新性与临床价值.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 546-551

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.546

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

大肠息肉临床路径的实施效果及改进

王梅阑, 陈文清, 李亚军, 王雅锌, 李玉琴

背景资料

临床路径是有组织的多学科专业人员针对有特定疾病患者实行的有明确诊疗步骤的照顾计划, 而大肠息肉为消化内科常见疾病, 变异小, 诊疗过程简单, 对大肠息肉患者进行临床路径管理, 可规范其诊疗过程.

王梅阑, 陈文清, 李亚军, 李玉琴, 吉林大学第一医院胃肠内科 吉林省长春市 130000

王雅锌, 鄂尔多斯市中心医院消化内科 内蒙古自治区鄂尔多斯市 017000

王梅阑, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 王梅阑与李玉琴对本文所作贡献均等; 此课题由王梅阑与李玉琴设计; 研究过程由王梅阑、陈文清、李亚军及李玉琴操作完成; 数据分析由王梅阑、陈文清、李亚军及王雅锌完成; 本论文写作由王梅阑与李玉琴完成.

通讯作者: 李玉琴, 副教授, 副主任医师, 130000, 吉林省长春市朝阳区新民大街71号, 吉林大学第一医院胃肠内科.
liyuqin-401@163.com
电话: 0431-81875186

收稿日期: 2016-12-01
修回日期: 2017-01-04
接受日期: 2017-01-11
在线出版日期: 2017-02-28

Implementation and improvement of clinical pathway for colorectal polyps

Mei-Lan Wang, Wen-Qing Chen, Ya-Jun Li, Ya-Xin Wang, Yu-Qin Li

Mei-Lan Wang, Wen-Qing Chen, Ya-Jun Li, Yu-Qin Li, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China

Ya-Xin Wang, Department of Gastroenterology, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Yu-Qin Li, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Street, Chaoyang District, Changchun 130000, Jilin Province, China. liyuqin-401@163.com

Received: 2016-12-01
Revised: 2017-01-04
Accepted: 2017-01-11
Published online: 2017-02-28

同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 李卫强, 副教授, 副主任医师, 宁夏医科大学中医学院

Abstract

AIM

To evaluate the effect of the clinical pathway for colorectal polyps and try to improve its effect.

METHODS

The clinical data of patients with colorectal polyps treated at the Department of Gastroenterology of the First Hospital of Jilin University were retrospectively analyzed. Patients with colorectal polyps treated *via* the clinical pathway were included in a clinical pathway group and the others in a control group. The hospitalization cost, medicine cost, hospitalization time, and satisfaction degree of the two groups were compared. The PDCA cycle theory was applied to the management of the clinical pathways, and then the trend of changes in evaluation indexes was assessed.

RESULTS

The hospitalization cost, medicine cost, and duration of hospitalization in the clinical pathway group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$), but the degree of patients' satisfaction was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$).The evaluation indicators including length of stay, preoperative hospital stay, total cost, bed fee, special care cost and medicine cost showed a gradual downward trend after the application of the PDCA cycle theory to the clinical pathway for colorectal polyps.

CONCLUSION
Clinical pathway can effectively reduce hospitalization cost, shorten hospitalization days, and increase the degree of patients' satisfaction. The application of the PDCA cycle theory to the clinical pathway can result in a continuous quality improvement.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Clinical pathway; PDCA cycle; Colorectal polyps; Hospitalization day; Hospitalization costs

Wang ML, Chen WQ, Li YJ, Wang YX, Li YQ. Implementation and improvement of clinical pathway for colorectal polyps. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 546-551 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/546.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.546

摘要
目的
评价大肠息肉临床路径实施效果, 探索其改进方法.

方法
对吉林大学第一医院胃肠内科收治的大肠息肉患者临床资料进行回顾性分析, 将实施大肠息肉临床路径患者作为临床路径组, 另一组为对照组, 对2组患者总住院费、药费、住院日、患者满意度等评价指标进行比较. 将PDCA循环理论应用于大肠息肉临床路径管理, 观察临床路径后各评价指标的逐年变化趋势.

结果
大肠息肉临床路径组患者总住院费、药费、住院日等均较对照组下降(P<0.01), 患者满意度增加(P<0.01). 实施大肠息肉临床路径后总住院日、术前住院日、总住院费、床位费及特护费、药费呈逐渐下降趋势(P<0.01).

结论
临床路径可有效控制住院费, 缩短住院天数, 增加患者满意度. 将PDCA循环理论应用于临床路径可对其进行持续质量改进.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 临床路径; PDCA循环; 大肠息肉; 住院日; 住院费

核心提要: 本文通过对实施大肠息肉临床路径管理前后的各评价指标进行比较, 得出临床路径管理可有效控制住院费, 缩短住院天数, 增加患者满意度. 运用PDCA循环理论可对大肠息肉临床路径进行持续质量改进.

王梅阑, 陈文清, 李亚军, 王雅锌, 李玉琴. 大肠息肉临床路径的实施效果及改进. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 546-551 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/546.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.546

0 引言
大肠息肉为消化内科常见疾病, 诊疗过程相对简单, 且变异小. 随着内镜技术的发展与器械的不断改进, 使得内镜下治疗成为大肠息肉治疗的首选[1]. 临床路径是指有组织的多学科专业人员针对有特定疾病患者实行的有明确诊疗步骤的照顾计划[2]. 已在欧、美等国家得到广泛推广, 截止2003年, 美国已有超过80%医院实行临床路径[3,4]. 他能有效控制医疗费用、合理利用医疗资源、降低医疗成本、规范治疗[5]. 吉林大学第一医院自2010年开始对大肠息肉内镜下切除患者实施临床路径管理.

1 材料和方法
1.1 材料 选取施行大肠息肉临床路径前1年及后5年行内镜下大肠息肉切除患者作为研究对象. 所选入患者全部符合: 第一诊断必须符合ICD-10: D12.6/D12.8/K62.1/K63.5大肠息肉疾病编码; 无肝、肾、心脏等严重合并疾病. 吉林大学第一医院大肠息肉临床路径分2个子路径, 分别为行内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)组和普通息肉切除术组, 后者包括氩离子凝固术和高频电凝切除术. 临床路径初期仅将行普通息肉切除术患者纳入临床路径, 自2011年起将行EMR患者纳入临床路径.

1.2 方法 对施行临床路径前后患者术前住院日、总住院日、总住院费、药费、药品比、床位费及特护费、患者满意度调查等指标进行分析. 为了消除物价上涨, 通货膨胀等因素, 利用2009年至2015年吉林省居民消费价格指数(分别为100.1、103.7、105.2、102.5、102.9、102.0、101.7), 以2009年为基准, 对2010-2015年研究中所涉及费用进行标准化处

研发前沿
目前研究多集中于大肠息肉临床路径的实施效果, 针对于路径中存在问题及具体改进措施的研究较少, 通过PDCA循环理论不断改进大肠息肉临床路径成为研究热点.

相关报道
目前大量研究表明, 将临床路径应用于大肠息肉治疗的管理, 可有效控制住院费、缩短住院日、增加患者满意度. 但在临床路径实施过程中存在很多问题, 有待进一步改进.

创新盘点
本文详细阐述了大肠息肉临床路径实施过程中存在的问题, 并将PDCA循环理论应用于临床路径管理, 针对相应问题提出具体改进措施, 进而对临床路径进行持续质量改进.

表 1 大肠息肉临床路径表单

住院时间	长期医嘱	临时医嘱
第1阶段: 术前	二级或三级护理	血、尿、便常规+隐血
	普食或少渣饮食	肝、肾功能、电解质、血糖、凝血功能、感染性疾病筛查(乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎病毒、艾滋病、梅毒)
	患者既往基础用药(必要时)	心电图、胸片、腹部超声
		清肠剂: 舒泰清3盒
		(必要时)清洁灌肠2次
		拟明日行结肠镜检查及治疗
第2阶段: 手术日	一级护理	营养液静点
	禁食/全流食	
	患者既往基础用药(必要时)	
第3阶段: 术后	二级护理	营养液静点
	禁食/全流食/少渣饮食	出院医嘱
	患者既往基础用药(必要时)	

理. 观察临床路径前后各指标变化情况及临床路径后逐年变化趋势, 进而了解临床路径实施效果, 根据变化趋势探索临床路径各环节不合理之处, 运用PDCA循环理论, 即计划(Plan)、执行(Do)、检查(Check)、修正(Act)循环, 对内镜下治疗大肠息肉临床路径进行持续改进[6,7].

1.2.1 临床路径制定及流程: 依据卫生部出台《临床路径管理指导原则》, 结合吉林大学第一医院实际情况, 遵循循证医学原则, 确定完成临床路径标准诊疗流程需要的时间, 包括总时间和主要诊疗阶段的时间范围[8], 具体诊疗流程如表1.

1.2.2 PDCA循环应用: (1)计划阶段: 成立临床路径评价及实施小组, 临床路径评价小组对临床路径实施小组制定的诊疗流程进行核实及论证, 指出不合理之处及修改意见, 最终达成共识; (2)执行阶段: 因为临床路径需要多学科共同协作完成, 积极调动医护人员、内镜中心、病理科、医务科、信息中心等各学科积极性, 定期进行专题培训, 严格按计划执行临床路径; (3)检查及修正阶段: 定期回顾总结, 通过对各项指标监测, 对于费用增长、住院时间延长等负性变异提出改进意见. 对于未能解决的问题, 继续在下一个循环中改进.

统计学处理 本文采用SPSS22.0软件包对数据进行统计分析, 对于连续性定量资料, 首先采用K-S正态性检验分析其是否服从正态分布, 经分析本文所涉及数据均不服从正态分布, 故均采用中位数和四分位数表示其分布, 采用Kruskal-Wallis *H*检验比较组间差异. 对于分类资料, 采用构成比描述其分布, 采用χ^2检验比较组间差异. 本文所有检验均为双侧检验, 结果以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 临床路径前后各评价指标比较 收录完成大肠息肉临床路径患者共686例作为临床路径组, 临床路径前行内镜下大肠息肉切除患者共102例作为对照组, 2组患者年龄、性别、息肉个数等差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 临床路径组总住院费等各项指标均较对照组下降, 患者满意度增加($P<0.01$, 表2).

2.2 普通息肉切除术组各评价指标比较 总住院费: 各年间差异有统计学意义($P<0.01$), 两两比较可得2011年>2010年>2012年-2013年>2014年-2015年; 药费、药品比: 各年间差异有统计学意义($P<0.01$), 2010年-2011年>2012年>2013年-2015年; 床费及特护费: 各年间差异有统计学意义($P<0.01$), 2014年-2015年>2010年-2013年; 总住院日及术前住院日: 差异无统计学意义, *P*值分别为0.939、0.992, 平均值呈下降趋势(表3).

2.3 EMR组各评价指标比较 总住院费: 各年间差异有统计学意义($P<0.01$), 两两比较可得2011年-2012年>2013年-2014年>2015年; 药费、药品比: 各年间差异有统计学意义($P<0.01$), 2011年-2013年>2014年>2015年; 床费及特护费: 各年间差异有统计学意义($P<0.01$), 2014年-2015年>2011年-2013年; 术前住院日: 各年间差异无统计学意义($P = 0.972$),

表 2　临床路径前后各项评价指标比较

分组	总住院费(元)	药费(元)	床费特护费(元)	术前住院日(d)	总住院日(d)	患者满意度(分)
临床路径组	6255.5	1238.7	148.8	3	6	89.5
	(5510.4, 7019.5)	(1124.6, 1403.8)	(118.0, 229.5)	(2, 3)	(5, 8)	(87, 92)
对照组	4151.6	510.5	131.0	2	5	95.0
	(3535.1, 4860.8)	(411.2, 676.9)	(100.8, 188.3)	(1, 2)	(4, 6)	(91, 98)
χ^2值	192.39	233.204	10.525	114.932	70.121	106.968
*P*值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3　普通息肉切除术组各年份各项评价指标比较

年份	总住院费(元)	药费(元)	药品比(%)	床费及特护费(元)	均术前住院日(d)	均总住院日(d)
2010年	4181.4(3485.7, 4698.6)	505.6(440.3, 631.0)	13.2(10.8, 16.6)	115.7(86.8, 144.6)	1.69	4.23
2011年	4306.2(3886.4, 4895.2)	554.1(482.8, 664.1)	12.7(11.6, 15.0)	115.0(81.1, 143.5)	1.60	4.22
2012年	3831.5(3335.6, 4669.7)	478.2(436.4, 549.7)	12.6(10.8, 14.1)	105.5(95.7, 150.2)	1.50	4.08
2013年	3668.7(3298.3, 4420.6)	406.6(335.7, 654.7)	10.5(9.1, 13.5)	108.2(93.0, 120.4)	1.49	4.05
2014年	3534.3(2938.0, 3765.1)	364.1(244.9, 490.8)	9.8(8.1, 14.8)	205.8(114.2, 264.1)	1.43	4.00
2015年	3592.5(2617.8, 3934.5)	329.8(278.6, 409.2)	10.6(9.2, 12.5)	197.0(178.5, 215.4)	1.41	4.00
χ^2值	39.656	64.833	26.125	77.117		
*P*值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

表 4　EMR组各年份各项评价指标比较

年份	总住院费(元)	药费(元)	药品比(%)	床费及特护费(元)	均术前住院日(d)	均总住院日(d)
2011年	4813.4(4043.6, 5734.9)	623.6(487.3, 749.8)	13.3(10.1, 16.3)	110.5(99.0, 146.7)	1.77	5.68
2012年	4726.0(4021.2, 5511.3)	687.1(513.7, 847.5)	14.8(11.6, 17.7)	114.0(93.9, 157.4)	1.70	5.59
2013年	4500.9(3868.1, 4934.3)	588.2(465.9, 763.2)	13.4(11.1, 16.4)	106.5(89.1, 166.0)	1.67	5.44
2014年	4187.9(3412.3, 5033.0)	507.5(428.6, 572.2)	12.2(10.9, 14.6)	210.5(158.5, 274.4)	1.64	5.29
2015年	3853.8(3275.1, 4681.3)	396.3(348.9, 598.1)	11.1(9.5, 14.8)	210.4(180.2, 245.6)	1.59	5.02
χ^2值	28.843	50.814	22.674	162.993		
*P*值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

EMR: 内镜黏膜切除术.

平均值呈下降趋势; 总住院日: 各年间差异有统计学意义(P = 0.018), 2015年<2011年-2014年, 平均值呈下降趋势(表4).

3 讨论

3.1 临床路径前后大肠息肉内镜下治疗患者效果评价分析　临床路径的实施可以简化诊治流程, 使单一病种的治疗更规范化, 避免同一病种因诊治医生不同而有明显差异[9]. 吉林大学第一医院胃肠内科通过加强与其他学科共同协作, 使临床路径患者在入院第一时间即按临床路径规定流程进行术前准备及治疗, 避免不必要、不合理的检查及用药; 向患者及家属告知住院期间详细诊疗计划, 增加对医护人员治疗及护理的依从性; 通过对临床路径小组定期规范严格的培训, 提高医疗团队质量, 使患者在最短时间内完成治疗[10]. 研究表明大肠息肉临床路径后患者术前住院日、总住院日、总住院费、药费、药品比、床费及特护费等指标较临床路径前明显降低. 满意度调查问卷可见临床路径患者出院时满意度较临床路径前明显增加, 符合其他学者的研究结论[2].

应用要点
大肠息肉临床路径的制定对于控制患者总住院费, 缩短住院日, 增加患者满意度等效果明确. 大肠息肉为临床常见病, 而其切除对于预防结肠癌的发生有重要意义, 规范大肠息肉治疗对临床工作的意义重大.

名词解释
临床路径: 指针对某一疾病建立一套标准化治疗模式与治疗程序, 以循证医学证据和指南为指导来促进治疗组织和疾病管理的方法, 最终起到规范医疗行为的作用;
PDCA循环: 即计划(Plan)、执行(Do)、检查(Check)、修正(Act)循环, 是管理学中的一个通用模型, 被广泛宣传和运用于持续改善管理质量的过程.

表 5 延长术前住院日、总住院日和增加住院费的原因及改进措施

术前住院日	
对术前合并症的治疗	术前于专科门诊诊治, 加强门诊过渡
术前检查等待时间延长	及早安排预约检查, 入院即提检相关化验
入院前应用抗凝药物	门诊详细询问病史, 明确是否应用抗凝药
手术时间安排延迟	加强经治医生培训及管理
	住院时避免节假日, 及早安排预约手术
	内镜中心预约台设立临床路径患者预约绿色通道
总住院日	
术后并发症治疗	提高术者水平
	加强术后健康教育宣讲, 进而增加患者依从性
缩短术前住院日	同上
患者要求住院巩固治疗	加强临床路径宣讲, 告知临床路径诊治流程
女性生理期	针对女性患者避免月经前期入院
住院期间感染	加强病房通风、消毒工作, 避免交叉感染
住院费用	
药费	规范肠外营养, 避免预防应用抗生素
	避免基础疾病的不合理合并用药
检查及化验费	严格按照临床路径要求提检检查及化验
	避免其他合并症相关检查
床费及特护费	缩短住院日, 尝试开展日间病房

3.2 PDCA循环应用于大肠息肉临床路径管理及成效 吉林大学第一医院胃肠内科自2010年起对大肠息肉进行临床路径管理, 执行初期即采用PDCA循环方法, 以每年为一个PDCA循环, 对大肠息肉临床路径进行持续质量改进. 临床路径小组主要针对延长术前住院日、总住院日及增加住院各项费用原因进行汇总、审查, 找出存在问题, 并提出相应改进措施(表5).

3.2.1 针对总住院费管理: 临床路径执行初期, 患者住院费呈现上升趋势, 分析其原因主要为不合理检查(主要包括胃镜、CT检查、过多的化验等)费及不合理药费的增长. 临床路径执行小组针对以上原因提出相应改进措施. 规范术前检查, 严格按照路径的要求进行检查, 必要时可有针对性提检相关检查. 其次, 应明确告知患者临床路径的诊疗流程, 避免无关检查. 通过对药费各组成分析, 主要包括肠外营养、抗生素及其他基础疾病的合并用药等. 规范肠外营养, 根据切除息肉个数以及创面大小来适当调整禁食水天数, 给予患者足够营养支持的同时, 根据病情尽量缩短禁食水天数, 减少肠外营养量, 进而减少总药费. 避免预防性应用抗生素, 研究表明无免疫力低下及其他高危因素的大肠息肉患者, 行内镜下高频电圈套切除术或EMR时, 围术期预防性应用抗生素没有明确临床意义[11]. 医生开具抗菌药物处方时要严格按照卫生部抗菌药物临床应用分级管理的使用权限, 根据患者相应细菌病原学诊断, 合理选择抗菌药物的种类[12]. 避免对于基础疾病的不合理合并用药. 经过几个PDCA循环的持续改进, 总住院费逐渐下降. 床费及特护费于2014和2015两年较前增长明显. 可以尝试开展针对大肠息肉临床路径患者的日间病房, 这种医疗模式可将术前准备于日间病房完成[13]. 此方案正在策划中, 将在下一个PDCA循环中尝试实行.

3.2.2 对术前住院日及总住院日管理: 2组术前住院日各年差异无统计学意义, 但平均术前住院日呈下降趋势. 表明通过加强对临床路径执行小组培训、各部门沟通协作及门诊过渡等措施, 术前住院日得到一定控制. 普通息肉切除术组总住院日各年差异无统计学意义, 但EMR组2015年总住院日较前缩短. 分析其原因考虑EMR较普通息肉切除术难度大, 主要用于切除较大息肉, 发生术后感染、出血等风险增大. 其中, 出血为最常见术后并发症, 有学者研究表明横向切断血管、不恰当的应用高频电凝术及凝血不充分等均会增加出血风险, 尤其是行无蒂息肉切除时[14]. 通过不断提高术者的内镜治疗水平, 改进对患者的术后护理, 加强

医患沟通, 避免女性月经前期入院, 加强病房通风、消毒工作等措施, 减少了不良事件的发生, 缩短总住院日, 一定程度上减少总住院费, 进而不断改进大肠息肉临床路径. 入院时即详细告知患者临床路径治疗流程, 使患者预知住院天数和即将接受的治疗方案, 增加患者依从性, 避免了患者要求路径以外不合理检查和术后为巩固治疗延长住院日等情况.

临床路径是标准化的诊疗模式, 但不应丧失其个性化, 个性化包括医院特色以及医生与患者的特点[15]. 大肠息肉临床路径已在吉林大学第一医院胃肠内科开展多年, 取得了一定的成效. 将PDCA循环理论应用于大肠息肉临床路径管理, 可促进临床路径的持续改进, 但其仍处于探索阶段, 很多机制尚不成熟, 与国外临床路径实施情况存在一定差距. 国外文献报道其临床路径入径筛查非常严格, 术前准备时间较短, 很多检查于门诊完成, 术后住院时间较短, 出院后随访机制健全, 如出现异常可随时入院[16]. 吉林大学第一医院胃肠内科将针对以上差距, 在下一个PDCA循环中重点进行改进, 通过多学科专业人员共同协作, 及时发现临床路径中的不合理之处, 从多角度多方面分析其原因, 制定一个具有吉林大学第一医院特色的大肠息肉临床路径模式[17].

4 参考文献

1 郭丽梅, 郭江川, 耿昌友, 夏林. 内镜下治疗结肠息肉101例临床分析. 医药前沿 2014; 4: 77
2 Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Willis J, Snow P, Kugler J. The effects of clinical pathways on professional practice, patient outcomes, length of stay, and hospital costs: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eval Health Prof* 2012; 35: 3-27 [PMID: 21613244 DOI: 10.1177/0163278711407313]
3 Kinsman L, Rotter T, James E, Snow P, Willis J. What is a clinical pathway? Development of a definition to inform the debate. *BMC Med* 2010; 8: 31 [PMID: 20507550 DOI: 10.1186/1741-7015-8-31]
4 Xu GG, Sathappan SS, Jaipaul J, Chan SP, Lai CH. A review of clinical pathway data of 1, 663 total knee arthroplasties in a tertiary institution in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 924-928 [PMID: 19082198]
5 Fourney DR, Dettori JR, Hall H, Härtl R, McGirt MJ, Daubs MD. A systematic review of clinical pathways for lower back pain and introduction of the Saskatchewan Spine Pathway. *Spine* (Phila Pa 1976) 2011; 36: S164-S171 [PMID: 21952187 DOI: 10.1097/BRS.0b013e31822ef58f]
6 Wu SW, Chen T, Xuan Y, Xu XW, Pan Q, Wei LY, Li C, Wang Q. Using Plan-Do-Check-Act Circulation to Improve the Management of Panic Value in the Hospital. *Chin Med J* (Engl) 2015; 128: 2535-2538 [PMID: 26365975 DOI: 10.4103/0366-6999.164984]
7 郭作兵, 孙淑娟. 临床药师在实施慢性阻塞性肺疾病临床路径中的作用分析. 中国执业药师 2014; 11: 10-14
8 张灿灿. 临床路径规范凸显患者安全-解读《临床路径管理指导原则(试行)》征求意见稿. 中国卫生 2009; 14: 48-49
9 李婷, 孔祥金. 全膝关节置换临床路径效果评价. 医学与哲学 2015; 36: 43-45
10 郭顺萍. 临床路径对住院天数和住院费用的影响分析. 中国病案 2015; 16: 46-49
11 叶慈慈, 翁雪健, 吴素娜, 叶毅, 徐蓓蓓. 内镜下大肠息肉摘除术围术期预防性抗生素应用的临床研究. 临床合理用药杂志 2014; 7: 78-79
12 陈霞, 刘沫. 脑出血患者临床路径实施效果研究. 重庆医学 2014; 43: 885-886
13 Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland; British Association of Day Surgery. Day case and short stay surgery: 2. *Anaesthesia* 2011; 66: 417-434 [PMID: 21418041 DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06651.x]
14 Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A, Głowacki J, Nałecz A. Blood supply of colorectal polyps correlates with risk of bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 1004-1009 [PMID: 16733117 DOI: 10.1016/j.gie.2005.11.063]
15 戴力辉, 赵亮, 姚园, 增光. 对公立医院改革背景下临床路径管理模式的若干认识与思考. 现代医院管理 2010; 8: 10-12
16 赵亮, 张颖, 胡牧, 金昌晓, 刘晓光, 陈仲强. 临床路径实施与应用效果探讨. 中华医院管理杂志 2010; 26: 497-500
17 Pearson SD, Goulart-Fisher D, Lee TH. Critical pathways as a strategy for improving care: problems and potential. *Ann Intern Med* 1995; 123: 941-948 [PMID: 7486490 DOI: 10.7326/0003-4819-123-12-199512150-00008]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

同行评价

本文就大肠息肉临床路径的实施效果进行总结分析, 提出其规范临床诊疗, 降低医疗费用, 提高患者满意度等方面的优势, 并对路径实施中的问题进行分析, 提出相应改进意见, 具有一定的科学性和临床应用价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 552-559

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.552

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

小肠血管畸形患者再出血危险因素及沙利度胺干预治疗

王 亚, 张金平, 牛 颖, 李建生

背景资料

不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)是威胁患者生命安全的一个常见原因, 而OGIB中的5%-10%来自小肠出血, 而小肠血管畸形是小肠出血的主要原因, 由于胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)及小肠镜被越来越多的应用于临床, 越来越多的小肠血管畸形被检出. 但目前在临床上尚无明确的诊断标准及统一的治疗方法, 故对该病的研究不可或缺.

王亚, 张金平, 牛颖, 李建生, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

王亚, 在读硕士, 主要从事消化内镜的诊断及治疗方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由李建生与张金平设计; 研究过程由王亚与牛颖操作完成; 资料与数据整理由牛颖完成; 数据分析及论文写作由王亚完成.

通讯作者: 张金平, 副教授, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
zhangjp@zzu.edu.cn
电话: 0371-66913220

收稿日期: 2016-11-27
修回日期: 2016-12-28
接受日期: 2017-01-09
在线出版日期: 2017-02-28

Re-bleeding events in patients with small intestinal vascular malformation: Risk factors and effect of treatment with thalidomide

Ya Wang, Jin-Ping Zhang, Ying Niu, Jian-Sheng Li

Ya Wang, Jin-Ping Zhang, Ying Niu, Jian-Sheng Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin-Ping Zhang, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zhangjp@zzu.edu.cn

Received: 2016-11-27
Revised: 2016-12-28
Accepted: 2017-01-09
Published online: 2017-02-28

Abstract

AIM

To investigate the risk factors for re-bleeding events in patients with small intestinal vascular malformation and assess the influence of thalidomide on the re-bleeding rate.

METHODS

This study involved patients with gastrointestinal bleeding referred to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University for capsule endoscopy (CE) and enteroscopy between January 2012 and December 2014. Only patients with small intestinal vascular malformation were included in the study. Follow-up data were obtained through medical records review, telephone interviews or follow-up clinic visits to identify the risk factors associated with re-bleeding. Based on the follow-up data, the re-bleeding rate was compared between patients who had been treated with thalidomide and those who had not.

RESULTS

A total of 156 patients were included in the study, and all of them completed the follow-up, with a mean follow-up duration of 10.78 ± 7.64 mo. Multiple regression analysis identified that presence of hypertension (HR = 1.994, 95%CI: 1.236-3.125, P = 0.005), multiple lesions (≥3) (HR = 1.644, 95%CI: 1.002-2.703, P = 0.049) and liver cirrhosis (HR = 2.116, 95%CI: 1.063-4.212, P = 0.033) were significant independent predictors of re-bleeding, while treatment with thalidomide was a protecting factor (HR = 0.497, 95%CI: 0.303-0.816, P = 0.006). The cumulative re-bleeding rates in

同行评议者

郭晓钟, 教授, 辽宁省沈阳市, 沈阳军区总医院消化内科; 蒋波涛, 副主任医师, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科; 刘爱群, 副主任医师, 广西医科大学附属肿瘤医院内科

patients who were treated with thalidomide and those who were not were 35.71% and 54.65%, respectively, and the difference reached statistical significance ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The re-bleeding rate in patients with small bowel vascular malformation is relatively high, especially those with hypertension, multiple lesions (≥3) and liver cirrhosis. Repeated CE or enteroscopy is recommended for those patients with risk factors for re-bleeding within 2 years. Treatment with thalidomide for patients without contraindication can reduce the re-bleeding rate.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Small intestinal vascular malformation; Capsule endoscopy; Enteroscopy; Re-bleeding; Thalidomide

Wang Y, Zhang JP, Niu Y, Li JS. Re-bleeding events in patients with small intestinal vascular malformation: Risk factors and effect of treatment with thalidomide. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 552-559 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/552.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.552

摘要

目的

探讨小肠血管畸形患者再出血率及相关危险因素, 指导临床对此类患者的管理, 同时探讨沙利度胺对小肠血管畸形患者再出血率的影响.

方法

选取郑州大学第一附属医院2012-01/2014-12行胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)及小肠镜检查的消化道出血患者, 排除其中非小肠血管畸形患者, 通过查阅病历、门诊随访及打电话随访的方式观察小肠血管畸形患者(156例)的再出血率, 分析再出血相关危险因素及应用沙利度胺患者(70例)和未应用沙利度胺患者(86例)再出血率有无差异.

结果

共纳入小肠血管畸形患者156例并全部完成随访, 平均随访时间10.78 mo±7.64 mo, 再出血率为46.15%(72/156), 其中高血压病史(HR = 1.994, 95%CI: 1.236-3.125, $P = 0.005$)、畸形血管数(≥3)(HR = 1.644, 95%CI: 1.002-2.703, $P = 0.049$)、肝硬化病史(HR = 2.116, 95%CI: 1.063-4.212, $P = 0.033$)是小肠血管畸形患者再出血的独立危险因素, 而应用沙利度胺治疗是小肠血管畸形患者再出血保护性因素(HR = 0.497, 95%CI: 0.303-0.816, $P = 0.006$). CE及小肠镜检查后治疗患者再出血率比较, 应用沙利度胺患者再出血率比未应用沙利度胺患者再出血率低(35.71% *vs* 54.65%), 差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论

小肠血管畸形患者再出血率较高, 应该在内镜检查后密切随访, 尤其是合并高血压、肝硬化、血管畸形数目(≥3)的患者, 建议在2年内复查CE或电子小肠镜. 无相关禁忌证的患者在药物治疗方面可给予沙利度胺应用, 可以降低其再出血率.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 小肠血管畸形; 胶囊内镜; 小肠镜; 再出血; 沙利度胺

核心提要: 在对156例小肠血管畸形患者的随访研究中, 发现其再出血率较高(46.15%), 其中高血压病史、畸形血管数(≥3)、肝硬化病史是小肠血管畸形患者再出血的独立危险因素, 而应用沙利度胺治疗可以降低再出血率, 并且差异具有统计学意义($P<0.05$). 对于合并高危因素患者应积极采取措施控制危险因素, 并在胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)及小肠镜检查后密切随访, 必要时复查CE或小肠镜检查, 以改善预后并尽可能预防严重再出血事件发生.

王亚, 张金平, 牛颖, 李建生. 小肠血管畸形患者再出血危险因素及沙利度胺干预治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 552-559 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/552.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.552

研发前沿

小肠血管畸形患者常具有反复出血的特点, 尤其是有多种合并症的患者, 制定一个严格的随访指南对降低再出血率及改善预后意义重大; 在药物治疗方面, 沙利度胺的抗血管生成作用已被大部分的研究证实, 但是在控制出血的长期用药方案及药物释放系统仍需要进一步的研究, 以期降低再出血率的同时减少药物的不良反应; 同时统一的诊断及治疗标准是亟待研究的问题.

0 引言

小肠血管畸形包括血管扩张症、血管发育不良、动静脉畸形等病变, 病变累及小动脉、小静脉及毛细血管. 现在发病原因不明确, 可能为先天性血管发育不良, 也可能为后天性血管退行性变和黏膜慢性缺血有关, 也有人认为其发生与内脏脂肪堆积有关[1]. 目前关于小肠血管畸形的诊断主要靠胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)及小肠镜来诊断, CE及小肠

相关报道
以前的研究集中在对OGIB的研究, 而单独研究小肠血管畸形的少见. 内镜下治疗对小肠血管畸形的疗效显著, 尤其是对伴有活动性出血的患者, 对患者的临床症状和生活有良好的改善作用, 但是对影响其再出血的危险因素研究较少. 本文研究发现高血压病史、畸形血管数(≥3)、肝硬化病史是小肠血管畸形患者再出血的独立危险因素, 而应用沙利度胺治疗可以降低再出血率, 延缓再出血事件的发生时间.

镜可以直视小肠黏膜及黏膜血管, 故而具有较高的诊断率. 不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)中的5%-10%来自小肠出血, 而小肠血管畸形是小肠出血的主要原因, 由于CE及小肠镜被越来越多的应用于临床, 越来越多的小肠血管畸形被检出, 病变多隐匿, 多发, 且易于再生, 传统的治疗方法包括内镜下氩气等离子体电凝、外科手术、介入栓塞术可以有效地治疗局限的血管病变, 但对于多发弥漫性病变仍无确切疗效, 故小肠血管畸形患者有较高的再出血率, 并具有反复出血的特点. 药物治疗方面, 激素类药物包括雌激素及孕激素之前被认为有前景的, 但最近的一项随机临床试验证实是无效的[2]. 生长抑素及其衍生物奥曲肽等也被用来治疗血管畸形出血患者, 并认为可以减少出血, 但仍需要同其他标准方案连用, 并且与之前的研究相比不良反应多了30%[3]. 沙利度胺因其抗血管生成作用被用来治疗小肠血管畸形, 并被一些研究证实是有效的, 但对于再出血率的影响研究尚缺乏. 本研究旨在探讨小肠血管畸形患者再出血的危险因素, 同时探讨沙利度胺治疗对患者再出血率的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析郑州大学第一附属医院消化科2012-01/2014-12收治的OGIB并完成CE及小肠镜检查患者资料. 经过郑州大学第一附属医院胃镜及结肠镜检查均无阳性发现, 顺利完成CE及小肠镜检查并确诊为小肠血管畸形患者, 最终入组156例, 根据不同的治疗方法将其分为应用沙利度胺治疗组(70例), 未应用沙利度胺治疗组(86例), 未应用沙利度胺治疗患者同时也未应用其他治疗措施. 纳入标准: (1) CE或小肠镜检查前于郑州大学第一附属医院行胃镜及结肠镜检查, 并且无阳性发现者; (2)首次行CE或小肠镜检查者, 而非明确病因后复查者; (3)顺利完成CE检查而无滞留者; (4)小肠镜检查患者完成经口及肛门检查的对接, 无遗漏部分、经内镜检查后确诊为小肠血管畸形并且没有合并感染、肿瘤及其他病变. 应用沙利度胺治疗的年轻育龄期女性需避孕. 应用沙利度胺治疗的禁忌证: (1)肝硬化所致静脉曲张及门脉高压性胃病、恶性肿瘤或严重的器官功能障碍; (2)有周围神经病变、癫痫发作史或血栓性疾病史; (3)1年内曾使用过非甾体抗炎药、银杏类中草药、紫锥花属类中草药或曾接受过抗血管生成药物及免疫调节剂治疗者; (4)近期接受系统的肿瘤化疗及放疗者[4]. 服用沙利度胺的剂量为(50 mg BID, 疗程4 mo). 收集156例患者的临床资料, 包括: (1)一般特征: 性别、年龄、出血类型(显性出血或隐性出血)吸烟史、饮酒史、抗血小板药物应用史、合并症(高血压病、糖尿病、心血管疾病、脑血管疾病、肝硬化)等; (2)接受CE及小肠镜前的检查: 最低血红蛋白浓度, 输血史, 铁剂替代治疗史; (3)确诊后有无再出血、治疗方法及每月复查血红蛋白浓度. 本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会审核批准, 所有研究对象均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 检查方法: 选用以色列GIVEN影像有限公司生产的无线二代CE. 所有患者于检查前6-8 h禁食并口服复方聚乙二醇电解质散剂(舒泰清)清肠, 然后吞服CE, 允许自由活动. CE图像由RAPID® 6.5 ACCESS软件处理, 结果由2个有经验的内镜医师分开出报告, 若报告有差异, 则共同商讨, 达成一致意见. 小肠镜是奥林巴斯公司生产的单气囊小肠镜, 所有患者经口检查前禁食12 h, 经肛检查前6-8 h禁食并口服复方聚乙二醇电解质散剂(舒泰清)清肠. 以先经口侧, 于到达的肠段用钛夹做标记, 后经肛侧到达金属钛夹所在位置的方式, 完成全消化道的检查. 所有患者经胶囊胃镜检查拟诊后均经过小肠镜重复检查确诊为小肠血管畸形.

1.2.2 内镜下血管畸形诊断标准: 内镜下血管畸形诊断标准为局部或弥漫性分布静脉/毛细血管病变, 可表现为红色扩张血管、搏动性隆起伴周围静脉扩张、片状红斑伴或不伴有渗血等[4].

1.2.3 相关概念: 显性出血指肉眼可见的出血如便血或黑便, 隐性出血指的是反复慢性缺铁性贫血和/或大便潜血阳性而无明显可见出血; 再出血指的是CE检查后反复出现肉眼可见的出血(便血或黑便)或血红蛋白浓度较正常基线值下降>20 g/L或再次需要输血治疗, 并且近期常规内镜(胃镜及结肠镜)检查阴性[5].

1.2.4 随访: 于CE及小肠镜检查确诊后嘱患者每月复查血常规, 每月采用电话或门诊随访2年(24 mo), 随访时间定义为CE检查后至再出

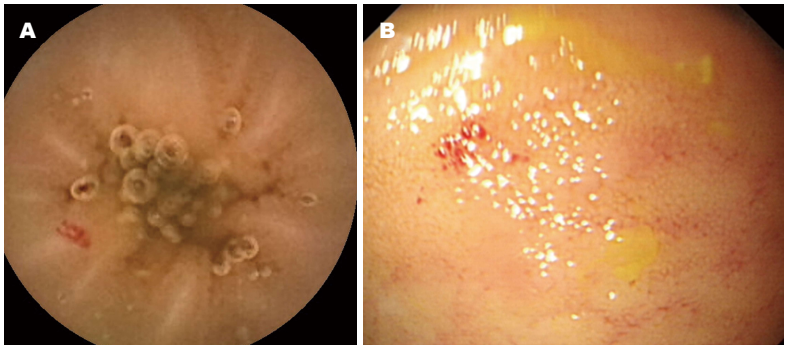


图 1 内镜下小肠毛细血管扩张(多发红色血管扩张). A: 胶囊内镜; B: 小肠镜.

血事件发生时间, 若无再出血事件发生则为随访截止日期.

统计学处理 所有数据采用SPSS19.0软件进行统计学分析. 采用COX比例风险模型单因素及多因素分析方法评估各因素与再出血危险性的关系, 是否应用沙利度胺组再出血事件发生率的比较采用Kaplan-Meier模型分析和Log-Rank检验, 连续性计量资料用mean±SD表示, 分类变量采用数字和百分比表示, 采用χ^2检验或校正χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床特征及再出血情况分析 156例完成CE及小肠镜检查并诊断为小肠血管畸形患者, 平均年龄为52.13岁±19.23岁, 病变于CE及小肠镜下所见(图1), 所有患者均完成随访(100%), 所有患者临床特点如表1. 总体平均随访时间10.78 mo±7.64 mo, 随访期间共有72例发生再出血事件, 再出血率为46.15%(72/156). 其中应用沙利度胺治疗组患者70例(44.87%), 再出血率为35.71%(25/70), 未应用沙利度胺治疗组患者86例, 再出血率为54.65%(47/86), 应用沙利度胺组患者再出血率较低(P = 0.024), 随访时间较长(P = 0.024), 差异均具有统计学意义, 而2组在一般情况(性别、年龄、吸烟、饮酒史、输血史、最低血红蛋白浓度)、出血类型、合并症、药物应用等方面无差异.

2.2 再出血危险因素分析 随访小肠血管畸形患者, COX比例风险模型单因素分析显示: 脑血管疾病史(P = 0.081)、高血压病史(P = 0.001)、畸形血管数(≥3)(P = 0.042)、肝硬化病史(P = 0.036)、最低血红蛋白浓度(P = 0.055)是再出血的危险因素, 而排除混杂因素后多因素分析显示: 高血压病史(HR = 1.994, 95%CI: 1.236-3.125, P = 0.005)、畸形血管数(≥3)(HR = 1.644, 95%CI: 1.002-2.703, P = 0.049)、肝硬化病史(HR = 2.116, 95%CI: 1.063-4.212, P = 0.033)是小肠血管畸形患者再出血的独立危险因素, 而应用沙利度胺治疗是小肠血管畸形患者再出血保护性因素(HR = 0.497, 95%CI: 0.303-0.816, P = 0.006, 表2).

2.3 是否服用沙利度胺对患者再出血率的影响 使用Kaplan-Meier法生存曲线模型绘制出应用和未应用沙利度胺组患者累积再出血率曲线(图2), 从曲线上看应用沙利度胺组患者累积再出血率较低, 并且差异有统计学意义(P = 0.009, Log-rank检验).

3 讨论

小肠血管畸形包括血管扩张症、血管发育不良、动静脉畸形等病变. 小肠血管扩张是由一系列没有正常弹性内膜结构的薄壁扭曲毛细血管组成的不正常血管[6], Yano等[7]将小肠血管扩张根据内镜下形态分为4种类型, 同时又进一步将1型分为1a及1b型, 1a型指的是内镜下可见点状红斑, 直径<1 mm伴或不伴有血液渗出, 1b型指的是内镜下可见片状红斑, 直径约2-3 mm伴或不伴有血液渗出; 2型分为2a型及2b型, 2a型指的是点状损伤伴搏动性出血, 2b型指的是搏动性红色出血灶不伴有周围静脉扩张; 3型指的是搏动性红色出血灶伴有周围静脉扩张; 4型指的是其他未分类型. 血管发育不良是一种位于肠道黏膜层或黏膜下层的薄壁, 扩张的点状红色血管结构, 是下OGIB及小肠出血的主要原因, 他通常位于盲肠、升结肠、空肠、回肠, 病变多发, 而小肠血管发育不良占小肠出血的30%-40%, 并且是年龄>50岁患者小肠出血的主要原因[8], 多与血管退行性

创新盘点
本文着重研究小肠血管畸形患者再出血的危险因素, 其再出血率较高(46.15%), 其中高血压病史、畸形血管数(≥3)、肝硬化病史是小肠血管畸形患者再出血的独立危险因素, 对于指导对患者的管理和随访意义重大; 未应用沙利度胺组患者同时也未给予其他治疗措施, 以便于观察该病的自然进程, 文中提出了一种沙利度胺负荷的可进行生物降解的皮下植入物, 他可以在距离病变部位最近的位置缓慢释放, 在维持有效的治疗浓度同时可以减轻全身系统不良反应, 有望成为小肠血管畸形患者长期维持治疗的方案, 引导其他学者在这方面进行深入的研究.

应用要点

小肠血管畸形患者常具有反复出血的特点, 部分患者甚至发生失血性休克, 尤其是有多种合并症的患者, 制定一个严格的随访指南对降低再出血率及改善预后意义重大; 在药物治疗方面, 沙利度胺的抗血管生成作用已被大部分的研究证实, 但是不良反应较大, 随着新药来那度胺在临床上的应用, 未来能否取代沙利度胺成为临床上的治疗小肠血管畸形的主要药物仍需要更进一步的研究.

表 1 小肠血管畸形患者的临床特点

	总体(n = 156)	未应用沙利度胺n(%)	应用沙利度胺n(%)	P值
性别				0.071
男	95	58(61.05)	37(38.95)	
女	61	28(45.90)	33(54.10)	
出血类型				0.543
显性出血	145	81(55.86)	64(44.14)	
隐性出血	11	5(45.45)	6(54.55)	
抗血小板药物				0.179
否	119	63(52.94)	56(47.06)	
是	37	23(62.16)	14(37.84)	
吸烟史				0.092
否	102	51(50.00)	51(50.00)	
是	57	35(63.93)	22(36.07)	
饮酒史				0.609
否	106	60(56.60)	46(43.40)	
是	50	26(52.00)	24(48.00)	
脑血管疾病				0.658
否	132	74(56.06)	58(43.94)	
是	24	12(50.00)	12(50.00)	
心血管疾病				0.836
否	127	69(54.33)	58(45.67)	
是	29	17(58.62)	12(41.38)	
高血压病				0.957
否	91	50(54.33)	41(45.05)	
是	65	36(55.38)	29(44.62)	
高脂血症				0.866
否	102	57(55.88)	45(44.12)	
是	54	29(53.70)	25(46.30)	
糖尿病				0.789
否	141	77(54.61)	64(45.39)	
是	15	9(60.00)	6(40.00)	
畸形血管数(≥3)				0.498
否	80	42(52.50)	38(47.50)	
是	76	44(57.89)	32(42.11)	
肝硬化				0.420
否	141	76(53.90)	65(46.10)	
是	15	10(66.67)	5(33.33)	
输血史				0.214
否	45	21(46.67)	24(53.33)	
是	111	65(58.56)	46(41.44)	
铁剂替代治疗				0.496
否	105	60(57.14)	45(42.86)	
是	51	26(50.98)	25(49.02)	
是否再出血				0.024
否	86	39(46.43)	45(53.57)	
是	70	47(65.28)	25(34.72)	
年龄	52.13±19.23	51.00±20.58	53.51±17.49	0.418
最低血红蛋白浓度	75.57±15.00	76.84±15.04	74.01±14.92	0.244
时间	10.78±7.64	9.55±7.67	12.29±7.37	0.025

表 2　小肠血管畸形患者临床再出血单因素及多因素分析

因素	未再出血(n = 84)	再出血(n = 72)	单因素	多因素			
			P值	Exp(B)	95%CI用于Exp(B)		P值
					下部	上部	
性别(女)	30	31	0.247	N/A	N/A	N/A	N/A
年龄(岁)	51.08	53.35	0.529	N/A	N/A	N/A	N/A
出血类型(隐性)	6	5	0.793	N/A	N/A	N/A	N/A
抗血小板药物	19	18	0.505	N/A	N/A	N/A	N/A
吸烟史	38	23	0.190	N/A	N/A	N/A	N/A
饮酒史	28	22	0.795	N/A	N/A	N/A	N/A
脑血管疾病	10	14	0.081	1.570	0.859	2.869	0.143
心血管疾病	14	15	0.572	N/A	N/A	N/A	N/A
高血压病	26	39	0.001	1.994	1.236	3.125	0.005
高脂血症	26	28	0.147	N/A	N/A	N/A	N/A
糖尿病	7	8	0.470	N/A	N/A	N/A	N/A
畸形血管数(≥3)	34	42	0.042	1.644	1.002	2.703	0.049
肝硬化	4	11	0.036	2.116	1.063	4.212	0.033
输血史	56	55	0171	N/A	N/A	N/A	N/A
最低血红蛋白浓度(g/L)	73.40	77.78	0.055	1.015	0.999	1.031	0.063
铁剂替代治疗	30	21	0.455	N/A	N/A	N/A	N/A
应用沙利度胺	45	25	0.009	0.497	0.303	0.816	0.006

N/A: 不适用.

名词解释

显性出血: 指肉眼可见的出血如便血或黑便;

隐性出血: 指的是反复慢性缺铁性贫血和/或大便潜血阳性而无明显可见出血;

再出血: 指的是CE检查后反复出现肉眼可见的出血(便血或黑便)或血红蛋白浓度较正常基线值下降>20 g/L或再次需要输血治疗, 并且近期常规内镜(胃镜及结肠镜)检查阴性.

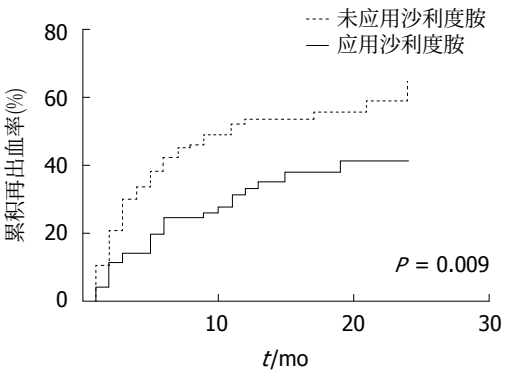


图 2　胶囊内镜及小肠镜检查后是否应用沙利度胺治疗患者累积再出血率分析(Kaplan-Meier模型).

变有关. 动静脉畸形是由厚而肥大的血管壁的畸形动静脉互相连络组成, 这些病变通常是先天性的, 多在年轻患者中被发现.

CE是小肠疾病, 尤其是小肠血管病变的首选检查方式, 因为其具有无创、操作简便、无交叉感染等的特点, 特别适合并有心、脑、肺、肾等器官疾病及不能耐受小肠镜检查的老年患者, 现正在临床上广泛应用, 而小肠镜是小肠出血的二线检查手段, 可以对CE的结果进一步补充及确认, 同时对于伴有活动性出血的患者条件允许时可以同时行内镜下氩气电凝治疗[9]. 目前关于小肠血管畸形诊断无明确标准, 多参考Yano-Yamamoto's的内镜下分型. 小肠血管畸形患者病灶大多隐匿, 多发, 内镜下氩气电凝治疗及手术难以根治, 又缺乏有效的药物治疗方法, 故其再出血率较高, 且部分患者易反复出现显性或隐性再出血, 甚至有患者会发生危及生命的消化道大出血, 随访中2例患者因反复发生出血导致失血性休克于外科行小肠部分切除术. 本研究中小肠血管畸形患者再出血率为46.15%, 而Igawa等[6]报道了小肠血管扩张患者再出血率为33.80%.

关于小肠血管畸形患者再出血危险因素探讨, 本研究中血管畸形数目(≥3)是再出血独立危险因素, 与Sakai等[10]研究结果相符合. 门脉高压性胃肠病是OGIB的一个重要原因, CE下常常把门脉高压性胃肠病描述为红斑、血管扩张等病变, Akyuz等[11]开展了一项基于CE的研究, 发现67%的门脉高压性胃肠病患者合并肝硬化, 同时肝硬化是小肠血管扩张发生的一个独立危险因素[6], 肝硬化患者再出血风险增加可能与肝脏储备功能下降导致凝血功能异常和/或门脉高压导致的外周血管阻力增加所致. 小肠血管畸形合并高血压患者再出血风

同行评价
本文将多种影响小肠血管畸形患者再出血的危险因素及药物治疗结合在一起, 有一定的创新性.

险增加, 与文献报道相似, 可能由于高血压本身可慢性动态改变动脉血管壁的弹性和厚度, 导致小动脉瘤的发生, 并可能在血压骤升时破裂; 或已有血管发育不良患者的病变血管壁厚薄不均, 血压升高时可导致管壁较薄部位发生破裂而出血[12].

沙利度胺(反应停), 化学名为酞胺哌啶酮, 曾被广泛用于早孕反应止吐的治疗, 后因严重致畸作用而被禁用. 由于他具有强大的抗炎、免疫调节、抗血管生成作用, 现在正在被重新应用于麻风病、多发性骨髓瘤和各种肿瘤性疾病的治疗. 沙利度胺的抗血管生成作用在治疗小肠血管畸形中起重要作用, 这种作用机制目前尚不明确, 可能包括以下2种途径: (1)血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在小肠血管畸形患者血清中是增加的, VEGF是一种重要的促血管生成物质, 在癌细胞的形成及正常细胞在低氧循环时明显增加, VEGF在小肠血管畸形形成的病理过程中起重要作用, 尤其是老年患者及肠黏膜细胞慢性缺氧时通过产生VEGF促进血管畸形的发生, 而沙利度胺可以抑制VEGF的产生实现抗血管生成作用; (2)沙利度胺可以抑制转录因子核因子-κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB), 而NK-κB在细胞凋亡过程中起作用, 现在认为沙利度胺在体内的代谢物可以使NK-κB失活, 继而减慢细胞生长并且诱导新生的血管内皮细胞凋亡[13]. Peng等[14]报道沙利度胺可降低遗传性出血性毛细血管扩张患者转化生长因子-β3和信使RNA表达, 同时降低血浆中VEGF的表达, 并且导致血管重塑, 明显改善患者出血状况; Perze Botero等[15]报道一例先天性凝血因子V缺乏合并小肠动静脉畸形患者反复发作OGIB, 经沙利度胺治疗后出血症状消失, 通过CE比较治疗前后病灶前后范围、大小、颜色、程度均有明显改善; 国内学者Ge等[4]开展一项高质量随机对照研究, 对应用沙利度胺的胃肠道血管畸形患者进行了长达一年的随访, 观察到患者出血次数、输血要求及住院治疗次数均有所降低, 随访中并未出现危及生命的严重不良反应, 多数不适可以通过对症治疗缓解, 从而证实了沙利度胺在胃肠道血管畸形的治疗中的有效性及短期应用(疗程4 mo)的安全性. 本研究中未应用沙利度胺组患者同时也未应用其他治疗措施, 以便观察该病的自然进程, 应用沙利度胺组患者再出血率较低(P = 0.024), 随访时间较长(P = 0.024), 可见沙利度胺可降低患者再出血率, 并且延长再出血时间, 从而延缓再出血事件的发生, 2组患者在其他方面无差异, 可排除其对结果的干扰.

越来越多的研究表明沙利度胺在小肠血管畸形出血中短期用药的有效性及安全性, 但他所具有严重的不良反应不可忽视, 包括周围神经病变、便秘、嗜睡、镇静、皮疹、深静脉血栓及海豹肢畸形等, 所以在临床应用中存在诸多限制. 本研究在随访中1例患者因为并发严重的周围神经病变并同时有反复OGIB不得不中止使用沙利度胺. 目前国外关于其在小肠血管畸形中的应用也只多为个案报道, 同时仅为短期(疗程多为4 mo)应用. 本研究中应用沙利度胺组患者再出血率为35.71%, 仍相对较高, 威胁着部分患者的生命安全, 而发生再出血后患者能否继续应用沙利度胺及最长耐受时间仍然是亟待解决的问题. 总体来说沙利度胺是一类不良反应较大的药物, 因而限制了其在临床上长时间重复应用. Pereira等[16]正在研究一种沙利度胺负荷的可进行生物降解的皮下植入物, 他可以在距离病变部位最近的位置缓慢释放, 在维持有效的治疗浓度同时可以减轻全身系统不良反应, 有望成为小肠血管畸形患者长期维持治疗的方案. 同时随着新药来那度胺在临床上的应用, 他具有与沙利度胺相似的药理作用但具有较小的不良反应, 也许在不久的将来可以解决沙利度胺带来的问题, 成为长期控制小肠血管畸形出血的新型药物[13].

本研究存在一些限制, 首先本研究是回顾性研究, 难以避免的存在一些选择偏倚, 其次小肠血管畸形的诊断标准尚不明确, 可能存在CE及小肠镜漏诊或误诊的情况, 本研究样本量不够大, 可能会限制我们的结论, 为了完善对小肠血管畸形患者再出血风险的评估及管理, 仍需要大量大样本随机对照试验进行研究.

本研究可以看出小肠血管畸形患者再出血率较高, 对于合并高危因素患者应积极采取措施控制危险因素, 并在CE及小肠镜检查后2年内密切随访, 必要时复查CE或小肠镜检查, 以改善预后并尽可能预防严重再出血事件发生. 关于沙利度胺, 在长期控制出血的长期用药方案及药物释放系统仍需要进一步的研究, 以期降低再出血率的同时减少药物的不良反应.

4 参考文献

1 Yamada A, Niikura R, Kobayashi Y, Suzuki H, Yoshida S, Watabe H, Yamaji Y, Hirata Y, Koike K. Risk factors for small bowel angioectasia: The impact of visceral fat accumulation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7242-7247 [PMID: 26109811 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7242]

2 Junquera F, Feu F, Papo M, Videla S, Armengol JR, Bordas JM, Saperas E, Piqué JM, Malagelada JR. A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology* 2001; 121: 1073-1079 [PMID: 11677198 DOI: 10.1053/gast.2001.28650]

3 Holleran G, Hall B, Breslin N, McNamara D. Long-acting somatostatin analogues provide significant beneficial effect in patients with refractory small bowel angiodysplasia: Results from a proof of concept open label mono-centre trial. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 70-76 [PMID: 26966525 DOI: 10.1177/2050640614559121]

4 Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Liu WZ, Xu CH, Tan HH, Chen HY, Wei W, Fang JY, Xiao SD. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology* 2011; 141: 1629-1637.e1-e4 [PMID: 21784047 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.018]

5 Kim JB, Ye BD, Song Y, Yang DH, Jung KW, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Kim JH. Frequency of rebleeding events in obscure gastrointestinal bleeding with negative capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 834-840 [PMID: 23425190 DOI: 10.1111/jgh.12145]

6 Igawa A, Oka S, Tanaka S, Kunihara S, Nakano M, Aoyama T, Chayama K. Major predictors and management of small-bowel angioectasia. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 108 [PMID: 26302944 DOI: 10.1186/s12876-015-0337-8]

7 Yano T, Yamamoto H, Sunada K, Miyata T, Iwamoto M, Hayashi Y, Arashiro M, Sugano K. Endoscopic classification of vascular lesions of the small intestine (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 169-172 [PMID: 18155439 DOI: 10.1016/j.gie.2007.08.005]

8 Tan HH, Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ. Successful treatment with thalidomide for a patient with recurrent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia diagnosed by capsule endoscopy. *J Dig Dis* 2013; 14: 153-155 [PMID: 23134426 DOI: 10.1111/1751-2980.12009]

9 Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1265-1287; quiz 1288 [PMID: 26303132 DOI: 10.1038/ajg.2015.246]

10 Sakai E, Endo H, Taguri M, Kawamura H, Taniguchi L, Hata Y, Ezuka A, Nagase H, Kessoku T, Ishii K, Arimoto J, Yamada E, Ohkubo H, Higurashi T, Koide T, Nonaka T, Takahashi H, Nakajima A. Frequency and risk factors for rebleeding events in patients with small bowel angioectasia. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 200 [PMID: 25430814 DOI: 10.1186/s12876-014-0200-3]

11 Akyuz F, Pinarbasi B, Ermis F, Uyanikoglu A, Demir K, Ozdil S, Besisik F, Kaymakoglu S, Boztas G, Mungan Z. Is portal hypertensive enteropathy an important additional cause of blood loss in portal hypertensive patients? *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1497-1502 [PMID: 20695721 DOI: 10.3109/00365521.2010.510568]

12 虞竹雯, 肖坤庭, 徐小明, 张陈霏, 陈卫昌. 不明原因消化道出血患者胶囊内镜检查后再出血的危险因素探讨. 胃肠病学 2015; 8: 462-466

13 Heidt J, Langers AM, van der Meer FJ, Brouwer RE. Thalidomide as treatment for digestive tract angiodysplasias. *Neth J Med* 2006; 64: 425-428 [PMID: 17179574]

14 Peng HL, Yi YF, Zhou SK, Xie SS, Zhang GS. Thalidomide Effects in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia During Therapeutic Treatment and in Fli-EGFP Transgenic Zebrafish Model. *Chin Med J* (Engl) 2015; 128: 3050-3054 [PMID: 26608985 DOI: 10.4103/0366-6999.169068]

15 Perez Botero J, Burns D, Thompson CA, Pruthi RK. Successful treatment with thalidomide of a patient with congenital factor V deficiency and factor V inhibitor with recurrent gastrointestinal bleeding from small bowel arteriovenous malformations. *Haemophilia* 2013; 19: e59-e61 [PMID: 23171429 DOI: 10.1111/hae.12066]

16 Pereira BG, Batista LF, de Souza PA, da Silva GR, Andrade SP, Serakides R, da Nova Mussel W, Silva-Cunha A, Fialho SL. Development of thalidomide-loaded biodegradable devices and evaluation of the effect on inhibition of inflammation and angiogenesis after subcutaneous application. *Biomed Pharmacother* 2015; 71: 21-28 [PMID: 25960210 DOI: 10.1016/j.biopha.2015.02.003]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 560-564

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.560

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

压力控制容量保证通气模式在腹腔镜胆囊切除手术中的应用

董建民, 徐珍飞

背景资料

腹腔镜胆囊切除手术已经成为胆石症和胆囊疾病的首选手术方式. 手术中CO_2气腹和头高体位的应用虽能增大术者视野和手术操作空间, 但也会影响患者循环和呼吸系统的功能.

董建民, 镇海龙赛医院麻醉科 浙江省宁波市 315200

徐珍飞, 镇海招宝山街道社区卫生服务中心 浙江省宁波市 315200

董建民, 主治医师, 主要从事临床麻醉的研究.

作者贡献分布: 此课题由董建民设计; 研究过程由董建民完成; 数据分析由徐珍飞完成; 写作由董建民与徐珍飞共同完成.

通讯作者: 董建民, 主治医师, 315200, 浙江省宁波市镇海区胜利路356号, 镇海龙赛医院麻醉科. jayvee@yeah.net

收稿日期: 2016-12-07
修回日期: 2016-12-27
接受日期: 2017-01-09
在线出版日期: 2017-02-28

Application of pressure controlled ventilation-volume guaranteed during laparoscopic cholecystectomy

Jian-Min Dong, Zhen-Fei Xu

Jian-Min Dong, Department of Anesthesiology, Zhenhai Longsai Hospital, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China

Zhen-Fei Xu, Zhenhai Baoshan West Street Community Health Service Center, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Min Dong, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Zhenhai Longsai Hospital, 356 Shengli Road, Zhenhai District, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China. jayvee@yeah.net

Received: 2016-12-07
Revised: 2016-12-27
Accepted: 2017-01-09

Published online: 2017-02-28

同行评议者

刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外六科; 许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科

Abstract

AIM

To observe the effect of pressure controlled ventilation-volume guaranteed (PCV-VG) on circulatory and respiratory function in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

METHODS

Sixty American Society of Anesthesiologists grade Ⅰ or Ⅱ patients scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy were randomly allocated into either group P (n = 30) or group V (n = 30). Patients in group P received PCV-VG, and those in group V received volume-controlled ventilation. Data recorded included mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), respiratory rate (RR), tidal volume (TV), minute volume (MV), peak airway pressure (Ppeak), end-tidal carbon dioxide pressure ($P_{ET}CO_2$), lung compliance (C_L) and airway resistance (Raw). Each of the measures above was recorded at intubation (T_0), 10 min (T_1) and 20 min (T_2) after insufflation, the time after the gallbladder was excised and removed (T_3), and the end of the surgery (T_4).

RESULTS

There was no significant difference in MAP, HR, RR, TV, MV, Ppeak or $P_{ET}CO_2$ at all time points between the two groups (P > 0.05). In both groups, compared with baseline values at T_0, Ppeak and Raw were significantly increased at T_1-T_4, while C_L was significantly

decreased (P < 0.05). At T_1-T_4, compared with group V, Raw was significantly lower while C_L was significantly higher in group P (P < 0.05).

CONCLUSION

PCV-VG can maintain circulation stability, improve lung compliance, and reduce Raw and Ppeak during laparoscopic cholecystectomy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mechanical ventilation; Cholecystectomy; Laparoscopic; Circulatory and respiratory function

Dong JM, Xu ZF. Application of pressure controlled ventilation-volume guaranteed during laparoscopic cholecystectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 560-564 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/560.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.560

摘要

目的

观察压力控制容量保证(pressure control with volume guarantee, PC-VG)通气模式对腹腔镜胆囊切除手术患者循环和通气功能的影响.

方法

选择择期行腹腔镜胆囊切除手术的患者60例, 美国麻醉医师协会分级Ⅰ-Ⅱ级, 随机分为2组(n = 30): P组(PC-VG模式通气组)和V组(容量控制通气组). 观察2组患者气管插管后(T_0)、气腹建立后10 min(T_1)、20 min(T_2)、胆囊切除后(T_3)和手术结束(T_4)时的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、呼吸频率(respiratory rate, RR)、潮气量(tidal volume, TV)、分钟通气量(minute volume, MV)、气道峰压(peak airway pressure, Ppeak)、呼气末二氧化碳分压(end-tidal carbon dioxide pressure, $P_{ET}CO_2$)、肺顺应性(lung compliance, C_L)和气道阻力(airway resistance, Raw).

结果

2组患者各时间点MAP、HR、RR、TV、MV、Ppeak和$P_{ET}CO_2$比较差异均无统计学意义($均P$>0.05); 与同组T_0时比较, 2组患者其余各时间点Ppeak和Raw明显升高, C_L明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 与V组相比, P组患者T_1-T_4时间点Raw明显降低, C_L明显升高, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论

PC-VG通气模式应用于腹腔镜胆囊切除手术能够维持循环功能稳定, 并提高患者C_L, 减小气道阻力, 降低Ppeak, 有利于改善患者的通气功能.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 机械通气; 胆囊切除术, 腹腔镜; 循环和呼吸的生理现象

核心提要: 压力控制容量保证(pressure control with volume guarantee, PC-VG)模式是在通气过程中会连续测定肺顺应性和气道阻力, 根据其力学变化自动调整送气流速和气道压力水平保证潮气量, 本研究拟观察PC-VG通气模式在腹腔镜胆囊切除手术中对患者循环及呼吸参数的影响情况.

董建民, 徐珍飞. 压力控制容量保证通气模式在腹腔镜胆囊切除手术中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 560-564 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/560.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.560

0 引言

腹腔镜胆囊切除手术与传统开腹胆囊切除手术相比, 具有术后疼痛轻、恢复快、住院时间短、成本低效用高等优点[1-3], 已经成为胆石症和胆囊疾病的首选手术方式. 手术中CO_2气腹和头高体位的应用虽能增大术者视野和手术操作空间, 但也会影响患者循环和呼吸系统的功能[4]. 压力控制容量保证通气(pressure control with volume guarantee, PC-VG)是一种智能化的新型通气模式, 结合了压力控制(pressure control ventilation, PCV)和容量控制(volume control ventilation, VCV)2种通气模式的优点, 近年来已逐渐应用于临床[5-7]. 本研究拟观察PC-VG通气模式在腹腔镜胆囊切除手术中的应用效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选择镇海龙赛医院择期行腹腔镜胆囊切除手术的患者60例, 性别不限, 年龄20-65岁, 体质量45-75 kg, 美国麻醉医师协会分级Ⅰ或Ⅱ级, 排除严重心脑血管疾病、脊柱畸形史、吸烟史患者. 采用抽签法分为2组(n = 30): P组(PC-VG模式通气组)和V组(VCV模式通气组).

研发前沿

腹腔镜胆囊切除手术过程中气腹对患者呼吸功能的影响较为明显, 主要表现为气道峰压(peak airway pressure, Ppeak)、气道阻力(airway resistance, Raw)增加和肺顺应性(lung compliance, C_L)下降; 其原因可能是由于气腹导致膈肌抬高使胸腔容积缩小, 限制了胸廓和肺的舒缩.

相关报道

压力控制容量保证通气(pressure control with volume guarantee, PC-VG)是一种智能化的新型通气模式, 结合了压力控制(pressure control ventilation, PCV)和容量控制(volume control ventilation, VCV)2种通气模式的优点, 近年来已逐渐应用于临床.

创新盘点
PC-VG通气模式的独特之处是在确保预先设置的潮气量参数的基础上, 呼吸机通过自动连续测定胸廓C_L和容积压力关系, 反馈下一次通气时的吸气压力水平, 使气道压力尽可能降低.

表 1　2组患者术前一般资料、并存症和术中基本情况的比较 (n = 30)

分组	男/女 (n)	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	手术时间 (min)	麻醉维持时间 (min)	气腹持续时间 (min)	高血压 (n)	糖尿病 (n)	阻塞性肺疾病 (n)
P组	13/17	47±8	21.4±3.2	59±16	68±17	50±15	3	1	2
V组	16/14	53±7	21.8±2.9	62±17	71±18	48±17	4	3	3

P组: 压力控制容量保证模式通气组; V组: 容量控制通气组.

本研究均采用同一型号麻醉机(Avance, 软件版本6.20, 通用电气, 美国)及监护仪(AS/5, 通用电气, 芬兰). 本研究与患者或其家属签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法: 实施每例麻醉前麻醉机都进行系统顺应性和泄漏量自检, 通过后备用; 监护仪预热30 min以上, 并每月进行标准气体校正. 患者术前禁食8 h、禁饮2 h以上, 入手术室后行无创血压、脉搏氧饱和度和心电图, 并进行脑电双频谱和肌松监测(train of four, TOF); 开放外周静脉通路, 麻醉诱导采用静脉注射咪达唑仑0.05 mg/kg、芬太尼3-5 μg/kg、丙泊酚1.0-1.5 mg/kg、罗库溴铵6-8 mg/kg, 插管成功后将Datex-Ohmeda的Aisys麻醉系统与患者气管导管连接行机械通气. P组采用PC-VG模式通气, V组采用VCV模式通气, 潮气量(tidal volume, TV)8-10 mL/kg, 吸呼比(I∶E)为1∶2, 氧流量为2 L/min, 呼吸频率(respiratory rate, RR)12-16次/min, 维持呼气末二氧化碳分压(end-tidal carbon dioxide pressure, $P_{ET}CO_2$)于30-40 mmHg. 麻醉维持: 丙泊酚4-8 mg/(kg•min)、瑞芬太尼0.1-0.3 μg/(kg•min), 间断静脉推注罗库溴铵(诱导剂量的1/3-1/5), 维持TOFr = 0, 手术结束后给阿托品1 mg、新斯的明2 mg拮抗肌松. 术中腹内压均维持在12-14 mmHg.

1.2.2 观察指标: (1)记录2组患者一般临床资料、手术时间、气腹时间; (2)记录气管插管后(T_0)、气腹建立后10 min(T_1)、20 min(T_2)、胆囊切除后(T_3)和手术结束(T_4)时的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、RR、TV、分钟通气量(minute volume, MV)、气道峰压(peak airway pressure, Ppeak)、$P_{ET}CO_2$、肺顺应性(lung compliance, C_L)和气道阻力(airway resistance, Raw).

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析, 计数资料比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法, 等级资料组间比较采用秩和检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者术前一般资料、并存症和术中基本情况的比较 2组患者术前性别构成比、年龄、BMI, 术中手术时间、麻醉持续时间和气腹持续时间, 以及并存症差异均无统计学意义, 具有可比性(均P>0.05, 表1).

2.2 2组患者各时间点循环和呼吸功能的比较 2组患者各时间点MAP、HR、RR、TV、MV、Ppeak和$P_{ET}CO_2$比较差异均无统计学意义(均P>0.05); 与同组T_0时比较, 2组患者其余各时间点Ppeak和Raw明显升高, C_L明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 与V组相比, P组患者T_1-T_4时间点Raw明显降低, C_L明显升高, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

3 讨论

腹腔镜胆囊切除手术时, CO_2气腹应保持在能维持对血液动力学参数影响最小的水平(≤14 mmHg). 当健康人腹内压力维持在14 mmHg时就可能会出现显著的血流动力学变化, 这可能与麻醉药物、通气模式、CO_2容积和手术条件有关[8]. 也有研究[9,10]显示, 低压气腹(8 mmHg)与标准气腹(12 mmHg)腹腔镜胆囊切除术相比, 可以明显减轻患者术后疼痛和缩短术后住院时间, 而手术时间和术后并发症发生率等方面无明显差异. 但介于术者操作要求, 本研究中所有患者腹内压均维持在12-14 mmHg.

手术过程中患者采取头高足低卧位, 这将使患者静脉血集中在四肢远端和腹部器官, 可导致心室前负荷降低, 回心血量的减少可能导致MAP下降. 但当给予头高体位患者行CO_2气腹时, 由于腹内压升高, 可能导致静脉阻力和腹主动脉压增加, 进而使总外周血管阻力增加,

应用要点
PC-VG通气模式应用于腹腔镜胆囊切除手术能够维持循环功能稳定, 并提高患者C_L, 减小Raw, 降低Ppeak, 有利于改善患者的通气功能.

表 2　2组患者各时间点循环和呼吸功能的比较 (n = 30)

分组	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
MAP(mmHg)					
P组	100.1±16.5	108.4±18.3	105.4±15.7	103.1±15.4	103.4±14.3
V组	104.6±16.7	110.5±16.1	108.3±13.5	106.0±13.9	102.2±12.5
HR(次/min)					
P组	80.1±13.1	77.2±11.5	76.6±10.0	74.4±11.3	73.3±11.7
V组	79.4±11.3	76.3±9.5	74.5±9.1	72.2±10.1	68.6±9.9
RR(次/min)					
P组	12.3±0.7	13.2±1.0	14.5±1.0	13.7±1.4	12.9±1.3
V组	12.2±0.7	13.8±1.0	13.9±1.0	14.1±1.0	13.7±0.9
TV(mL)					
P组	510.6±58.6	502.7±54.2	497.0±56.9	512.7±55.7	528.8±53.7
V组	512.0±32.1	527.2±28.6	522.6±26.5	528.8±53.7	534.4±31.1
MV(L/min)					
P组	6.5±0.9	6.6±0.9	6.6±1.0	7.0±0.9	6.9±0.9
V组	6.4±0.7	6.5±0.6	6.7±0.5	6.8±0.6	6.8±0.7
Ppeak(cmH_2O)					
P组	15.3±3.4	19.6±3.2[a]	19.7±3.3[a]	19.1±3.5[a]	18.9±3.3[a]
V组	14.7±3.8	20.1±3.6[a]	21.4±3.5[a]	21.7±3.6[a]	20.4±3.6[a]
$P_{ET}CO_2$(mmHg)					
P组	30.0±4.1	32.0±3.8	32.6±3.8	32.3±3.6	32.5±4.2
V组	30.3±3.5	31.0±3.4	31.8±3.8	32.2±3.7	31.4±3.9
C_L(mL/cmH_2O)					
P组	46.5±8.8	42.3±8.7[ac]	41.5±7.9[ac]	39.6±8.2[ac]	42.1±9.3[ac]
V组	45.9±9.1	38.9±8.8[a]	37.1±8.3[a]	36.4±9.8[a]	36.7±9.4[a]
Raw[cmH_2O/(L•s)]					
P组	12.5±2.0	16.0±2.3[ac]	15.2±2.5[ac]	14.8±2.1[ac]	14.7±3.6[ac]
V组	12.5±2.1	18.2±3.0[a]	17.4±3.0[a]	18.3±3.3[a]	16.6±4.4[a]

[a]P<0.05 *vs* 同组T_0, [c]P<0.05 *vs* V组. P组: 压力控制容量保证模式通气组; V组: 容量控制通气组. MAP: 平均动脉压; HR: 心率; RR: 呼吸频率; TV: 潮气量; MV: 分钟通气量; Ppeak: 气道峰压; $P_{ET}CO_2$: 呼气末二氧化碳分压; C_L: 肺顺应性; Raw: 气道阻力.

心脏后负荷升高, MAP升高; 同时, 高碳酸血症也可间接刺激颈动脉体、主动脉体化学感受器使血中儿茶酚胺等物质分泌增多, 最终掩盖了体位改变对循环功能的影响. 本研究结果显示, 气腹前后2组患者MAP和HR并无明显差异, 这与相关研究结果相似[11].

气腹对患者呼吸功能的影响较为明显, 主要表现为Ppeak、Raw增加和C_L下降; 其原因可能是由于气腹导致膈肌抬高使胸腔容积缩小, 限制了胸廓和肺的舒缩; 另外, 快速诱导全身麻醉时也可致胃肠胀气使腹压增加. 此时单纯增加TV, 会使胸内压力增加、加重心肺负担, 最终引起肺泡舒缩功能降低, 呼吸阻力增大[12,13]. 本研究采取适当调整TV和RR的方法, 使$P_{ET}CO_2$维持在正常或稍高水平.

PC-VG模式也称为压力调节容量控制, 在通气过程中会连续测定C_L和气道阻力, 根据其力学变化自动调整送气流速和气道压力水平保证TV; 其独特之处是在确保预先设置的TV参数的基础上, 呼吸机通过自动连续测定胸廓C_L和容积压力关系, 反馈下一次通气时的吸气压力水平, 使气道压力尽可能降低[14,15]. 本研究结果显示, 气腹后P组患者各时间点Raw均较V组患者降低, 而C_L升高.

总之, PC-VG通气模式应用于腹腔镜胆囊切除手术能够维持循环功能稳定, 并提高患者C_L, 减小气道阻力, 降低Ppeak, 有利于改善患者的通气功能.

名词解释
压力控制容量保证通气(PC-VG): 是一种智能化的新型通气模式, 结合了PCV和VCV 2种通气模式的优点.

4　参考文献

1　覃潇茗, 向前, 周杰, 许军, 张翔. 腹腔镜胆囊切除术与传统开腹胆囊切除术的成本-效用分析. 中国全科医学 2014; 33: 3938-3943

同行评价
本文题目准确反映了研究工作的科学问题, 方法描述详细, 有利于他人重复或验证, 实验对照设计合理, 统计学处理方法使用恰当, 科学结论较明确, 实验证据较充足, 有一定的创新性.

2 刘勇. 三孔法腹腔镜胆囊切除术与传统开腹胆囊切除术的临床疗效比较. 中外医学研究 2016; 14: 119-120, 121
3 聂姬锋, 谭群亚, 周林, 赵凯, 胡魁. 腹腔镜和开腹胆囊切除术后胃肠道功能的观察与比较. 浙江临床医学 2016; 18: 906-907
4 Suter M, Meyer A. A 10-year experience with the use of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: is it safe? *Surg Endosc* 2001; 15: 1187-1192 [PMID: 11727099 DOI: 10.1007/s004640090098]
5 张勇, 吕云落, 蒋宇智, 鲍红光, 施韬. 压力控制容量保证通气与容量控制通气在俯卧位脊柱手术中的效果比较. 中国临床医学 2015; 22: 415-417
6 胡序凯, 沈华春, 李晓瑜, 陈骏萍. 在单肺通气期间不同通气模式对患者的肺保护作用. 中华医学杂志 2014; 94: 1006-1009
7 Hong CM, Xu DZ, Lu Q, Cheng Y, Pisarenko V, Doucet D, Brown M, Aisner S, Zhang C, Deitch EA, Delphin E. Low tidal volume and high positive end-expiratory pressure mechanical ventilation results in increased inflammation and ventilator-associated lung injury in normal lungs. *Anesth Analg* 2010; 110: 1652-1660 [PMID: 20103541 DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cfc416]
8 Wang JP, Wang HB, Liu YJ, Lou XP, Wang XD, Kong Y. Comparison of Pressure- and Volume-Controlled Ventilation in Laparoscopic Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *Clin Invest Med* 2015; 38: E119-E141 [PMID: 26026639]
9 廖武军, 郑树森, 任作航, 吴瀛涛, 张建东, 葛利达. 低压气腹与标准气腹对腹腔镜胆囊切除术围术期影响的比较研究. 浙江医学 2012; 34: 333-335
10 汤晓东, 刘双海, 蒋剑, 周一夫, 陈胜, 赵振国. 不同方式腹腔镜胆道探查术治疗肝外胆管结石的临床研究. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 589-592
11 Aydın V, Kabukcu HK, Sahin N, Mesci A, Arici AG, Kahveci G, Ozmete O. Comparison of pressure and volume-controlled ventilation in laparoscopic cholecystectomy operations. *Clin Respir J* 2016; 10: 342-349 [PMID: 25307158 DOI: 10.1111/crj.12223]
12 陈思. 腹腔镜胆囊切除术麻醉管理及通气参数调整. 辽宁医学院学报 2008; 29: 244-245
13 江飞, 金孝岠, 刘灿, 杨帆, 何艳. 压力控制容量保证通气模式对全麻患者呼吸力学的影响. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 377-379
14 胡序凯, 沈华春, 彭洁, 陈骏萍. 压力控制容量保证通气与容量控制通气在单肺通气中的效果比较. 浙江医学 2014; 36: 597-598
15 王家友, 李云, 胡宪文, 张野. 经皮肾镜取石术中采用压力控制容量保证通气模式对肺功能的影响. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 344-346

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): 565-568

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i6.565
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

胃肠道淀粉样变1例并文献复习

翟丽娜, 王 进

翟丽娜, 王进, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

翟丽娜, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文数据收集、分析及写作由翟丽娜完成; 课题设计及审校由王进完成.

通讯作者: 王进, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
wangjin3@medmail.com.cn
电话: 0371-66862072

收稿日期: 2016-11-29
修回日期: 2017-01-03
接受日期: 2017-01-11
在线出版日期: 2017-02-28

Gastrointestinal amyloidosis: A case report and literature review

Li-Na Zhai, Jin Wang

Li-Na Zhai, Jin Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. wangjin3@medmail.com.cn

Received: 2016-11-29
Revised: 2017-01-03
Accepted: 2017-01-11
Published online: 2017-02-28

Abstract

Gastrointestinal amyloidosis is a rare clinical entity. Here we report such a case in a 64-year-old woman who presented with periumbilical pain for half a year. Endoscopic examination revealed multiple red or yellow elevations in the gastrointestinal mucosa. Pathological biopsy revealed chronic mucosal inflammation with amyloidosis of the lamina propria. Congo red staining yielded a positive result. The patient was finally diagnosed with gastrointestinal amyloidosis.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal amyloidosis; Histopathology; Congo red staining

Zhai LN, Wang J. Gastrointestinal amyloidosis: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(6): 565-568 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/565.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.565

摘要

胃肠道淀粉样变在临床上极为少见. 本文报道1例女性, 64岁, 因脐周痛半年入院, 入院后行内镜检查发现胃肠道多发发红、发黄隆起, 病理组织活检提示黏膜慢性炎伴固有层淀粉样变, 特染: 刚果红(+), 结合其他辅助检查诊断为胃肠道淀粉样变.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠道淀粉样变; 组织病理; 刚果红染色阳性

核心提要: 淀粉样变是由自身免疫病、炎症、遗传病或肿瘤等多种原因引起的一组临床综合

背景资料
淀粉样变是蛋白质折叠异常所致的淀粉样物质沉积的综合征. 发病率为8.9每百万人年, 其中胃肠道受累的患者约占3.26%, 局限于胃肠道的病变更为少见. 讲述胃肠淀粉样变特点帮助认识胃肠道淀粉样变, 减少漏诊、误诊.

同行评议者
姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化内二科; 黄志刚, 主任医师, 副教授, 上海同济大学附属东方医院消化科; 张德奎, 主任医师, 兰州大学第二医院消化科

征. 表现因病变累及部位的不同而表现各异. 以胃肠道病变为主者, 内镜下多为息肉, 皱襞粗大、增厚, 黏膜颗粒样外观, 黏膜质脆、出血点、糜烂、溃疡, 黄白色结节样病灶等.

翟丽娜, 王进. 胃肠道淀粉样变1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 565-568 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/565.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.565

研发前沿

淀粉样变可能与理化因素及免疫因素相关, 具体原因未明; 目前多采用化疗、器官移植及对症支持等方法治疗, 尚无法治愈. 需要深入研究明确病因以及寻找率高、不良反应小、经济的治疗方法, 达到长期缓解甚至是治愈.

0 引言

淀粉样变是蛋白质折叠异常所致的淀粉样物质沉积的综合征, 可引起器官功能衰竭. 一般累及全身多个器官或组织, 也可以单个器官受累为主, 最常见的是肾脏、心脏及肝脏等, 胃肠道累及较为少见[1,2]. 局限于胃肠道的淀粉样变国内外报道极为少见, 现报道1例郑州大学第一附属医院消化内科收治的局限于胃肠道淀粉样变患者, 并结合文献复习如下.

1 病例报告

患者, 女, 64岁, 因“脐周痛半年, 加重2 mo”入院, 半年前无明显诱因出现间断性脐周隐痛, 无规律性, 伴纳差、嗳气, 偶伴胸闷, 无反酸、烧心、恶心、呕吐、呕血、黑便等. 查体及既往史无异常, 个人史无特殊. 辅助检查: 血常规: 白细胞数6.5×10^9/L、红细胞数4.38×10^{12}/L、血红蛋白128.0 g/L、血小板总数263×10^9/L, 肝肾功能、凝血功能、β2微球蛋白、乳酸脱氢酶、肿瘤标志物、血免疫电泳、免疫固定电泳均未见明显异常, 尿蛋白定性及电泳: 阴性, 尿液Ig轻链KAP测定: 阴性, 尿液Ig轻链LMA测定: 0.678 mg/dL(正常范围: 0-0.430 mg/dL), 粪常规: 隐血免疫法弱阳性. 心脏、肝胆胰脾肾超声检查未见异常. 超声胃镜示: 十二指肠降段可见多发黏膜下隆起(隆起处低回声改变, 起源于黏膜下层), 大小不一, 发红、发黄, 表面光滑, 触之易出血, 病理诊断: 黏膜慢性炎伴固有层淀粉样变, 特染: 刚果红(+), 如图1. 经口小肠镜示: 所见小肠黏膜多发充血、糜烂及淡黄色隆起, 以十二指肠、空肠上段为著, 病理诊断: (空肠)黏膜慢性活动性炎, 固有层淀粉样变, 特染: 刚果红(+), 如图2结肠镜示: 所见肠黏膜正常. 骨髓穿刺及PET-CT未见相关异常. 治疗及随访: 给予胃肠道黏膜保护剂及止血药物应用, 症状缓解后出院. 随访半年, 现患者一般状况良好, 偶有皮下出血斑, 2-3 d可自行消退.

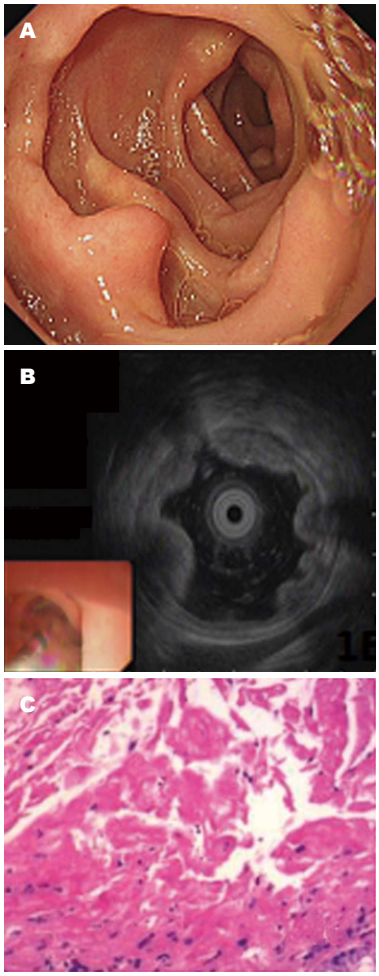


图 1 十二指肠降. A: 多发隆起; B: 超声胃镜图; C: 病理活检固有层淀粉样变, 刚果红染色(+).

相关报道

Hokama等研究发现胃肠道淀粉样变内镜下特征与淀粉样物质种类、沉积部位密切相关, 如淀粉A蛋白主要沉积于黏膜层, 导致细颗粒状外观、黏膜脆性增加, 淀粉样轻链蛋白主要沉积于黏膜下层、黏膜肌层及固有肌层, 导致息肉状突起.

2 讨论

淀粉样变是由自身免疫病、炎症、遗传病或肿瘤等多种原因引起的一组临床综合征, 其特点是淀粉样蛋白物质在组织中沉积, 可以沉积在局部或全身, 引起身体多脏器功能障碍. 常受侵犯的器官有肾、心、肝、神经系统、胃肠、舌、皮肤等, 临床表现取决于所累及的器官和受累器官的损伤程度, 样式多变且无特异性. 淀粉样变多发于中老年人, 其发病率为8.9每百万人年, 受累器官依次为肾脏、心脏、肝脏、自主神经系统、胃肠道等, 其中胃肠道受累的患者约占3.26%, 0.65%局限于胃肠道[3]. 目前淀粉样变原因未明, 可能与理化因素及免疫因素相关. 由蛋白质在各种组织细胞外聚合

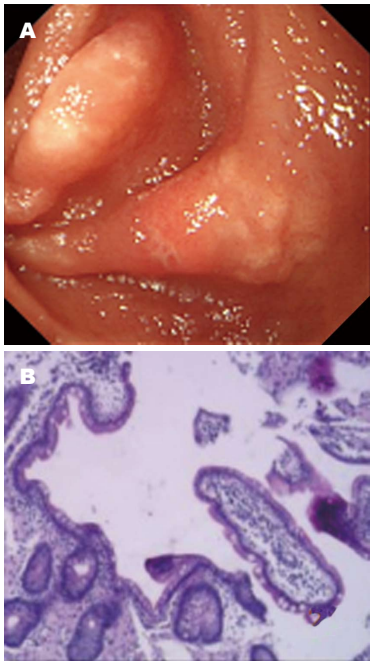


图 2　空肠上段. A: 多发淡黄色隆起; B: 病理活检固有层淀粉样变, 刚果红染色(+).

成不溶性淀粉样蛋白原纤维引起.

淀粉样变的临床表现因病变累及部位的不同而表现各异, 受累器官表现为器官肿大及功能障碍. 以胃肠道病变为主者, 可出现恶心、呕吐、吞咽困难、腹痛、腹胀、顽固性腹泻、便秘、消化道出血、幽门梗阻、假性肠梗阻等[4-6], 内镜下特征与淀粉样物质沉积的位置相关, 如淀粉A蛋白主要沉积于黏膜层, 导致细颗粒状外观、黏膜脆性增加, 淀粉样轻链蛋白主要沉积于黏膜下层、黏膜肌层及固有肌层, 导致息肉状突起、增厚[6]. 胃肠道淀粉样蛋白沉积以淀粉A蛋白最常见, 可占60%. 不论何种淀粉样蛋白沉积, 内镜下表现多为息肉, 皱襞粗大、增厚, 黏膜颗粒样外观, 黏膜质脆、出血点、糜烂、溃疡, 黄白色结节样病灶, 蠕动减少, 胃窦部黏膜下肿物等[5,7,8]. 本例为局限于胃肠道的淀粉样变, 主要表现为脐周痛, 可能与淀粉样物质沉积, 导致息肉状隆起、黏膜脆性增加、侵蚀血管、糜烂、溃疡及胃肠蠕动减弱有关. 本例中淀粉样物质沉积于固有层, 与Hokama等[6]的研究部分相符, 即淀粉样物质沉积于固有层, 内镜下表现为黏膜糜烂、充血、出血、黏膜下多发隆起; 而淀粉样物质仅沉积于固有层, 可能与个体差异、疾病进展程度等相关. 胃肠道淀粉样变的临床表现、实验室检查及影像学检查无特异性, 不易诊断, 确诊主要依靠组织病理活检及免疫组织化学.

对于淀粉样变的治疗目的在于降低长期抗原刺激产生淀粉样变的因素; 抑制淀粉样物纤丝的合成、细胞外沉积; 促进淀粉样物的再吸收. 对于任何类型的淀粉样变病, 迄今尚无法治愈. 治疗方法主要有“马法兰+泼尼松”全身化疗, 自体干细胞移植、肝脏移植, 手术切除及对症支持治疗; 近年来免疫调节剂沙利度胺、来那度胺等新药在临床研究中显示出更高的疗效及安全性, 值得开展更广泛的临床观察和研究[9,10]. 本例建议患者采用“马法兰”化疗方案化疗, 患者拒绝.

淀粉样变是持续进展且难以治愈的疾病, 目前尚无特异性治疗方法, 对于系统性淀粉样变累计胃肠道的患者, 总体预后不良; 对于局限于胃肠道的淀粉样变经手术切除局部病灶加之对症治疗, 预后相对较好, 可达较长时期缓解, 其最终死亡原因主要为淀粉样物质沉积、侵蚀血管等导致消化道大出血. 对于本例患者而言, 淀粉样变局限于胃肠道, 其主要威胁为随着疾病进展, 最终可能出现消化道大出血危及生命.

3　参考文献

1 贾陌, 杨要军. 胃肠道淀粉样变性二例并文献复习. 中国消化内镜杂志 2015; 32: 121-122
2 Xu ZW, Li YQ, Liu LX, Zhou BJ. Light-chain cardiac amyloidosis with neuropathy: a case report. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1219-1222 [PMID: 26257516 DOI: 10.2147/CIA.S87540]
3 Khalid F, Kaiyasah H, Binfadil W, Majid M, Hazim W, ElTayeb Y. Pneumatosis intestinalis due to gastrointestinal amyloidosis: A case report & review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2016; 23: 29-32 [PMID: 27085104 DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.03.044]
4 王平, 兰梅. 消化系统淀粉样变11例临床分析. 临床医学 2007; 27: 49-50
5 李军, 吕愈敏. 内镜及病理对胃肠道淀粉样变的诊断意义. 中国消化内镜杂志 2002; 19: 6-9
6 Hokama A, Kishimoto K, Nakamoto M, Kobashigawa C, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Kato S, Fujita J. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 157-161 [PMID: 21954412 DOI: 10.4253/wjge.v3.i8.157]
7 Stofer F, Barretto MF, Gouvea AL, Ribeiro M, Neves M, Gismondi RA, Mocarzel LO. A Rare Case of Ascites due to Peritoneal Amyloidosis. *Am J Case Rep* 2016; 17: 439-443 [PMID: 27353538 DOI: 10.12659/AJCR.898357]
8 Guru PK, Iyer VN. An Unsual Case of Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Case Rep* 2016;

创新盘点
既往文章较为关注肾脏、心脏等脏器淀粉样变的临床表现及治疗, 很少关注于胃肠道淀粉样变. 本文着重描述胃肠道淀粉样变的临床表现、内镜下特征.

应用要点
胃肠道淀粉样变内镜下特征、临床表现无特异性, 对于内镜下表现为黄白色结节样病灶, 黏膜颗粒样外观, 黏膜质脆、糜烂、溃疡等病灶应取病理活检刚果红染色.

同行评价
文章选题新颖, 可读性强, 语言逻辑性较强, 具有一定的学术价值.

17: 170-172 [PMID: 26979633 DOI: 10.12659/AJCR.896511]
9 梁德平, 黄云剑. 轻链型肾淀粉样变的诊治进展. 检验医学与临床 2015; 29: 554-556
10 王棪媛, 路瑾. 原发系统性淀粉样变性的诊疗进展. 临床血液学杂志 2016; 29: 544-546

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): I

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年2月28日; 25(6): I-II

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈建杰 教授
上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

迟雁 副教授
北京大学第一医院消化内科

范辉 副教授
南通市第二人民医院消化科

房学东 教授
吉林大学中日联谊医院普通外科

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高月求 教授
上海中医药大学附属曙光医院中医肝病

耿庆 教授
武汉大学人民医院胸外科

郭晓钟 教授
沈阳军区总医院消化内科

郝微微 教授
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科

季倩 副主任医师
天津市第一中心医院

菅向东 主任医师
山东大学齐鲁医院急诊科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

李靖 教授
第三军医大学第二附属医院肝胆外科

李焱 副研究员
中山大学肿瘤防治中心, 华南肿瘤学国家重点实验室

李勇 教授
河北医科大学第四医院

李勇 主任医师
上海中医药大学附属市中医医院

刘爱群 主任医师
广西医科大学附属肿瘤医院内科

刘刚 主任医师
天津医科大学总医院

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

伦永志 副教授
莆田学院药学与医学技术学院

马赟 教授
首都医科大学

毛高平 主任医师
解放军空军总医院消化内科

梅武轩 教授
湖北科技学院临川医学院

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

乔筱玲 副主任护师
山东大学齐鲁医院普外科(肝胆外二科)

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院消化内科

沈克平 主任医师
上海龙华医院

志谢

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

宋艳燕 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区

谭周进 教授
湖南中医药大学

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王红 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

王金胜 教授
长治医学院病理学教研室

王庆华 副教授
滨州医学院护理学院

王蔚虹 教授
北京大学第一医院消化内科

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

魏睦新 教授
南京医科大学中西医结合研究所

吴晓玲 副主任医师
成都军区总医院消化内科

夏时海 教授
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院

谢义民 副主任医师
重庆三峡中心医院二外儿科

阳学风 教授
南华大学附属南华医院消化内科

杨云英 主任护师
广州中医药大学第一附属医院

伊力亚尔•夏合丁 教授
新疆医科大学第一附属医院

袁红霞 教授
天津中医药大学

张海蓉 教授
昆明医科大学第一附属医院消化内科

张明辉 教授
河北省唐山市人民医院

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



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 3 月 8 日　　第 25 卷　　第 7 期　　(Volume 25 Number 7)



7/2017

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一七年三月八日
第二十五卷
第七期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

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

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年3月8日 第25卷 第7期 (总第555期)

述评

569 肝纤维化发生机制及治疗研究进展

曾志萍, 郭津生

文献综述

576 胃癌分子信号通路及其干预的研究进展

胡倩, 易屏

584 七方胃痛中药复方的药效研究及临床应用

禤传凤, 罗伟生, 康毅, 王仕衍, 张夏, 陈国忠

589 炎症性肠病与血栓栓塞性疾病

田玲玲, 黄留业

596 竞争性内源RNA与消化系恶性肿瘤关联的研究进展

史燕妹, 牛义淳, 路明亮, 黄华, 常江, 和海玉

602 C型趋化因子XCL1研究进展

余磊, 杨贵波

研究快报

610 胃底腺息肉与结直肠肿瘤相关性

郝月茗, 李佳, 刘婉琦, 孟祥伟

615 外鞘管辅助在困难空肠置管患者中的应用

周丽峰, 杜宗汉, 周晓晴, 陈福敏, 李世清, 童明霞

临床经验

620 慢性乙型肝炎患者免疫耐受和活动状态肝组织内HBsAg和HBcAg表达差异

吴家箴, 黄仁刚, 杨兴祥

627 PDCA循环护理模式对伴有焦虑抑郁状态的老年胃食管反流病患者的临床应用

何明鸣

632 RAM护理干预对肠癌术后肠胃功能恢复与心理状态的影响

李秋萍, 林琳, 杨丽, 姜鹏飞, 杨洋

638 自我护理对肠造口患者不同时点造口变化及术后生存质量的影响

高利云, 马秋凤, 张英

644 补充性肠外营养对重症患者临床结局的影响

陆文婷, 张佳欢

649 不同年龄段慢性便秘患者的慢病管理干预

卜佳, 阮慧杰, 吉辉, 许翠萍

病例报告

655 原发性胃鳞状细胞癌3例及文献复习

李科技, 张谢夫, 董新华

附　　录　　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知
I　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

595　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
601　《世界华人消化杂志》参考文献要求
619　《世界华人消化杂志》栏目设置
643　《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

黄河乾坤湾. 黄河流经永和68公里, 自北而南形成英雄湾、永和关湾、郭家山湾、河塝里湾、白家山湾、仙人湾和于家嘴湾七个大湾, 统称为黄河乾坤湾. 2007年12月, 乾坤湾被国土资源部批准为黄河蛇曲国家地质公园, 公园总面积105.61平方公里. 黄河乾坤湾是中华龙之源, 从空中俯瞰, 乾坤湾就像一条蜿蜒盘旋、鳞光闪闪的“巨龙”在群山间飞腾; 这里是中华文明的发祥地之一, 山抱着河、河绕着山、山河相映、山水相依, 宛然一幅山水和谐共生的立体“太极图”, 形成了中国河流中规模最大、最完好、最密集的蛇曲群; 这里是黄河文化的档案馆, 到处分布着古老的村落, 土窑洞、石窑洞、石碾、石磨等随处可见. 2012年, 被列为“十二五”期间全省11个重点建设景区和五条精品旅游线路之一, 被省政府批准为省级风景名胜区. 2014年8月, 黄河蛇曲国家地质公园获国土资源部授牌开园.

作者: 冯彦海, 041400, 山西省永和县新闻中心副主任
药小云, 041400, 山西省永和县委宣传部副部长

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-03-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 7 March 8, 2017

EDITORIAL

569 Mechanisms and treatment of liver fibrosis

Zeng ZP, Guo JS

REVIEW

576 Gastric cancer associated signaling pathways and interventions

Hu Q, Yi P

584 Pharmacology and clinical application of compound Qifang Weitong formula

Xuan CF, Luo WS, Kang Y, Wang SY, Zhang X, Chen GZ

589 Inflammatory bowel disease and thromboembolic events

Tian LL, Huang LY

596 Progress in research of competing endogenous RNAs related to gastrointestinal cancers

Shi YM, Niu YC, Lu ML, Huang H, Chang J, He HY

602 Progress in research on C-chemokine XCL1

Yu L, Yang GB

RAPID COMMUNICATION

610 Correlation between fundic gland polyps and colorectal neoplasms

Hao YM, Li J, Liu WQ, Meng XW

615 Nasal jejunal feeding tube placement with the assistance of an outer sheath pipe in difficult patients

Zhou LF, Du ZH, Zhou XQ, Chen FM, Li SQ, Tong MX

CLINICAL PRACTICE

620 Differences in HBsAg and HBcAg expression in liver tissues between chronic hepatitis B patients with immunologic tolerance *vs* immune activity

Wu JZ, Huang RG, Yang XX

627 Clinical effects of PDCA cycle-based nursing care in elderly gastroesophageal reflux disease patients with anxiety and depression

He MM

632 Effect of nursing intervention based on Roy adaptation model on postoperative gastrointestinal function recovery and incidence of postoperative delirium in patients with colorectal cancer

Li QP, Lin L, Yang L, Jiang PF, Yang Y

638 Effect of self care on stoma changes and postoperative quality of life in patients after colostomy for rectal cancer

Gao LY, Ma QF, Zhang Y

644 Clinical effects of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients

Lu WT, Zhang JH

649 Efficacy of chronic disease management in chronic constipation patients with different ages

Bu J, Ruan HJ, Ji H, Xu CP

CASE REPORT

655 Primary squamous cell carcinoma of the stomach: A report of three cases and literature review

Li KJ, Zhang XF, Dong XH

APPENDIX Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2017

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

COVER

Qiankun bay of the Yellow River. The Yellow River flows through Yonghe County for 68 kilometers, where it forms seven bays from north to south, namely, Yingqiong, Yongheguan, Guojiashan, Hehuili, Baijiashan, Xianren, and Yujiazui, which are collectively known as the Qiankun bay of the Yellow River (hereafter referred to as “the Qiankun bay”). In December 2007, the Qiankun bay was approved as the Yellow River Shequ National Geological Park by the Ministry of Land and Resources, China, which covers a total area of 105.61 square kilometers. The Qiankun bay is the source of the Chinese dragon totem. Taking a bird's-eye view of the Qiankun bay, it looks like a dragon with glowing scales that winds its way over the rolling mountains. This place is one of the cradles of the Chinese civilization, where the mountain holds the river, the river is around the mountain, and they set each other off but are tightly dependent on each other, forming a three-dimensional Tai-Chi diagram that embodies the harmonious coexistence of the mountain and the river. The Qiankun bay is not only the most spectacular river meander chain among all China’s rivers in terms of scale, visual impact, and denseness, but also an archive of the Yellow River culture, where ancient villages, cave dwellings, stone dwellings, grinding stones, and stone mills are very common. In 2012, the Qiankun bay was listed as one of the 11 key scenic regions for development and one of the five classic tourist routes in Shanxi Province

during the "Twelfth Five-year Plan" period, and was approved as a provincial-level scenic spot by the Shanxi provincial government. In August 2014, the Yellow River Shequ National Geological Park was approved to be open to the public by the Ministry of Land and Resources, China.

Contributed by: Yan-Hai Feng, Deputy Director, Press Center of Yonghe County, 041400 Yonghe, Shanxi Province, China
Xiao-Yun Yao, Deputy Chief, Propaganda Department of CCP Committee of Yonghe County, 041400 Yonghe, Shanxi Province, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 8, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 569-575

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.569

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

述评 EDITORIAL

肝纤维化发生机制及治疗研究进展

曾志萍, 郭津生

曾志萍, 郭津生, 复旦大学附属中山医院消化内科 上海市 200032

曾志萍, 在读硕士, 主要从事肝纤维化发生机制的研究.

基金项目: 上海市浦江人才计划基金资助项目, No. 09PJ402600; 国家自然科学基金资助项目, Nos. 91129705, 81070340.

作者贡献分布: 本文由曾志萍初步完成; 郭津生审校.

通讯作者: 郭津生, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院消化内科.
guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn
电话: 021-64041990-2424
传真: 021-64038472

收稿日期: 2016-12-19
修回日期: 2017-01-05
接受日期: 2017-01-11
在线出版日期: 2017-03-08

Abstract

Hepatic fibrosis is a characteristic consequence of multiple chronic liver injuries. However, there are currently no specific drugs that can effectively reverse or prevent liver fibrosis progression. Liver fibrosis is a complex pathological process attributable to a variety of cytokines and molecular pathways. Therefore, further exploring the cellular and molecular mechanisms of liver fibrosis, unearthing specific anti-fibrosis targeted therapies and translation of the potential findings into clinical treatment are of great significance.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Mechanisms; Therapeutic targets

Zeng ZP, Guo JS. Mechanisms and treatment of liver fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 569-575 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/569.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.569

Mechanisms and treatment of liver fibrosis

Zhi-Ping Zeng, Jin-Sheng Guo

Zhi-Ping Zeng, Jin-Sheng Guo, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: Shanghai Pujiang Talent Program, No. 09PJ1402600; National Natural Science Foundation of China, Nos. 91129705 and 81070340.

Correspondence to: Jin-Sheng Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn

Received: 2016-12-19
Revised: 2017-01-05
Accepted: 2017-01-11
Published online: 2017-03-08

摘要

肝纤维化是各种病因引起的慢性肝病进展至肝硬化的必经阶段, 迄今为止临床上尚缺乏特异性针对肝纤维化的有效逆转或阻止其进展的药物. 肝纤维化是一个由多种细胞因子和分子途径参与的复杂病理变化, 深入探究肝纤维化的细胞分子机制从而发掘出特异性的抗纤维化治疗靶点并将其转化为临床治疗具有重大意义.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

虽然过去30年已成功发现肝脏炎症和纤维化发生的主要机制, 并对人类纤维化疾病的动态本质有了清晰的了解, 但仍缺乏特异性的针对肝纤维化的有效逆转或阻止其进展的药物. 为了进一步的深入研究, 有必要对现有的研究成果加以总结.

同行评议者

刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

研发前沿

目前, 肝纤维化治疗所面临的重要问题以及亟待解决的问题主要有两个: (1)进一步深入研究肝纤维化相关机制及识别关键靶点分子; (2)将基础研究成功实现临床转化.

关键词: 肝纤维化; 机制; 治疗靶点

核心提要: 本文全面深入总结了肝纤维化的细胞分子机制及有关信号转导通路, 为发掘出特异性的抗纤维化治疗靶点并将其转化为临床治疗提供了一定的指导依据.

曾志萍, 郭津生. 肝纤维化发生机制及治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 569-575 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/569.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.569

0 引言

全世界约有300百万或可能更多的慢性肝病患者, 存在巨大的未满足的治疗需求. 慢性肝病进展导致失代偿期肝硬化是一个动态发展过程, 对患者进行有效诊断、监测和早期干预是当前慢性肝病治疗的关键[1]. 肝纤维化是肝硬化的早期可逆阶段, 是各种病因引起慢性肝损伤后的疤痕修复反应, 是组成瘢痕组织的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成过多和/或降解减少导致ECM在肝脏内过度沉积的动态过程[2,3]. 近30年来, 科学家们对肝纤维化发生的细胞和分子机制的了解逐渐深入, 提供了多个抗肝纤维化治疗的可能关键靶点, 加速了其临床治疗的研究和发展. 本文将择要介绍如下.

1 与肝纤维化发生相关的各种细胞类型

肝纤维化进展中起到重要作用的细胞可分为三类: (1)效应细胞(effector); (2)指导细胞(director); (3)调节细胞(regulatory).

1.1 效应细胞 直接产生疤痕进展所需ECM和分泌型物质. 肝纤维化的效应细胞是肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB), 主要来自肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)及门脉成纤维细胞, 以及较少程度的其他细胞群体, 如肝包膜附近的间皮来源的细胞. 肝纤维化发生过程中, 多种促炎、促纤维化因子[如促血小板生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子-β1(transforming growth factor beta1, TGF-β1)、血管内皮生长因子、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)/CCN2、FXR、CXCR3、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、NO、ADRP、ADAMS2等]以自分泌和旁分泌的形式作用于HSC, 使其发生活化和表型转化, 具备增殖、纤维形成、收缩反应和趋化性等特性. HSC是抗肝纤维化治疗的主要目标, 抑制HSC活化增殖、促进其凋亡和衰老以及静息恢复等过程中涉及的关键分子和信号通路均可提供肝纤维化治疗的潜在靶点[4,5].

1.2 指导细胞 提供促纤维化发生信号直接调节肝脏MFB的激活. 包括肝细胞、胆管上皮细胞和肝窦内皮细胞. 其中胆管上皮细胞还可能在TGF-β1作用下发生上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)成为MFB[6]. EMT受多种信号通路调节, 包括TGF-β1、Wnt、Hedgehog、Notch、PDGF、EGF、FGF等[7].

1.3 调节细胞 直接和间接修饰效应细胞的活性, 在肝损伤或修复中根据环境进行调节, 包括一系列炎症细胞如库普否细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和循环来源的巨噬细胞等. 库普否细胞和单核细胞主要通过产生炎性细胞因子和趋化因子促进肝纤维化发生及进展[8]. 依赖CCR2的小鼠Ly-6C+单核细胞释放促炎症细胞因子如肿瘤坏死因子促进肝损伤, CCL2抑制剂(mNOX-E36)可抑制Ly-6C+炎症性单核细胞募集, 调节肝巨噬细胞使其向促进纤维化逆转的亚群极化[9]. 通过敲除自噬基因*Atg5*发现, 巨噬细胞自噬可减少白介素(interleukin, IL)-1α及IL-1β的分泌从而延缓肝纤维化进展[10].

NK及NKT细胞通过选择性杀伤早期活化的HSC以及分泌干扰素-γ诱导HSC凋亡缓解肝纤维化进展[11]. 最近有研究[12]表明动物模型中, 在缺乏甘氨酸-N-甲基转移酶的病理情况下, 表达TRAIL的NK细胞可促进肝损伤及纤维化发生. IL-30可通过诱导NKT细胞和活化的HSC之间的NKG2D-Rae1交互作用, 促进NKT细胞对活化HSC的细胞毒杀伤从而减缓肝纤维化发展[13]. 另外, 通过4-甲基吡唑抑制视黄醇代谢可增加NK细胞产生干扰素-γ, 促进活化HSC凋亡, 从而缓解肝纤维化[14]. 因此, NK及NKT细胞可能作为肝纤维化治疗的新靶点.

2 与肝纤维化发生发展相关的信号转导通路

2.1 与HSC/MFB活化相关的分子信号通路

2.1.1 反应性氧自由基: 反应性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)通过线粒体损伤, 细胞色素P450(尤其是细胞色素P450 2E1)、黄嘌呤氧化酶和NADPH氧化酶(non-phagocytic cell oxidase, NOX)激活产生[4]. 而肝内ROS的过度产生可活

创新盘点
本文系统阐述了肝纤维化发生发展过程中相关的细胞与分子机制以及目前针对特异性靶向分子及通路的相关研究.

化HSC, 促进肝纤维化进展[15]. ROS可激活信号传导通路及转录因子如JNK和NK-κB, 也能增加Ⅰ型胶原、MCP-1及基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1)等的表达. NOX是一组具有已知7个同源体的酶, NOX1、NOX2及NOX4的激活在活化HSC中起到关键作用, 目前已被作为药物治疗靶点[16,17]. 最近另有研究[18]提出把通过超氧化物阴离子自由基参与活化HSC的氯通道作为一个新的抗纤维化治疗靶点.

2.1.2 Toll样受体: HSC表面可表达Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4), 后者是肠道细菌脂多糖的受体, 通过下调成骨蛋白及TGF-β1跨膜抑制物(BMP and activin membrane-bound inhibitor, BAMBI)的表达而增强TGF-β1信号和促进炎症趋化因子(如CCL2、IL-6)产生的致纤维化作用. 研究[19]表明, 人体是通过脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)和肿瘤坏死因子-α介导的核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)p50与组织蛋白去乙酰酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)之间的交互作用抑制HSC中BAMBI的转录活性. 因此, 阻断TLR4的活化可成为抑制纤维化发生的治疗策略.

2.1.3 Hedgehog信号通路: 是一个协调多系统、高度保守的信号途径, 与细胞增殖、黏附、迁移、分化和胚胎形成有关[20]. Hedgehog信号能促进静息型HSC转化为MFB, 损伤相关的Hedgehog信号激活在活化HSC以及肝脏修复过程中起着重要作用[21]. 近有研究[22]表明, Hedgehog信号抑制剂forskolin可缓解CCl_4诱导的鼠肝纤维化的发生发展. 川芎嗪可通过阻断Hedgehog信号阻滞细胞周期以及促进HSCs凋亡, 从而起到抗纤维化作用[23]. 姜黄素可通过抑制Hedgehog信号通路诱导HSCs凋亡及调控HSCs糖酵解和代谢途径[24]. 因此, 抑制Hedgehog信号通路活性可为干预纤维化提供新靶点.

2.1.4 Wnt信号通路: 经典Wnt信号通路, 因其通过β-catenin介导来启动靶基因, 所以也被称为Wnt/β-catenin信号通路, 参与细胞增殖、分化和凋亡等, 并促进HSC活化, 抑制HSC凋亡[25]. Wnt/β-catenin信号转导通路可通过增加甲基CpG结合蛋白2(methyl CpG binding protein 2, MeCP2)表达从而抑制过氧化物酶体增殖物活化受体γ(peroxisome proliferators-activated receptor-γ, PPAR-γ)激活HSC[26]. 有研究[27]表明miR-17-5p通过抑制Wnt抑制因子1表达激活Wnt/β-catenin信号通路从而促进肝纤维化发生. 橙皮素衍生物-7可通过调节Wnt/β-catenin信号通路来抑制HSC活化、增殖从而逆转肝纤维化[28].

2.2 与HSC/MFB增殖相关的分子信号通路 PDGF是强效促HSC增殖因子, 阻断PDGF生物学效应可以抑制HSC增殖及减轻肝纤维化程度. PDGF拮抗剂、PDGF特异性中和抗体(如AbyD3263、MOR8457)、抑制性的可溶性PDGF受体等都可作为靶向阻断PDGF方法. 此外, 一些针对PDGF受体的多重激酶抑制剂(如伊马替尼、尼洛替尼、索拉非尼)目前正进行临床试验[29].

2.3 与HSC/MFB收缩反应相关的分子信号通路 ET-1是一种强有力的肝血管收缩剂[30]. 正常肝脏中主要由内皮细胞产生, 但肝损伤时, 其主要由HSC产生, 活化的HSCs高表达ET-1、血管紧张素-Ⅱ(angiotensin receptor-Ⅱ, Ang-Ⅱ)及其受体. 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)也参与调节肝纤维化的发生. Ang-Ⅱ/血管紧张素受体1(angiotensin receptor 1, AT1)与ET-1系统间有交互作用, Ang-Ⅱ通过PI3 K/Akt信号通路诱导HSCs表达ET-1, ET-1促进Ang-Ⅱ在HSC转分化为MFB样细胞过程中的作用[31]. 通过AT1阻滞剂及血管紧张素转化酶抑制剂阻断RAS可能成为肝纤维化治疗的有效策略.

2.4 与促肝纤维化形成相关的分子信号通路 抗纤维化治疗靶点研究在多种器官中进行, 已提出以核心与调节通路来识别最理想的抗纤维化药物发现/设计靶点的概念. 核心通路在不同器官和种属中普遍存在; 而调节通路可能局限于特异的细胞类型或器官. 可能的核心路径包括TGF-β及其下游信号效应分子CTGF、αv整合素和赖氨酰氧化酶样-2(lysyl oxidase-like 2, LOXL2)(LOXL2介绍见下文ECM与肝纤维化), 针对这些靶点产生的药物正在进行临床试验评估.

2.4.1 TGF-β: TGF-β途径具有重要的维持生理稳态(包括免疫调节、肿瘤抑制)的功能, 其中TGF-β1是促进肝纤维化的关键细胞因子, 阻断TGF-β1途径可抑制肝纤维化的发展, 但全身抑制TGF-β1可促进炎症并对肝脏实质及前体细

应用要点
本文在分析总结现有成果的基础上, 进一步指出了目前研究中所存在的问题, 指明了下一步努力的方向.

胞产生不利影响.

整合素是介导ECM、炎症细胞、成纤维细胞和实质细胞之间相互作用的重要分子, 密切参与了组织纤维化的启始、维持和吸收的过程[32]. 除了对细胞增生和存活的直接作用, 整合素还可加强可溶性生长和存活因子信号, 如TGF-β1以无活性形式分泌和与ECM结合, 整合素αvβ6及αvβ8在激活无活性TGF-β1中起到关键作用[33,34]. 因此, 整合素小分子抑制剂和功能性阻断抗体可能成为抗肝纤维化治疗药物.

TGF-β1信号下游中有扩大其信号作用的分子CTGF, CTGF的单克隆抗体(FG-3019)已完成抗肺纤维化的临床试验, 正在进行抗肝纤维化的临床试验[33,35].

2.4.2 大麻素受体: 大麻素受体1(cannabinoid receptors 1, CB1)及CB2是G-蛋白偶联受体及内源性大麻素的组成成份, 在慢性肝病肝纤维化进展的关键步骤中起作用. 活化的HSCs表达CB1受体促进纤维化发生, 第1代CB1拮抗剂利莫那班由于引起抑郁症而被撤出临床使用, 不通过血脑屏障的无中枢效应的CB1拮抗剂目前正在开发研究中. CB2受体目前被认为是有前景的抗炎和抗肝纤维化治疗靶点, 联合CB1拮抗剂及CB2类似物的治疗可能是理想的多靶点抗纤维化方法[36,37].

2.5 与肝纤维化逆转相关的分子信号通路

2.5.1 活化的HSC恢复至静息的分子信号通路: PPAR-γ是一种可被过氧化物酶体增殖物激活的核转录因子, 在维持HSC处于静息状态中起着重要的作用[38]. PPAR-γ表达降低可促进HSC的激活, PPAR-γ激动剂或PPAR-γ配体能抑制HSC的激活及减少ECM的沉积, 均可作为抗纤维化治疗的潜在方法. 有研究[39]证实了在非酒精性脂肪肝动物模型中联合PPAR-α/δ兴奋剂(GFT505)有明显肝保护作用, 是一个非常有前景的NAFLD/NASH靶向药物治疗方向.

2.5.2 诱导活化的HSC/MFB凋亡及衰老的分子信号通路: 诱导活化的HSC凋亡是肝纤维化恢复的重要机制, HSC内包含多个介导凋亡发生的分子家族, 如Fas/Fas-L、NF-κB、神经生长因子受体、Bcl-2/Bax等, 这些靶点都可被深入研究从而应用于抗肝纤维化的治疗. NK细胞通常被认为具有抗纤维化治疗潜能, 因为其通过TRAIL/DR5及NKG2D-RAE1能够促进活化的HSC凋亡[8]. 肝细胞的凋亡改变Foxa2、NF-κB、C/EBPβ及p53等转录因子的相对水平, 调节上述转录因子可调控肝细胞凋亡的程度及干扰肝脏疾病的进程[40].

衰老的核心特征是不可逆转的生长停滞, 细胞形态和衰老相关的β-半乳糖苷酶表达增多. 虽然在1965年正常细胞衰老就被描述, 但最近才确定肝纤维化过程中也存在衰老细胞, 而这些衰老细胞主要是HSC, 其衰老机制主要依赖于p16-Rb以及Arf-p53-p21通路. 腺苷的A2A受体可通过PKA/Rac1/p38 MAPK通路降低p53及Rb从而减少HSC的衰老和促进HSC增殖, 促进肝纤维化进程, 这为腺苷调控肝纤维化进展提供了证据[41].

3 ECM与肝纤维化

肝纤维化是ECM合成与降解失衡的动态过程, ECM的调节主要由基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs)和基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)之间的平衡决定, 可通过增强MMP活性和降低TIMP活性增加ECM降解和减少ECM合成从而达到抗肝纤维化的目的[42].

HSC是MMP-2、MMP-9、MMP13的主要来源, MMP-2抑制Ⅰ型胶原产生, 还能通过钙黏素促进HSC凋亡; HSC也是TIMP的主要来源, 而TIMP1是活化的HSC的抗凋亡因子, 因此TIMP1可作为肝纤维化治疗的重要靶点之一. 此外, 骨桥蛋白, 一种HSC表达的ECM细胞因子, 可通过整合素αvβ3和激活PI3K/pAKT/NF-κB信号通路促进Ⅰ型胶原表达[5], 从而促进ECM合成增加致肝纤维化作用.

纤维性胶原的交联可增加对ECM降解的抵抗, 促进对已形成纤维化的吸收, 进而造成肝纤维化的不可逆转性, 此过程主要由LOXL2介导. LOXL2在基质硬度和胶原交联中起到作用, 在CCl_4诱导的肝纤维化动物模型中已证实LOXL2可抑制ECM降解, LOXL2人源化抗体抑制剂正在进行抗肝纤维化临床试验[34,43].

4 与肝纤维化相关的表观遗传学调控

4.1 DNA甲基化及相关组蛋白修饰 DNA甲基化基因在HSC的表达可能有助于维持HSC静止期的表型, 活化的HSC表达MeCP2, 促进抗

纤维化基因沉默(如IκB、PPARγ)和增加组蛋白甲基转化酶表达, 从而导致Col-1、TIMP-1和TGF-β转录增强[4,44].

哺乳动物中, 已明确DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)5个家族成员: DNMT1、DNMT2、DNMT3A、DNMT3B和DNMT3L. 在CCl_4诱导的肝纤维化模型中, 激活HSC后DNMT1上调, RNAi敲除DNMT1后抑制HSC活化和增殖[44]. Guadecitabine(SGI-110)是一种DNMT抑制剂, 一种新型地西他滨的低甲基化二核苷酸, 目前正处于肝细胞肝癌治疗的Ⅱ期临床试验, 但还未进行肝纤维化临床试验[45]. 另外, 不同类型的HDAC参与肝损伤和纤维化发生, 其抑制剂/激动剂可能未来成为肝纤维治疗靶点[46].

4.2 微小RNA 微小RNA(microRNA, miRNA)通过调节促增殖蛋白的表达及促纤维化形成信号通路来调控HSC增殖和纤维化形成[47]. 如miR-27a、miR-27b在HSC活化时表达上调并参与其激活过程, 抑制其表达可使培养大鼠肝HSCs转换到更静息的HSC表型, RXRα蛋白表达上调, 胞浆内脂滴恢复、细胞增生受到抑制. 相反, miR-29b在HSC激活后表达明显下调, TGF-β、LPS可介导HSC激活下miR-29b的表达下调[48]. miR-29b可通过抑制I型胶原和纤维化重要转录调节因子SP1基因表达而在肝纤维化发生的调节中起到关键作用. miR-15b、miR-16作用的靶分子是Bcl-2, 通过下调Bcl-2使凋亡相关蛋白表达上调, 加速活化的HSC凋亡. 此外, 最近有研究[49]证实, 在CCl_4诱导的动物模型中发现miR-30可通过抑制Kruppel样因子11的表达而衰减TGF-β信号、抑制纤维化形成. 越来越多的研究表明miRNA在慢性肝损伤和肝纤维化发生过程中存在差异性表达, 明晰miRNA表达谱的差别有助于揭示肝纤维化发生的分子调节机制和发现肝纤维化诊断的分子标志, 并有助于发现新的治疗策略.

5 基础研究向临床转化的障碍

探究肝纤维化的细胞分子机制已取得巨大进步, 但很少转化至临床应用. 首先, 与药物开发和靶向验证产生的高成本有关, 研发新的药物需要较为漫长的时间及充足的资金. 其次, 随着监管力度提升, 市场需要药物具有更确切的临床疗效及安全性. 另外, 在动物模型上证实的疗效并不能完全复制至临床疾病治疗, 如有药代动力学差异、ECM交联程度不同等. 识别可应用于抗肝纤维化药物临床试验, 准确测定纤维化活动的理想无创生物标志物以及统一还未达到共识的最佳临床终点仍是一个挑战[34,50].

6 结论

至今, 去除病因的治疗是停止和逆转肝纤维化进展的唯一方法, 产生有效的抗纤维化策略仍是现代肝病治疗的一个挑战. 过去几十年对肝纤维化发生的细胞和分子机制的了解有了显著进展. 肝纤维化是一个的多细胞、多因子、多途径参与的复杂的病理变化, 其发生发展的细胞分子机制研究为临床药物开发提供了重要的理论依据和治疗靶点, 在此基础上实行多靶点联合阻断关键分子或许能提高抗肝纤维化治疗效果. 相信更理想的动物模型和药物临床试验会在不久的将来将抗肝纤维化研究成功转化应用于临床治疗.

同行评价

本文就肝纤维化发生相关的细胞分子机制及信号转导通路等进行了较为全面的总结归纳, 对基础与临床研究均有一定指导意义. 文章条理清楚, 层次分明, 阐述明确, 结论符合逻辑, 引用文献较新.

7 参考文献

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

2 Chen RJ, Wu HH, Wang YJ. Strategies to prevent and reverse liver fibrosis in humans and laboratory animals. *Arch Toxicol* 2015; 89: 1727-1750 [PMID: 25963329 DOI: 10.1007/s00204-015-1525-6]

3 Novo E, Cannito S, Morello E, Paternostro C, Bocca C, Miglietta A, Parola M. Hepatic myofibroblasts and fibrogenic progression of chronic liver diseases. *Histol Histopathol* 2015; 30: 1011-1032 [PMID: 25896393 DOI: 10.14670/HH-11-623]

4 Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7260-7276 [PMID: 24966597 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7260]

5 Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol* 2013; 3: 1473-1492 [PMID: 24265236 DOI: 10.1002/cphy.c120035]

6 Lemoinne S, Cadoret A, El Mourabit H, Thabut D, Housset C. Origins and functions of liver myofibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 948-954 [PMID: 23470555 DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.02.019]

7 Xie G, Diehl AM. Evidence for and against epithelial-to-mesenchymal transition in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G881-G890 [PMID: 24157970 DOI: 10.1152/ajpgi.00289.2013]

8 Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 2014; 60: 1090-1096 [PMID: 24412603 DOI:

10.1016/j.jhep.2013.12.025]
9 Baeck C, Wei X, Bartneck M, Fech V, Heymann F, Gassler N, Hittatiya K, Eulberg D, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. Pharmacological inhibition of the chemokine C-C motif chemokine ligand 2 (monocyte chemoattractant protein 1) accelerates liver fibrosis regression by suppressing Ly-6C(+) macrophage infiltration in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1060-1072 [PMID: 24481979 DOI: 10.1002/hep.26783]
10 Lodder J, Denaës T, Chobert MN, Wan J, El-Benna J, Pawlotsky JM, Lotersztajn S, Teixeira-Clerc F. Macrophage autophagy protects against liver fibrosis in mice. *Autophagy* 2015; 11: 1280-1292 [PMID: 26061908 DOI: 10.1080/15548627.2015.1058473]
11 Gao B, Radaeva S. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1061-1069 [PMID: 23022478 DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.09.008]
12 Fernández-Álvarez S, Gutiérrez-de Juan V, Zubiete-Franco I, Barbier-Torres L, Lahoz A, Parés A, Luka Z, Wagner C, Lu SC, Mato JM, Martínez-Chantar ML, Beraza N. TRAIL-producing NK cells contribute to liver injury and related fibrogenesis in the context of GNMT deficiency. *Lab Invest* 2015; 95: 223-236 [PMID: 25531568 DOI: 10.1038/labinvest.2014.151]
13 Mitra A, Satelli A, Yan J, Xueqing X, Gagea M, Hunter CA, Mishra L, Li S. IL-30 (IL27p28) attenuates liver fibrosis through inducing NKG2D-rae1 interaction between NKT and activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology* 2014; 60: 2027-2039 [PMID: 25351459 DOI: 10.1002/hep.27392]
14 Yi HS, Eun HS, Lee YS, Jung JY, Park SH, Park KG, Choi HS, Suh JM, Jeong WI. Treatment with 4-methylpyrazole modulated stellate cells and natural killer cells and ameliorated liver fibrosis in mice. *PLoS One* 2015; 10: e0127946 [PMID: 26024318 DOI: 10.1371/journal.pone.0127946]
15 Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res* 2016; 365: 591-605 [PMID: 27345301 DOI: 10.1007/s00441-016-2445-3]
16 Crosas-Molist E, Bertran E, Fabregat I. Cross-Talk Between TGF-β and NADPH Oxidases During Liver Fibrosis and Hepatocarcinogenesis. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 5964-5976 [PMID: 26510436 DOI: 10.2174/1381612821666151029112126]
17 Liang S, Kisseleva T, Brenner DA. The Role of NADPH Oxidases (NOXs) in Liver Fibrosis and the Activation of Myofibroblasts. *Front Physiol* 2016; 7: 17 [PMID: 26869935 DOI: 10.3389/fphys.2016.00017]
18 den Hartog GJ, Qi S, van Tilburg JH, Koek GH, Bast A. Superoxide anion radicals activate hepatic stellate cells after entry through chloride channels: a new target in liver fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2014; 724: 140-144 [PMID: 24378345 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.12.033]
19 Liu C, Chen X, Yang L, Kisseleva T, Brenner DA, Seki E. Transcriptional repression of the transforming growth factor β (TGF-β) Pseudoreceptor BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI) by Nuclear Factor κB (NF-κB) p50 enhances TGF-β signaling in hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2014; 289: 7082-7091 [PMID: 24448807 DOI: 10.1074/jbc.M113.543769]
20 Verdelho Machado M, Diehl AM. Role of Hedgehog Signaling Pathway in NASH. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E857 [PMID: 27258259 DOI: 10.3390/ijms17060857]
21 Yang JJ, Tao H, Li J. Hedgehog signaling pathway as key player in liver fibrosis: new insights and perspectives. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18: 1011-1021 [PMID: 24935558 DOI: 10.1517/14728222.2014.927443]
22 El-Agroudy NN, El-Naga RN, El-Razeq RA, El-Demerdash E. Forskolin, a hedgehog signalling inhibitor, attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 3248-3260 [PMID: 27590029 DOI: 10.1111/bph.13611]
23 Hu J, Cao G, Wu X, Cai H, Cai B. Tetramethylpyrazine Inhibits Activation of Hepatic Stellate Cells through Hedgehog Signaling Pathways In Vitro. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 603067 [PMID: 26380286 DOI: 10.1155/2015/603067]
24 Lian N, Jiang Y, Zhang F, Jin H, Lu C, Wu X, Lu Y, Zheng S. Curcumin regulates cell fate and metabolism by inhibiting hedgehog signaling in hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2015; 95: 790-803 [PMID: 25938627 DOI: 10.1038/labinvest.2015.59]
25 Moon RT, Bowerman B, Boutros M, Perrimon N. The promise and perils of Wnt signaling through beta-catenin. *Science* 2002; 296: 1644-1646 [PMID: 12040179 DOI: 10.1126/science.1071549]
26 Kweon SM, Chi F, Higashiyama R, Lai K, Tsukamoto H. Wnt Pathway Stabilizes MeCP2 Protein to Repress PPAR-γ in Activation of Hepatic Stellate Cells. *PLoS One* 2016; 11: e0156111 [PMID: 27214381 DOI: 10.1371/journal.pone.0156111]
27 Yu F, Lu Z, Huang K, Wang X, Xu Z, Chen B, Dong P, Zheng J. MicroRNA-17-5p-activated Wnt/β-catenin pathway contributes to the progression of liver fibrosis. *Oncotarget* 2016; 7: 81-93 [PMID: 26637809 DOI: 10.18632/oncotarget.6447]
28 Lin X, Kong LN, Huang C, Ma TT, Meng XM, He Y, Wang QQ, Li J. Hesperetin derivative-7 inhibits PDGF-BB-induced hepatic stellate cell activation and proliferation by targeting Wnt/β-catenin pathway. *Int Immunopharmacol* 2015; 25: 311-320 [PMID: 25701506 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.02.009]
29 Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 28: 53-61 [PMID: 26547628 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.10.002]
30 Khimji AK, Rockey DC. Endothelin and hepatic wound healing. *Pharmacol Res* 2011; 63: 512-518 [PMID: 21421048 DOI: 10.1016/j.phrs.2011.03.005]
31 He C, Miao X, Li J, Qi H. Angiotensin II induces endothelin-1 expression in human hepatic stellate cells. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2542-2549 [PMID: 23625292 DOI: 10.1007/s10620-013-2685-y]
32 Reed NI, Jo H, Chen C, Tsujino K, Arnold TD, DeGrado WF, Sheppard D. The αvβ1 integrin plays a critical in vivo role in tissue fibrosis. *Sci Transl Med* 2015; 7: 288ra79 [PMID: 25995225 DOI:

10.1126/scitranslmed.aaa5094]
33 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]
34 Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, Violette S. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med* 2013; 5: 167sr1 [PMID: 23303606 DOI: 10.1126/scitranslmed.3004700]
35 Wang Q, Usinger W, Nichols B, Gray J, Xu L, Seeley TW, Brenner M, Guo G, Zhang W, Oliver N, Lin A, Yeowell D. Cooperative interaction of CTGF and TGF-β in animal models of fibrotic disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; 4: 4 [PMID: 21284856 DOI: 10.1186/1755-1536-4-4]
36 Mallat A, Teixeira-Clerc F, Lotersztajn S. Cannabinoid signaling and liver therapeutics. *J Hepatol* 2013; 59: 891-896 [PMID: 23567085 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.032]
37 Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, Serriere-Lanneau V, Ledent C, Mallat A, Lotersztajn S. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006; 12: 671-676 [PMID: 16715087 DOI: 10.1038/nm1421]
38 Hazra S, Xiong S, Wang J, Rippe RA, Krishna V, Chatterjee K, Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces a phenotypic switch from activated to quiescent hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 11392-11401 [PMID: 14702344 DOI: 10.1074/jbc.M310284200]
39 Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, Baron M, Lucas A, Tailleux A, Hum DW, Ratziu V, Cariou B, Hanf R. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 58: 1941-1952 [PMID: 23703580 DOI: 10.1002/hep.26461]
40 Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis regulated by nuclear factors. *Cell Signal* 2015; 27: 729-738 [PMID: 25499978 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.11.038]
41 Ahsan MK, Mehal WZ. Activation of adenosine receptor A2A increases HSC proliferation and inhibits death and senescence by down-regulation of p53 and Rb. *Front Pharmacol* 2014; 5: 69 [PMID: 24782773 DOI: 10.3389/fphar.2014.00069]
42 Robert S, Gicquel T, Victoni T, Valença S, Barreto E, Bailly-Maître B, Boichot E, Lagente V. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Biosci Rep* 2016; 36: pii e00360 [PMID: 27247426 DOI: 10.1042/BSR20160107]
43 Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015; 62: S15-S24 [PMID: 25920084 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.039]
44 Bian EB, Zhao B, Huang C, Wang H, Meng XM, Wu BM, Ma TT, Zhang L, Lv XW, Li J. New advances of DNA methylation in liver fibrosis, with special emphasis on the crosstalk between microRNAs and DNA methylation machinery. *Cell Signal* 2013; 25: 1837-1844 [PMID: 23707524 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.05.017]
45 Kuang Y, El-Khoueiry A, Taverna P, Ljungman M, Neamati N. Guadecitabine (SGI-110) priming sensitizes hepatocellular carcinoma cells to oxaliplatin. *Mol Oncol* 2015; 9: 1799-1814 [PMID: 26160429 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.06.002]
46 Hardy T, Mann DA. Epigenetics in liver disease: from biology to therapeutics. *Gut* 2016 Sep 13. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27624887 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311292]
47 Hyun J, Park J, Wang S, Kim J, Lee HH, Seo YS, Jung Y. MicroRNA Expression Profiling in CCl_4-Induced Liver Fibrosis of Mus musculus. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E961 [PMID: 27322257 DOI: 10.3390/ijms17060961]
48 Roderburg C, Urban GW, Bettermann K, Vucur M, Zimmermann H, Schmidt S, Janssen J, Koppe C, Knolle P, Castoldi M, Tacke F, Trautwein C, Luedde T. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 209-218 [PMID: 20890893 DOI: 10.1002/hep.23922]
49 Tu X, Zheng X, Li H, Cao Z, Chang H, Luan S, Zhu J, Chen J, Zang Y, Zhang J. MicroRNA-30 Protects Against Carbon Tetrachloride-induced Liver Fibrosis by Attenuating Transforming Growth Factor Beta Signaling in Hepatic Stellate Cells. *Toxicol Sci* 2015; 146: 157-169 [PMID: 25912033 DOI: 10.1093/toxsci/kfv081]
50 Fallowfield JA. Therapeutic targets in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G709-G715 [PMID: 21233278 DOI: 10.1152/ajpgi.00451.2010]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 576-583

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.576

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

文献综述 REVIEW

胃癌分子信号通路及其干预的研究进展

胡 倩, 易 屏

背景资料

由于亚洲人的饮食习惯以及幽门螺旋杆菌的感染等原因, 我国胃癌的发病率较高, 然而手术和放化疗只能根除局部病灶, 对癌细胞的迁移与弥漫治疗有限, 使5年生存期较低, 此文总结近几年的胃癌分子信号的研究, 以期找到阻断胃癌发展的通路, 提高治愈率和生存质量.

胡倩, 华中科技大学同济医学院附属同济医院 湖北省武汉市 430030

易屏, 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科 湖北省武汉市 430030

胡倩, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治内分泌和消化性疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 30973836, 81673757.

作者贡献分布: 本文综述由胡倩完成; 易屏审校.

通讯作者: 易屏, 副教授, 硕士生导师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科. pyi219@163.com
电话: 8627-83663217

收稿日期: 2016-12-26
修回日期: 2017-01-18
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Gastric cancer associated signaling pathways and interventions

Qian Hu, Ping Yi

Qian Hu, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Ping Yi, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30973836 and 81673757.

Correspondence to: Ping Yi, Associate Professor, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue,Wuhan 430030, Hubei Province, China. pyi219@163.com

Received: 2016-12-26
Revised: 2017-01-18
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China, and main traditional treatments are surgery and chemotherapy. However, since the majority of cases of gastric cancer are diagnosed in the late stage, the best chance of operation has been missed. What's more, some cases are not sensitive to chemotherapy. Therefore, the management of metastasis and spread of gastric cancer is a big challenge. With the development of medical molecular biology, more and more signaling pathways have been elucidated. Blocking these signaling pathways may reverse cancer occurrence and development, improve the sensitivity of gastric cancer cells to chemotherapy, and prevent cancer cell metastasis. This article reviews the signaling pathways closely related to gastric cancer, such as the mitogen-activated protein kinase pathway, PI3K-Akt-mTOR pathway, AMPK pathway, NF-kappa B-COX-2 pathway and HNF4a-Wnt pathway, with an aim to provide new clues to the clinical treatment of this malignancy.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stomach neoplasms; MAPK; PI3K-Akt-mTOR; AMPK-mTOR; NF-κB-COX-2; HNF4a-Wnt

同行评议者

麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科; 王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院; 王金胜, 教授, 长治医学院病理学教研室

Hu Q, Yi P. Gastric cancer associated signaling pathways and interventions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 576-583 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/576.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.576

摘要

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其治疗手段主要是手术和放化疗, 然而大多数胃癌被发现时已处于晚期, 错失最佳手术期, 加上对放化疗的不敏感, 无法解决癌细胞弥漫和转移等一系列问题. 随着医学分子生物学的发展, 研究致癌的分子信号通路也越来越多, 阻断其信号通路, 从而逆转癌症的发生发展、提高胃癌细胞对放化疗的敏感性和阻滞癌细胞的转移, 成为目前研究胃癌的重点. 本文综述了近几年与胃癌密切相关的分子信号通路, 如丝裂原活化蛋白激酶通路、PI3K-Akt-mTOR通路、AMPK通路、NF-κB-COX-2通路和HNF4a-Wnt通路, 拟给实验研究和临床治疗提供新的思路.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; MAPK; PI3K-Akt-mTOR; AMPK-mTOR; NF-κB-COX-2; HNF4a-Wnt

核心提要: 研究胃癌的信号分子, 找出与胃癌细胞生长增殖、迁移侵袭相关的生物分子以及诱导其自噬凋亡的机制, 有针对性的拮抗或激活, 不仅能辅助手术和放化疗, 解决癌细胞转移等问题, 还能作为早期胃癌特异的筛选标志, 有利于早诊断、早治疗, 提高临床治愈率和5年生存期, 给胃癌患者带来希望.

胡倩, 易屏. 胃癌分子信号通路及其干预的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 576-583 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/576.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.576

0 引言

近年来, 癌症的发病率和致死率呈逐渐上升趋势, 并成为国人首要的致死原因, 严重影响了国人的身体健康. 在临床上, 由于早期胃癌症状不典型, 大多数胃癌被发现时已处于晚期, 错过最佳手术时期, 加上对放化疗的不敏感, 使胃癌的致死率居高不下, 位于癌症死亡的第2名[1,2]. 寻找有效治疗胃癌的方法成为时下研究的热点与关键点. 21世纪兴起的分子靶向治疗, 给传统癌症治疗提供了新的方向, 曲妥珠单抗[3,4]治疗HER-2高表达型胃癌细胞取得的巨大成功, 让我们有理由相信胃癌的分子靶向治疗, 会给胃癌的治疗带来新的变革. 本文总结了近几年关于胃癌的分子信号通路的最新研究, 对胃癌细胞中可能存在的信号通路以及相应通路阻断剂的治疗效果进行了综述, 以期给胃癌的靶向治疗研究提供更多思路.

研发前沿
拮抗癌细胞的生长因素, 从而阻断其生长是目前在癌症治疗中最热门的方向. 找到不同种类胃癌细胞的生长通路, 以及诱导其自噬和凋亡的机制, 使用药物针对性地治疗, 是目前亟待解决的问题.

1 丝裂原活化蛋白激酶信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)在多细胞生物中广泛表达, 是一种能被不同的细胞外刺激, 如细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 是将胞外信号传递到细胞内的传递者. 有研究表明MAPK参与基因表达、细胞增殖、分化、凋亡、迁移和侵袭等过程, 胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和p38 MAPK作为MAPK亚族, 分别联合MAPK建立各自的信号通路参与细胞的增殖、分化和凋亡等过程, 目前已在各类癌症中发现了以上踪迹.

Yang等[5]认为肿瘤侵袭和转移主要是借助黏着斑激酶和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs), 增加对邻近细胞或靶向细胞的黏附性从而达到肿瘤的转移, 而MAPK可以调节MMPs的活性, 从而影响胃癌细胞的迁移和侵袭能力, 因此Yang等[5]总结了在胃癌细胞中的3个MAPK信号通路: ERK、JNK、P38, 并分别列述其上游信号以及各自信号通路抑制胃癌细胞侵袭和迁移的作用机制. Li等[6]发现长链非编码RNA CASC2在胃癌细胞中表达较低, 通过CASC2转染的细胞发现上调CASC2的表达可以抑制胃癌细胞的增殖, 接着使用特异性MAPK抑制剂U0126和JNK抑制剂SP600125, 比较p-ERK1/2、ERK1/2、p-JNK和JNK等相关蛋白的表达水平的变化, 发现以上蛋白均下调, 因此推断MAPK通路包括ERK1/2和JNK均参与了CASC2介导的抑制胃癌细胞增殖的过程. CASC2的上调可以负向调节MAPK通路, 造成ERK1/2或JNK低表达, 最终达到抑制胃癌细胞增殖的目的. Liu等[7]发现胃癌细胞株相比正常胃部组织细胞, 微RNA(miR-302b)的表达较低, 推测miR-302b可能与胃癌细胞增殖有关, 通过检测G_0/G_1周

相关报道
廖毅从细胞生物学和分子生物学的角度, 提出与胃癌的发生发展相关的细胞、转录因子和非编码RNA, 并进一步指出多个胃癌干预的潜在治疗靶点, 还认为不同类群的胃癌细胞, 其生物标志物靶向不同, 应该分门别类地研究各自信号分子, 有利于提高科研效率.

期蛋白, 发现miR-302b表达下调能明显促进G_1/S期的转化进而促进胃癌细胞的增殖. 不仅如此, Liu等[7]还通过一系列实验研究发现miR-302b的表达是通过抑制ERK的信号通路, 最终抑制胃癌细胞的增殖和G_1/S的转换率, 说明ERK/MAPK在胃癌细胞中起着直接调控作用. Li等[8]同样在melatonin(褪黑激素, N-乙酰-5-甲氧基色胺)抑制胃癌细胞生存、克隆形成、转移和侵袭以及诱导凋亡的实验中, 发现分别使用P38和JNK的抑制剂SB203580、SP600125后, melatonin诱导的胃癌细胞凋亡减少, 于是进一步实验证明了melatonin的作用通路仍为MAPK信号通路(P38、JNK和ERK).

以上实验研究表明, 无论是长链非编码RNA CASC2、微RNA miR-302b还是melatonin均可干扰胃癌细胞的增殖, 其作用的共同机制为抑制MAPK信号通路, 因MAPK上游调节的信号分子为P38、JNK和ERK, 其构建各自的MAPK信号通路参与并调节胃癌细胞的增殖与转移, 抑制其信号分子活性或阻断此信号通路的药物均能够抑制胃癌细胞的增殖与转移, 有助于减少胃癌的恶化和转移程度, 延缓患者的病情发展, 延长患者生存期.

2 PI3K–Akt–mTOR信号通路

磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)是一种胞内磷脂酰肌醇激酶, PI3K通过与蛋白激酶B结合来激活Akt, 并且PI3K/Akt具有丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶的活性, 是雷帕霉素靶蛋白[(mammalian target of rapamycin, mTOR), 一种丝/苏氨酸蛋白激酶]的上游信号, mTOR信号是调控自噬的一条经典通路, 抑制mTOR可以增加自噬水平从而抑制癌细胞的增殖. 已有大量实验研究证明, PI3K和Akt能磷酸化并调控许多与细胞代谢、凋亡、增殖和分化有关的蛋白, 进而能抑制细胞的凋亡并促进肿瘤的生长, 并且PI3K-Akt-mTOR参与细胞的生长、存活、增殖、凋亡、血管生成、自噬等过程, 在多种癌症存在着重要的调控作用. 例如在HPV诱导的宫颈癌中, 激活PI3K-Akt-mTOR信号通路可以增加遗传的不稳定性, 阻碍细胞凋亡和干扰细胞增殖, 总之是通过多种细胞和分子事件调节肿瘤的发生发展和影响治疗疗效[9].

因此Singh等[10]推测胃癌细胞中也可能存在PI3K-Akt-mTOR信号通路. 他们先分析PI3K-Akt-mTOR在正常细胞的调控作用: 直接磷酸化或间接调控处于G_1/S和G_2/M期的细胞周期分子的蛋白水平, 参与细胞代谢、蛋白合成和细胞生长等过程; 其次通过分析PIK3CA、PTEN、mTOR等分子作用机制, 找出胃癌细胞中PI3K-Akt-mTOR信号通路可能致的癌作用; 最后推断出, 使用PI3K-Akt-mTOR通路抑制剂可以改善胃癌细胞恶化状态. Liu等[11]根据针对PI3K/Akt/mTOR信号通路的治疗药物可能提高胃癌治疗疗效这一理论, 发现甲氟喹(一种抗疟药, 能够下调磷酸化的PI3K、Akt、mTOR和Rs6等相关蛋白)具有潜在的抑制胃癌细胞增殖及诱导胃癌细胞凋亡的作用. Raha等[12]在做柚皮抗胃癌细胞活性实验, 发现柚皮正是通过抑制PI3K-Akt-mTOR信号通路从而达到抑制胃部肿瘤细胞的增殖. Riquelme等[13]也证明三种miRNAs(miR-101-2, miR-125b-2和miR-451)在胃癌细胞或组织中发挥抑制细胞增殖和克隆形成、增加细胞死亡、减少细胞转移和侵袭的功能是通过PI3K/Akt/mTOR信号通路. 因此可以看出抑制PI3K-Akt-mTOR信号通路的药物具有作为胃癌补充治疗剂的潜力. Zhang等[14]发现HER-2可与不同的配体包括TGF-βα, 肝素连接双调蛋白, 表皮生长因子, β细胞素等结合, 这些配体可以同源二聚体或异源二聚体的形式通过激活细胞PI3K信号进而启动相应下游通路, 这一发现将HER-2与经典的PI3K-Akt-mTOR信号通路联系在一起, 从侧面证明HER-2作用的靶基因是PI3K-Akt-mTOR信号通路. 曲妥珠单抗, 抗HER-2的单克隆抗体, 可以干扰和阻断HER-2与其他配体结合介导的PI3K-Akt-mTOR细胞信号通路和细胞周期进展, 诱导抗体依赖性细胞毒性作用, 进而抑制过度表达HER-2的胃部肿瘤细胞的增殖.

由此可知, PI3K-Akt-mTOR可调控胃癌细胞的生长和增殖, 是使胃部细胞恶化的主要通路, 抑制PI3K-Akt-mTOR信号通路, 可以抑制胃癌细胞的增殖, 诱导胃癌细胞凋亡. 阻断此信号通路或负向调节信号分子的药物均具有抗胃癌细胞增殖和诱导凋亡的作用, 是治疗胃癌的新方向.

3 AMPK信号通路

1924年被Otto Warburg发现的Warburg效应使单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated

protein kinase, AMPK)抗肿瘤得到极大的关注. 其效应是指健康细胞依靠线粒体氧化糖类分子释放出三磷酸腺甙(adenosine triphosphate, ATP), 而大多数肿瘤细胞则通过产能率相对较低糖酵解作用为自身供能, 即在氧气充足的条件下也会通过大量的糖酵解来获得ATP, 这种作用机制不需要氧气也不需要线粒体参与, 其结果给肿瘤细胞的快速繁殖提供了核苷酸、氨基酸、脂质等营养物质. AMPK的激活可以磷酸化一些关键的代谢酶或者激活转录因子调节基因表达, 使细胞从合成代谢状态转换为分解代谢状态, 因此AMPK可以通过抑制肿瘤细胞糖脂新生、脂肪生成和蛋白质合成从而抑制肿瘤细胞的增殖[15]. 另外有研究[16]表明激活AMPK后, 可引起结节性硬化复合物2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)的磷酸化, TSC1/TSC2复合体的形成能够直接抑制哺乳动物mTOR并最终抑制下游的信号因子核糖体蛋白激酶和磷酸化4E结合蛋白1抗体的活性, 而这两者直接影响到蛋白的转录与合成, 从而抑制肿瘤细胞的复制. 并且mTOR信号通路也是调控自噬的一条经典通路, 通过激活AMPK抑制mTOR, 增加自噬水平从而抑制肿瘤的增殖.

AICRA, 已被公认的AMPK激动剂, 已被广泛运用于抑制癌症的生长[17], 目前发现其可以抑制乳腺癌、胶质瘤、前列腺癌的细胞增殖[18], 促进前列腺癌、肺癌细胞的凋亡[19]. 还可以提高胃癌细胞对化疗药的化疗增敏性[20]. Lee等[21]发现科罗索酸, 一种AMPK激动剂, 通过激活AMPK通路, 从而下调mTOR, 可以抑制胃癌细胞的形成及其生长和增殖. Han等[22]在做二甲双胍诱导胃癌细胞凋亡实验中发现, 二甲双胍(AMPK激动剂)可以上调AMPK信号, 下调mTOR分子, 从而抑制蛋白质合成、细胞增殖、细胞周期进展和血管再生, 从多方面发挥诱导凋亡的作用. Yu等[23]发现琥珀酸维生素E可以诱导胃癌细胞自噬, 但当使用siRNA抑制AMPK的活性后, 琥珀酸维生素E诱导细胞自噬能力下降, 并且伴随着mTOR蛋白的下调, 因此高度怀疑AMPK-mTOR信号轴是琥珀酸维生素E诱导胃癌细胞自噬的信号通路.

故AMPK-mTOR信号通路的激活具有抑制胃癌细胞生长、诱导细胞自噬的功效, 激动此信号通路可以作为治疗胃癌的另一方法, 通过激活AMPK通路从而抑制其下游mTOR信号分子可以从多方面抑制癌细胞的生长繁殖, 最终达到治疗胃癌的目标.

4 COX-2/NF-κB信号通路

越来越多的证据表明, 各种炎症网络在肿瘤微环境中起着至关重要的作用, 约有15%的恶性肿瘤与感染有关[24], 炎症的刺激可导致肿瘤的发生和发展, 在合适的阶段治愈炎症, 阻断炎症信号网络可以在很大程度上防治肿瘤[25,26]. 而最重要的网络通路是COX-2/NF-κB. 环氧酶-2(cyclooxygenase, COX-2)是一个重要的炎性因子, 绝大部分组织细胞不表达COX-2, 而在炎症、肿瘤等病理状态呈现高表达状态, Cheng等[27]发现胃癌细胞中, COX-2高度表达, 并且通过促进细胞增殖、抑制凋亡、诱导血管形成、增强淋巴转移、增强肿瘤的侵袭性及转移活性、抑制免疫等一系列生理活动参与胃癌的发生发展. 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路在人类的几种重要的感染性疾病中扮演重要角色, 如炎症性肠病、幽门螺旋菌相关的胃炎等. NF-κB的激活也在凋亡、细胞增殖、对癌症化疗药物的反应和病毒的转录和复制中具有重要作用. 有研究[28]表明COX-2与NF-κB存在两个共识位点, 所以COX-2与NF-κB结合后, 可上调其表达. 激活COX-2/NF-κB信号通路, 可以抑制细胞凋亡和促进细胞增殖, 从而促进癌症的发生; 抑制COX-2/NF-κB信号通路就能发挥抑制肿瘤细胞的增殖, 目前这条通路已被证明在多种癌症中起作用, 如肺癌、乳腺癌等. 当然也有研究者探讨这条通路在胃癌中的存在及作用方式. 上皮细胞钙黏蛋白(epithelial-cadherin, E-cadherin)是由CDH1编码的, 是一种跨膜糖蛋白, 在维持上皮细胞结构、细胞间黏附性和细胞极性上占有重要的作用, 且E-cadherin通过多种信号通路参与调节细胞增殖、存活、侵袭和迁移的信号通路, 其功能失调可导致胃上皮细胞功能紊乱进而造成胃癌的发生[29].

Chen等[30]通过比较正常胃部细胞和胃癌细胞发现, 相比正常胃部组织细胞, 胃癌细胞中的NF-κB和COX-2蛋白较为丰富, 反而E-cadherin的表达降低, 且正常胃部组织细胞几乎不表达NF-κB和COX-2. 于是认为COX-2、NF-κB信号分子在胃癌细胞中起着重要作用. Bai等[28]在探讨健脾通络解毒方对胃

创新盘点

本文综述性讲解胃癌细胞中, 促进其生长、增殖、迁移和侵袭的信号通路, 以及利用相关药物抑制其通路后, 能够负向调节胃癌细胞的生长、增殖、迁移、侵袭, 甚至诱导其自噬和凋亡, 强调胃癌靶向治疗目前取得的成果, 并有可能作为未来癌症治疗的重要手段.

应用要点
本文可以在寻找早期胃癌标志物、靶向治疗胃癌、研究对胃癌有效药物的药理分析等方面提供新的思路, 而且靶向治疗胃癌具有针对性、高效性、无创性等优点, 曲妥珠单抗治疗HER-2高表达型胃癌在临床上取得较好的效果, 期待其他相关药物走入临床应用.

癌前病变患者作用的分子机制中, 发现与治疗前相比, 治疗后COX-2、NF-κB-p65和抑制凋亡蛋白Bcl-2表达下调, 促进凋亡蛋白Bax表达上调, 细胞凋亡指数上调, 由于Bcl-2启动子存在NF-κB特异性结合位点, NF-κB可通过转导途径直接上调Bcl-2表达[31]. 于是白宇宁等[28]推断健脾通络解毒方可能通过NF-KBp65/COX-2、COX-2/Bcl-2及NF-KBp65/Bcl-2等信号转导通路促进胃癌细胞凋亡. Su等[32]研究从中药丹参提取的丹参酮ⅡA对胃癌细胞AGS的分子作用机制, 发现丹参酮ⅡA具有诱导胃癌细胞凋亡、抑制胃癌细胞增殖的功效, 且在其作用过程中, NF-κB-p65蛋白、COX-2蛋白、MMP-2、-7、-9蛋白表达下降, 且MMPs介导细胞外基质的降解, 于是猜想丹参酮ⅡA可能是通过降低NF-κB、COX-2和MMP蛋白的表达起作用的. Chen等[30]用COX-2的抑制剂celecoxib作用过度表达COX-2的胃癌细胞系SGC7901, 发现COX-2和NF-κB的表达蛋白下降, E-cadherin的表达上调, 胃癌细胞侵袭能力下降. 确认COX-2正是通过NF-κB信号通路调节E-cadherin的活性, 最终导致胃癌细胞的转移和侵袭. Liu等[33]用NF-κB的干扰小RNA处理SGC7901细胞, 发现E-cadherin的表达上调, COX-2的表达无改变, 进一步说明, 在胃癌的调控机制中, COX-2是NF-κB的上游信号, COX-2/NF-κB/E-cadherin信号通路影响胃癌细胞的转移.

因此可以说明, COX-2/NF-κB通路对胃癌的发生发展有着重要的作用, 阻断此通路活性, 若是下调Bcl-2, 上调Bax, 可促进胃癌细胞的凋亡; 若是使基质金属蛋白酶的表达蛋白下降, 可以诱导胃癌细胞凋亡、抑制胃癌细胞增殖; 若是使下游信号E-cadherin的功能失调, 可影响胃癌细胞的转移与侵袭能力. 总之, COX-2/NF-κB通路可通过多方面影响胃癌细胞的发展, 尤其是炎症相关性胃癌.

5 HNF4α-WNT信号通路

肝细胞核因子4a(hepatocyte nuclear factor 4a, HNF4a)是内胚层特异的锌指转录因子, 具有高度保守性, 属于核激素受体超家族[34], 在胃肠道、肝、肾和胰腺的黏膜上皮细胞中均有所表达[35], 同时决定上皮细胞表型的重要基因, 是与肿瘤分化相关性最高的基因之一[36]. 近来研究[37]表明, *HNF4a*基因表达的变化与许多癌症有关, 如肝细胞癌、肾细胞癌、胃腺癌、壶腹癌和结直肠癌等. 例如HNF4a可抑制结肠癌细胞(HT29、LoVo、SW480)增殖、转移、侵袭和诱导G_2/M期停滞, 最终促进细胞凋亡[38]. Massillon等[39]也证实HNF4a是物质代谢平衡相关基因调控的主要调节因子, 2014年在国际权威期刊*Nature*和*Cell Metabolism*上相继发表的文章将代谢异常亦视为肿瘤的一个重要特征[40,41], 暗示HNF4a与癌症存在某些联系. Yano等[42]用免疫组织化学和RT-PCR等实验技术检测肝样胃腺癌、非肝样胃腺癌、正常胃部组织的HNF4a, 发现在肝样胃腺癌和非肝样胃腺癌均表达丰富的HNF4a, 且两者并无差别, 但正常胃部组织不表达HNF4a, 说明HNF4a的表达可能参与胃癌的发生. Kojima等[43]将胃腺癌分为胃型、肠型和混合型, 用免疫组织化学分析黏蛋白MUC5AC、MUC2、CD10和胃型黏液, 分析HNF4a在腺癌组织中的表达与胃腺癌肠表型是否相关, 发现HNF4a与胃腺癌有关联, 且HNF-4a在大多数肿瘤细胞的细胞核中层现阳性, 与组织学类型分类没有统计学意义(P>0.05), 由此认为HNF4a与胃腺癌有关. 目前已发现Wnt/β-catenin信号通路参与多种肿瘤调控, 其中β-catenin在Wnt信号途径中起转导激活作用, 通过其对细胞分裂和生长调节基因(如*c-myc*和周期素*D1*)的不恰当的激活, 导致细胞增生失控而致癌[44-46]. 张明基等[47]通过论述Wnt信号传导通路中的组成成分及其与胃癌的关系, 发现Wnt信号传导通路与胃癌的发生、发展密切相关.

Yao等[38]发现HNF4a可以通过Wnt/β-catenin信号通路抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), EMT是将具有极性的上皮细胞转换成为具有活动能力的间质细胞, 并获得侵袭和迁移能力的过程, 进而导致癌细胞的转移. 其中β-连接蛋白是关键元素, HNF4a可与β-连接蛋白竞争结合TCF4, 使β-连接蛋白不能在胞浆内结合TCF4形成复合体, 进而不能转运到细胞核内, 负向调节Wnt/β-catenin信号通路, 最终抑制EMT过程和肿瘤细胞的转移. Nam等[48]发现在胃癌细胞中, HNF4a可直接调节Wnt5a蛋白分子. Chang等[49]在六种胃癌细胞系运用siRNA介导的*HNF4a*基因沉默, 并使用TCF/LEF受体荧光素检测WNT

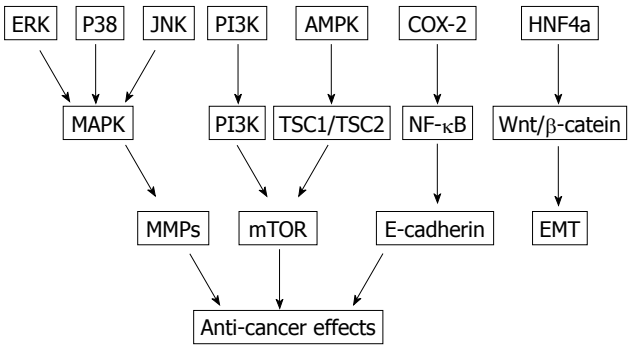


图 1　胃癌相关的分子信号通路的信号通路图. MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶, 胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶, MAPK的亚家族之一; P38: p38丝裂原活化蛋白激酶, MAPK的亚家族之一; JNK: c-Jun氨基末端激酶, 又称应激活化蛋白激酶, MAPK的亚家族之一; PI3K: 磷脂酰肌醇-3激酶, 一种胞内磷脂酰肌醇激酶; AMPK: 单磷酸腺苷激活的蛋白激酶; COX-2: 环氧合酶-2; HNF4a: 肝细胞核因子4a; Akt: 蛋白激酶B, 又称PKB; TSC1/TSC2: 结节性硬化复合物1/2的二聚体; NF-κB: 哺乳动物的转录因子; Wnt/β-catein: Wnt/β-连环蛋白; MMPs: 基质金属蛋白酶; mTOR: 雷帕霉素靶蛋白, 一种丝/苏氨酸蛋白激酶; E-cadherin: 上皮细胞钙黏蛋白; EMT: 上皮间质转化; Anti-cancer effects: 抗癌作用.

同行评价

本文介绍了炎症性肠病及其治疗方法与血栓栓塞性疾病的关系, 并介绍了防治现状, 具有一定新颖性和创新性. 文章设计合理, 证据应用准确, 文字表达清楚.

信号, 发现有5种胃癌细胞系TCF/LEF受到抑制, 其中有3种细胞中Wnt5a蛋白表达下降, 说明HNF4α-Wnt5a信号通路存在于胃癌中, 并起到一定的调控作用.

6 结论

以上几种信号通路都存在于胃癌中, 阻断或激活其通路, 能够从不同方面或抑制胃癌细胞增殖、迁移, 或诱导细胞凋亡(图1). 因此找到促进胃癌发生和发展的信号通路, 并针对性阻断或抑制, 对于胃癌的治疗具有重大意义. 随着分子研究的不断深入, 寻找抗胃癌作用的关键靶向通路, 并设计出相应的靶向治疗药物, 将是下一步研究的热点. 但目前仍存在许多问题, 首先, 要确定胃癌的信号通路是否具有其他生物效应. 例如下调的HNF4a能够促进肝癌的发生, 但是却抑制胃部肿瘤细胞的增殖[49,50], 因此HNF4a在不同组织的肿瘤细胞中, 其控制机制不尽相同, 更深入地研究致癌通路的下游信号是解决这一矛盾的重点. 另外, 不排除还存在更多的致癌信号通路. 探索更多未知信号通路, 绘制全面的胃癌发生发展的信号通路图, 对于寻找有效治疗胃癌的药物, 从而达到治愈胃癌的目的, 具有重要的临床和科研意义.

7 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]

3 Takaya K, Takahashi R, Honma S, Horii S, Takahashi H, Hagiwara M, Chin M, Hashizume E. [A Case of HER2-Positive Stage IV Advanced Gastric Cancer Treated with Chemotherapy Combined with Trastuzumab]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43: 1113-1116 [PMID: 27628555]

4 Toshima H, Hisamatsu A, Shimada K, Saito M, Suzuki M, Matsukawa M, Inoue H. [A Case of HER2-Positive Esophagogastric Junction Cancer with Perforation Curatively Resected after Neoadjuvant Chemotherapy plus Trastuzumab]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43: 761-764 [PMID: 27306816]

5 Yang M, Huang CZ. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway and invasion and metastasis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11673-11679 [PMID: 26556994 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11673]

6 Li P, Xue WJ, Feng Y, Mao QS. Long non-coding RNA CASC2 suppresses the proliferation of gastric cancer cells by regulating the MAPK signaling pathway. *Am J Transl Res* 2016; 8: 3522-3529 [PMID: 27648142]

7 Liu FY, Wang LP, Wang Q, Han P, Zhuang WP, Li MJ, Yuan H. miR-302b regulates cell cycles by targeting CDK2 via ERK signaling pathway in gastric cancer. *Cancer Med* 2016; 5: 2302-2313 [PMID: 27465546 DOI: 10.1002/cam4.818]

8 Li W, Fan M, Chen Y, Zhao Q, Song C, Yan Y, Jin Y, Huang Z, Lin C, Wu J. Melatonin Induces Cell Apoptosis in AGS Cells Through the Activation of JNK and P38 MAPK and the Suppression of Nuclear Factor-Kappa B: a Novel Therapeutic Implication for Gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 2323-2338 [PMID: 26645893 DOI: 10.1159/000438587]

9 Zhang L, Wu J, Ling MT, Zhao L, Zhao KN. The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in human cancers induced by infection with human papillomaviruses. *Mol Cancer* 2015; 14: 87 [PMID: 26022660 DOI: 10.1186/s12943-015-0361-x]

10 Singh SS, Yap WN, Arfuso F, Kar S, Wang C,

Cai W, Dharmarajan AM, Sethi G, Kumar AP. Targeting the PI3K/Akt signaling pathway in gastric carcinoma: A reality for personalized medicine? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12261-12273 [PMID: 26604635 DOI: 10.3748/wjg.v21.i43.12261]

11 Liu Y, Chen S, Xue R, Zhao J, Di M. Mefloquine effectively targets gastric cancer cells through phosphatase-dependent inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470: 350-355 [PMID: 26780727 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.046]

12 Raha S, Yumnam S, Hong GE, Lee HJ, Saralamma VV, Park HS, Heo JD, Lee SJ, Kim EH, Kim JA, Kim GS. Naringin induces autophagy-mediated growth inhibition by downregulating the PI3K/Akt/mTOR cascade via activation of MAPK pathways in AGS cancer cells. *Int J Oncol* 2015; 47: 1061-1069 [PMID: 26201693 DOI: 10.3892/ijo.2015.3095]

13 Riquelme I, Tapia O, Leal P, Sandoval A, Varga MG, Letelier P, Buchegger K, Bizama C, Espinoza JA, Peek RM, Araya JC, Roa JC. miR-101-2, miR-125b-2 and miR-451a act as potential tumor suppressors in gastric cancer through regulation of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cell Oncol* (Dordr) 2016; 39: 23-33 [PMID: 26458815 DOI: 10.1007/s13402-015-0247-3]

14 Zhang XY, Zhang PY. Gastric cancer: somatic genetics as a guide to therapy. *J Med Genet* 2016 Sep 8. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27609016 DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104171]

15 薛朝军, 刘克辛. 二甲双胍抗肿瘤机制的研究进展. 药学学报 2015; 50: 1210-1216

16 Liu JL, Mao Z, Gallick GE, Yung WK. AMPK/TSC2/mTOR-signaling intermediates are not necessary for LKB1-mediated nuclear retention of PTEN tumor suppressor. *Neuro Oncol* 2011; 13: 184-194 [PMID: 21123367 DOI: 10.1093/neuonc/noq163]

17 Rattan R, Giri S, Singh AK, Singh I. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside inhibits cancer cell proliferation in vitro and in vivo via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 39582-39593 [PMID: 16176927 DOI: 10.1074/jbc.M507443200]

18 Yu SY, Chan DW, Liu VW, Ngan HY. Inhibition of cervical cancer cell growth through activation of upstream kinases of AMP-activated protein kinase. *Tumour Biol* 2009; 30: 80-85 [PMID: 19407487 DOI: 10.1159/000216843]

19 Luo L, Huang W, Tao R, Hu N, Xiao ZX, Luo Z. ATM and LKB1 dependent activation of AMPK sensitizes cancer cells to etoposide-induced apoptosis. *Cancer Lett* 2013; 328: 114-119 [PMID: 22960274 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.08.034]

20 Wu Y, Qi Y, Liu H, Wang X, Zhu H, Wang Z. AMPK activator AICAR promotes 5-FU-induced apoptosis in gastric cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2016; 411: 299-305 [PMID: 26497305 DOI: 10.1007/s11010-015-2592-y]

21 Lee MS, Lee CM, Cha EY, Thuong PT, Bae K, Song IS, Noh SM, Sul JY. Activation of AMP-activated protein kinase on human gastric cancer cells by apoptosis induced by corosolic acid isolated from Weigela subsessilis. *Phytother Res* 2010; 24: 1857-1861 [PMID: 20564492 DOI: 10.1002/ptr.3210]

22 Han G, Gong H, Wang Y, Guo S, Liu K. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 77-87 [PMID: 25456211 DOI: 10.4161/15384047.2014.987021]

23 Yu Y, Hou L, Song H, Xu P, Sun Y, Wu K. Akt/AMPK/mTOR pathway was involved in the autophagy induced by vitamin E succinate in human gastric cancer SGC-7901 cells. *Mol Cell Biochem* 2017; 424: 173-183 [PMID: 27796683 DOI: 10.1007/s11010-016-2853-4]

24 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]

25 Dai D, Zhang CF, Williams S, Yuan CS, Wang CZ. Ginseng on Cancer: Potential Role in Modulating Inflammation-Mediated Angiogenesis. *Am J Chin Med* 2017 Jan 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28068835 DOI: 10.1142/S0192415X17500021]

26 Rogovskii VS. The linkage between inflammation and immune tolerance: interfering with inflammation in cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2017 Jan 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28067176]

27 Cheng J, Fan XM. Role of cyclooxygenase-2 in gastric cancer development and progression. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7361-7368 [PMID: 24259966 DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7361]

28 Bai YN, Zhang P, Li L, Wang SL, Yao NL, Zhang RS, Liu Z, Yan D, Zhu YL, Ma JZ, Peng Y, Zhang L, Cao J, Zhu Y, Liu W. [Effect of jianpi tongluo jiedu recipe on expression levels of COX-2, NF-kappaBp65, and Bcl-2 in gastric mucosa of patients with precancerous lesions of gastric cancer]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2015; 35: 167-173 [PMID: 25881460]

29 Liu X, Chu KM. E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and applications. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 637308 [PMID: 25184143 DOI: 10.1155/2014/637308]

30 Chen Z, Liu M, Liu X, Huang S, Li L, Song B, Li H, Ren Q, Hu Z, Zhou Y, Qiao L. COX-2 regulates E-cadherin expression through the NF-κB/Snail signaling pathway in gastric cancer. *Int J Mol Med* 2013; 32: 93-100 [PMID: 23670240 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1376]

31 Xie CY, Yang W, Ying J, Ni QC, Pan XD, Dong JH, Li K, Wang XS. B-cell lymphoma-2 over-expression protects δ-elemene-induced apoptosis in human lung carcinoma mucoepidermoid cells via a nuclear factor kappa B-related pathway. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 1279-1286 [PMID: 21804218 DOI: 10.1248/bpb.34.1279]

32 Su CC. Tanshinone IIA decreases the migratory ability of AGS cells by decreasing the protein expression of matrix metalloproteinases, nuclear factor κB-p65 and cyclooxygenase-2. *Mol Med Rep* 2016; 13: 1263-1268 [PMID: 26648518 DOI: 10.3892/mmr.2015.4658]

33 Liu XJ, Chen ZF, Li HL, Hu ZN, Liu M, Tian AP, Zhao D, Wu J, Zhou YN, Qiao L. Interaction between cyclooxygenase-2, Snail, and E-cadherin in gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6265-6271 [PMID: 24115825 DOI: 10.3748/wjg.

v19.i37.6265]
34 Sladek FM, Zhong WM, Lai E, Darnell JE. Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member of the steroid hormone receptor superfamily. *Genes Dev* 1990; 4: 2353-2365 [PMID: 2279702 DOI: 10.1101/gad.4.12b.2353]
35 Jiang S, Tanaka T, Iwanari H, Hotta H, Yamashita H, Kumakura J, Watanabe Y, Uchiyama Y, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Naito M. Expression and localization of P1 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4alpha (HNF4alpha) isoforms in human and rats. *Nucl Recept* 2003; 1: 5 [PMID: 12952540 DOI: 10.1186/1478-1336-1-5]
36 Chen Z, Gropler MC, Mitra MS, Finck BN. Complex interplay between the lipin 1 and the hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4α) pathways to regulate liver lipid metabolism. *PLoS One* 2012; 7: e51320 [PMID: 23236470 DOI: 10.1371/journal.pone.0051320]
37 Lazarevich NL, Shavochkina DA, Fleishman DI, Kustova IF, Morozova OV, Chuchuev ES, Patyutko YI. Deregulation of hepatocyte nuclear factor 4 (HNF4)as a marker of epithelial tumors progression. *Exp Oncol* 2010; 32: 167-171 [PMID: 21403612]
38 Yao HS, Wang J, Zhang XP, Wang LZ, Wang Y, Li XX, Jin KZ, Hu ZQ, Wang WJ. Hepatocyte nuclear factor 4α suppresses the aggravation of colon carcinoma. *Mol Carcinog* 2016; 55: 458-472 [PMID: 25808746 DOI: 10.1002/mc.22294]
39 Massillon D, Arinze IJ, Xu C, Bone F. Regulation of glucose-6-phosphatase gene expression in cultured hepatocytes and H4IIE cells by short-chain fatty acids: role of hepatic nuclear factor-4alpha. *J Biol Chem* 2003; 278: 40694-40701 [PMID: 12915406 DOI: 10.1074/jbc.M303182200]
40 Birsoy K, Possemato R, Lorbeer FK, Bayraktar EC, Thiru P, Yucel B, Wang T, Chen WW, Clish CB, Sabatini DM. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides. *Nature* 2014; 508: 108-112 [PMID: 24670634 DOI: 10.1038/nature13110]
41 Thai M, Graham NA, Braas D, Nehil M, Komisopoulou E, Kurdistani SK, McCormick F, Graeber TG, Christofk HR. Adenovirus E4ORF1-induced MYC activation promotes host cell anabolic glucose metabolism and virus replication. *Cell Metab* 2014; 19: 694-701 [PMID: 24703700 DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.009]
42 Yano T, Kishimoto T, Tomaru U, Kawarada Y, Kato H, Yoshiki T, Ishikura H. Further evidence of hepatic transdifferentiation in hepatoid adenocarcinomas of the stomach: quantitative analysis of mRNA for albumin and hepatocyte nuclear factor-4alpha. *Pathology* 2003; 35: 75-78 [PMID: 12701690]
43 Kojima K, Kishimoto T, Nagai Y, Tanizawa T, Nakatani Y, Miyazaki M, Ishikura H. The expression of hepatocyte nuclear factor-4alpha, a developmental regulator of visceral endoderm, correlates with the intestinal phenotype of gastric adenocarcinomas. *Pathology* 2006; 38: 548-554 [PMID: 17393984 DOI: 10.1080/00313020601024011]
44 Yi SJ, Li LL, Tu WB. MiR-214 negatively regulates proliferation and WNT/β-catenin signaling in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 5148-5154 [PMID: 28051254]
45 Xu W, Zhou W, Cheng M, Wang J, Liu Z, He S, Luo X, Huang W, Chen T, Yan W, Xiao J. Hypoxia activates Wnt/β-catenin signaling by regulating the expression of BCL9 in human hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017; 7: 40446 [PMID: 28074862 DOI: 10.1038/srep40446]
46 Li C, Dong J, Han Z, Zhang K. MicroRNA-219-5p represses the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting the LRH-1/Wnt/β-catenin signaling pathway. *Oncol Res* 2016 Oct 27. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27983934 DOI: 10.3727/096504016X14768374457986]
47 张明基, 应敏刚. Wnt信号传导通路与胃癌. 中国肿瘤 2007; 16: 920-923
48 Nam S, Chang HR, Kim KT, Kook MC, Hong D, Kwon CH, Jung HR, Park HS, Powis G, Liang H, Park T, Kim YH. PATHOME: an algorithm for accurately detecting differentially expressed subpathways. *Oncogene* 2014; 33: 4941-4951 [PMID: 24681952 DOI: 10.1038/onc.2014.80]
49 Chang HR, Nam S, Kook MC, Kim KT, Liu X, Yao H, Jung HR, Lemos R, Seo HH, Park HS, Gim Y, Hong D, Huh I, Kim YW, Tan D, Liu CG, Powis G, Park T, Liang H, Kim YH. HNF4α is a therapeutic target that links AMPK to WNT signalling in early-stage gastric cancer. *Gut* 2016; 65: 19-32 [PMID: 25410163 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307918]
50 Liu K, Guo MG, Lou XL, Li XY, Xu Y, Ji WD, Huang XD, Yang JH, Duan JC. Hepatocyte nuclear factor 4α induces a tendency of differentiation and activation of rat hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5856-5866 [PMID: 26019449 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5856]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 584-588

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.584

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

文献综述 REVIEW

七方胃痛中药复方的药效研究及临床应用

禤传凤, 罗伟生, 康 毅, 王仕衍, 张 夏, 陈国忠

背景资料
七方胃痛中药复方为临床医者的经验总结药方, 前期已经从蛋白质组学、动物药理实验、临床药观方面对该方的药效和临床应用进行了研究, 具备了一定的现代研究方法的资料.

禤传凤, 罗伟生, 王仕衍, 张夏, 广西中医药大学 广西壮族自治区南宁市 530001

康毅, 陈国忠, 广西中医药大学第一附属医院 广西壮族自治区南宁市 530001

禤传凤, 在读硕士, 主要从事中医药防治脾胃病的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260529.

作者贡献分布: 罗伟生、陈国忠及康毅负责指导写作; 禤传凤负责参考文献筛选与论文写作; 王仕衍与张夏负责资料收集.

通讯作者: 罗伟生, 教授, 主任医师, 530001, 广西壮族自治区南宁市明秀东路179号, 广西中医药大学. 4011188@qq.com

收稿日期: 2016-12-16
修回日期: 2017-01-10
接受日期: 2017-01-17
在线出版日期: 2017-03-08

Pharmacology and clinical application of compound Qifang Weitong formula

Chuan-Feng Xuan, Wei-Sheng Luo, Yi Kang, Shi-Yan Wang, Xia Zhang, Guo-Zhong Chen

Chuan-Feng Xuan, Wei-Sheng Luo, Shi-Yan Wang, Xia Zhang, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yi Kang, Guo-Zhong Chen, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260529.

Correspondence to: Wei-Sheng Luo, Professor, Chief Physician, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 179 Mingxiu East Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 4011188@qq.com

Received: 2016-12-16
Revised: 2017-01-10
Accepted: 2017-01-17
Published online: 2017-03-08

Abstract

Previous studies on the pharmacology and clinical application of compound Qifang Weitong formula have shown that it can ameliorate inflammation-induced gastric mucosal injury, protect the gastric mucosa, improve the structure of regenerated tissue, promote gastric ulcer healing and regeneration, and inhibit gastric ulcer recurrence. Therefore, this formula can be used to treat gastric ulcer, chronic atrophic gastritis (CAG), CAG with atypical hyperplasia, irritable bowel syndrome and functional dyspepsia.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Compound Qifang Weitong; Pharmacology; Clinical application

Xuan CF, Luo WS, Kang Y, Wang SY, Zhang X, Chen GZ. Pharmacology and clinical application of compound Qifang Weitong formula. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 584-588 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/584.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.584

摘要

七方胃痛中药复方的药效研究和临床应用的文献研究表明, 该方能减轻炎症刺激导致的胃黏膜损伤, 保护胃黏膜, 改善再生组织结构, 促进胃溃疡溃疡面愈合、再生或达到抗

同行评议者
胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

溃疡复发的作用, 可用于治疗胃溃疡、慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)、CAG伴异型增生, 对腹泻型肠易激综合征和功能型消化不良亦有良好治疗效果.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 七方胃痛中药复方; 药效研究; 临床应用

核心提要: 本文复习文献, 综述了近年来七方胃痛中药复方的药效研究及临床应用的研究进展, 对七方胃痛中药复方治疗慢性胃炎, 消化性溃疡、腹泻型肠易激综合征和功能型消化不良等进行了述评, 为进一步相关研究提供依据和思路.

褚传凤, 罗伟生, 康毅, 王仕衍, 张夏, 陈国忠. 七方胃痛中药复方的药效研究及临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 584-588 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/584.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.584

0 引言

七方胃痛中药复方为广西中医药大学罗伟生教授从医30余年的临床经验总结方, 由四君子汤、左金丸、逍遥散、丹参饮、枳术丸、枳实芍药散、木香槟榔丸等7个古方化裁而成, 主要药物组成为人参、黄芪、茯苓、白术、炙甘草、丹参、木香、黄连、吴茱萸、白芍、枳实、炒鸡内金, 具有健脾益气、活血化瘀、清利湿热、理气止痛和中等功效, 传统用于肝郁脾虚型胃痞、肝气犯胃型胃痛等. 近十年来, 人们将七方胃痛中药复方(以下简称七方胃痛方)制剂的颗粒、胶囊的药效学及临床应用进行探讨和研究, 现对七方胃痛方的药效研究和临床应用概况作一综述.

1 药效学研究

1.1 对慢性萎缩性胃炎的胃黏膜的作用 七方胃痛颗粒能抑制相关的蛋白表达, 以调节细胞的凋亡和增殖, 因此具有改善慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的胃黏膜病变. 王鲜庭等[1]用CAG模型大鼠证实, 加味七方胃痛颗粒(七方胃痛方+瓜蒌壳、天花粉)能抑制明显抑制bcl-2[2]和cyclinD1[3,4]的表达, 影响细胞凋亡和增殖, 恢复CAG中细胞增殖与凋亡的平衡, 从而改善CAG的胃黏膜病变. 莫喜晶等[5]观察CAG模型大鼠胃窦部胃黏膜细胞浆和胞膜的染色情况, 分析细胞小分子多肽三叶草家族因子1(trefoil factor family 1, TFF1)[6,7]、TFF2[8,9]的表达情况, 发现七方胃痛颗粒能促进TFF1、TFF2的表达, 对CAG胃黏膜期修复和保护作用, 防治胃黏膜萎缩. 唐梅文等[10]用光镜观察到CAG模型大鼠胃黏膜, 发现加味七方胃痛颗粒(七方胃痛方+瓜蒌壳、天花粉)组的大鼠胃黏膜厚度适中, 腺体排列紧密、规则, 黏膜层有少量炎性细胞浸润, 无明显变性坏死, 腺体萎缩及肠化生明显好转; 此外加味七方胃痛颗粒还能促进胃黏膜组织热休克蛋白70蛋白的表达, 增强蛋白修复, 提高氧化损伤的修复能力, 增强胃黏膜防御能力, 减轻炎症刺激导致的胃黏膜损伤, 防止胃黏膜萎缩和肠化的进一步发展, 因而发挥对CAG胃黏膜的保护作用.

1.2 对胃癌癌前病变的干预效应可阻断或逆转胃癌前病变的进展 加味七方胃痛颗粒(七方胃痛方+瓜蒌壳、天花粉)对胃癌癌前病变有一定的干预作用. CDKs是目前肿瘤治疗的理想靶点, 抑制CDKs或者能诱导肿瘤细胞凋亡[11]. 有研究[12]表明CDK2和4是CDKs家族的2个成员, CDK2/4聚合物的过度表达累积, 缩短细胞周期或是加速细胞周期的进程, 细胞过度增殖分裂, 是肿瘤细胞形成的重要机制. 李广宇等[13]利用化学致癌物N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍建立胃癌癌前病变动物模型, 以加味七方胃痛颗粒灌胃, 采用免疫组织化学检测模型鼠胃黏膜CDK2/4基因表达, 发现加味七方胃痛颗粒组能下调CDK2/4基因蛋白的表达, 并且明显低于模型组(P<0.01). 在以上基础上, 陈先翰等[14]跟进研究进展, 发现七方胃痛颗粒能干预CAG的进展, 实现阻断或逆转可能发生的胃癌前病变. 其用加味七方胃痛颗粒溶液灌胃CAG大鼠30 d后, 解剖大鼠胃窦黏膜组织, 做病理切片, 光镜下进行病理形态学观察炎性细胞浸润、腺体数量、上皮细胞形态、肠上皮化生和胃黏膜厚度情况, 发现加味七方胃痛颗粒组的胃黏膜组织光镜下病理学形态优于胃复春组, 小剂量组(9 g/kg), 中剂量组(18 g/kg)与大剂量组(36 g/kg)之间差异无显著性(P>0.05).

1.3 对人胃腺癌细胞增殖、凋亡的影响 七方胃痛颗粒对人胃腺癌细胞(human gastric cancer cells, AGS)的增殖、AGS周期及凋亡具有影响. 致癌基因的激活、抑癌基因的失活、损

研发前沿
七方胃痛中药复方药效和临床应用虽已有较多研究, 但其研究剂型未统一, 其剂型和药效的相关性亟待深入探讨.

创新盘点
本文总结了相关中药及中药复方的制剂类型与药效的相关性研究, 阐述了中药复方的开发创新和应用.

伤修复机制的破坏、环境及遗传因素共同作用的结果影响着胃癌的发生和发展[15]. 目前蛋白质组学的研究是研究胃癌细胞生物学标志物进展和前景的热点[16]. 结合细胞核抗原(proliferation cell nucleus antigen, PCNA)、TFF1对胃腺癌相关性的研究[17-20], 莫喜晶等[21]将七方胃痛颗粒配制成成浓度为2 g/mL的药物混悬溶液对大鼠进行灌胃, 2次/d, 5 d后采集药物血清并配制成不同浓度(10%、20%、30%), 采用四甲基偶氮唑蓝法测定细胞增殖情况, 流式细胞仪检测细胞周期、凋亡及PCNA、TFF1的表达, 发现3种浓度组对AGS均有抑制作用, 与阴性对照组比较差异具有统计学意义(P<0.05); 与对照组比较, 药物血清作用AGS后, 凋亡率增加(P<0.05), AGS停滞在G_0/G_1期, G_2/M期比例下降, 其促进细胞凋亡作用与浓度呈正相关. 莫喜晶等[22]在此研究基础上, 运用实时荧光PCR方法, 从基因转录和蛋白水平来分析七方胃痛颗粒对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染人胃腺癌AGS细胞TFF1表达的作用机制, 结果发现七方胃痛颗粒药物血清对*H. pylori*感染的AGS细胞TFF1 mRNA和蛋白的表达具有上调的作用, 且与药物浓度呈正相关关系, 结合蛋白组学及信号通道等角度分析, 七方胃痛颗粒可能促进上皮修复, 是其防治*H. pylori*诱发胃癌可能的机制之一就是通过抑制ERK/NF-κB信号通路[23]参与调控*H. pylori*诱导的AGS细胞TFF1表达.

1.4 可能促进胃溃疡溃疡面愈合 七方胃痛胶囊能改善再生组织结构, 促进胃溃疡溃疡面再生、愈合或达到抗溃疡复发的作用. 邓嫦等[24]以冰醋酸连续灌胃14 d制作大鼠模型, 制作病理切片, 对黏液组织进行化学染色, 在光镜下观察溃疡指数、黏膜肌层缺损宽度、表面黏液厚度、再生黏膜厚度、再生组织结构, 最后进行统计学数据分析发现七方胃痛胶囊能增加再生黏膜厚度及表面黏液厚度, 减少再生黏膜肌层缺损宽度, 有量效关系(P<0.01), 能明显改善再生组织结构. 邓嫦等[25]进一步研究, 以七方胃痛散联合奥美拉唑片治疗慢性胃溃疡患者, 治疗8 wk后, 胃镜下取患者胃溃疡周围黏膜进行组织学观察, 治疗组胃黏膜厚度和腺体形态改善程度优于对照组(P<0.05). 唐梅文等[26]以溃疡边缘黏膜新生血管数、组织炎症细胞数, 溃疡边缘黏膜组织HSP70的表达情况为量化指标, 用乙酸诱发大鼠胃溃疡模型, 治疗组为七方胃痛胶囊组, 分别与对照组和雷尼替丁胶囊组比较, 结果发现七方胃痛胶囊组的溃疡指数显著低于雷尼替丁组和对照组(P<0.05, <0.01); 固有层炎症细胞浸润数低于雷尼替丁组和对照组(P<0.01, <0.05); 再生黏膜的新生血管数明显高于雷尼替丁组和对照组(P<0.05, <0.01); 血清NO溃疡边缘黏膜组织的HSP70水平均明显高于雷尼替丁组和对照组(P<0.05, <0.01).

2 临床应用

2.1 治疗慢性胃炎 谭全肖等[27]选择寒热错杂型慢性胃炎患者92例, 随机分成对照组和观察组, 对照组采用“阿莫西林、胶体果胶铋、奥美拉唑、呋喃唑酮”联合用药的四联疗法, 观察组在对照组的基础上加用七方胃痛散, 对照组7 d为1个疗程, 观察组30 d为1个疗程, 观察组治愈率显著高于对照组(38.6% *vs* 17.8%, P<0.05); 观察组*H. pylori*转阴率为76.7%, 对照组的*H. pylori*转阴率为58.1%.

2.2 治疗CAG 唐梅文等[28]等用加味七方胃痛颗粒(七方胃痛方+瓜蒌壳、天花粉)治疗上CAG 43例, 同时与吗丁啉片以及乳酶生片; 如泛酸或胃痛者, 加用奥美拉唑肠溶片治疗43例对照组比较, 结果治疗组和对照组总有效率分别获89.5%、41.9%(P<0.05). 王权华等[29]治疗本病对照组41例口服西药替普瑞酮胶囊, 对*H. pylori*阳性者加用抗*H. pylori*药(奥美拉唑+阿莫西林+甲硝唑), 治疗组在此基础上家用七方胃痛颗粒, 连续治疗8 wk, 结果治疗组症状改善、胃镜下评分以及病理评分和对照组比较(P<0.05); 两组患者的*H. pylori*根除率治疗组为73.53%, 对照组62.50%(P<0.01).

2.3 治疗CAG伴异型增生 夏李明等[30]参照2000年井冈山召开的慢性胃炎研讨会制定的诊断标准, 纳入经胃镜和病理活检确诊为CAG伴异型增生患者40例, 对照组和治疗组各20例, 2组患者性别、年龄、病程、病情程度均衡(均P>0.05), 对照组口服胃复春片, 治疗组口服七方胃痛颗粒, 一个疗程3 mo后结果发现, 治疗组疗效总有效率优于对照组(90% *vs* 75%, P<0.05); 对比治疗前, 治疗组抑癌因子TFF1 mRNA表达显著升高, TFF1基因DNA水平显著下降.

2.4 治疗胃溃疡 邓嫦等[31]临床纳入经胃镜检查诊断为良性活动性胃溃疡, ^{14}C呼气试验证实*H. pylori*感染阳性的患者共72例, 第1周, 两组均予根除*H. pylori*三联疗法(口服奥美拉唑片+阿莫西林+克拉霉素), 第2-8周, 对照组24例仅予奥美拉唑片, 治疗组在此基础上加用七方胃痛散, 8 wk结束后中医症状积分评判临床愈显率优于对照组, 差异有显著性(87.5% *vs* 62.5%, $P<0.05$). 1年后随访, 观察治疗组24例, 总复发率12.5%; 观察对照组10例, 总复发率30.0%, 两组总复发率比较有显著性差异($P<0.05$).

2.5 治疗腹泻型肠易激综合征 陈国忠等[32]选择腹泻型肠易激综合征患者85例, 肠镜检查排除器质性病变, 生化检查排除异常明显者如糖尿病等; 对照组40例服用洛哌丁胺, 观察组45例服用七方胃痛胶囊, 两组治疗后腹痛程度、腹痛频率、腹泻程度、大便性状、总积分较治疗前明显改善; 观察的腹痛程度、腹痛频率、总积分均低于对照组, 有显著性差异($P<0.05$).

2.6 治疗功能型消化不良 陈国忠等[33]还用七方胃痛胶囊治疗肝郁脾虚型功能性消化不良, 取得了一定的效果. 其门诊或住院肝郁脾虚型功能性消化不良患者随机60例, 服用七方胃痛胶囊为治疗组共32例和服用吗丁啉为对照组共28例, 服药4 wk后, 对两组患者分别进行治疗症状评分和阻抗式胃动力检测, 结果治疗组治疗肝郁脾虚型功能性消化不良的有效率为87.5%, 对照组为60.3%, 有显著差异($P<0.05$).

3 结论

3.1 研究结果 研究表明, 七方胃痛中药复方能减轻炎症刺激导致的胃黏膜损伤, 防止胃黏膜萎缩和肠化的进一步发展, 发挥对CAG胃黏膜的保护作用, 可用于治疗慢性胃炎、CAG; 能下调肿瘤细胞因子CDK2/4基因蛋白的表达, 还能通过抑制ERK/NF-B信号通路参与调控*H. pylori*诱导的AGS细胞TFF1表达, 治疗CAG伴异性增生; 此外, 七方胃痛中药复方改善再生组织结构, 促进胃溃疡溃疡面再生、愈合或达到抗溃疡复发的作用, 可用于治疗胃溃疡. 另外, 七方胃痛复方对腹泻型肠易激综合征和功能型消化不良有良好的临床疗效.

3.2 目前现状 目前对七方胃痛中药复方的药效研究和临床应用剂型不一, 因此对于药物的剂型和药理疗效是否存在关系尚需进一步的研究. 吕鹏[34]在胃力康胶囊和颗粒抗胃黏膜损伤的药效学比较研究中发现, 胃立康胶囊与颗粒剂对大鼠乙酸性溃疡组织病理学愈合的促进作用相当($P>0.05$). 孔燕芳等[35]利用动物实验鼠研究西洋参片和西洋参胶囊抗疲劳作用比较方面, 西洋参含片在总皂甙50 mg/kg和100 mg/kg, 西洋参胶囊在100 mg/kg时, 差异显著($P<0.001$), 西洋参含片与西洋参胶囊皆呈剂量依赖性地提高小鼠抗疲劳能力, 在相同剂量下, 西洋参含片的作用强于西洋参胶囊. 王春艳等[36]以β-桉叶醇(挥发油成分之一)为指标性成分, 对挥发类油成分在复方参芪软胶囊与颗粒剂的稳定性对比研究中发现, 复方参芪颗粒中β-桉叶醇成分明显降低, 胶囊制剂中的β-桉叶醇成分基本稳定, 认为含有挥发类成分的中药制剂与颗粒剂比较更适合制成胶囊剂型. 七方胃痛中药复方中的黄芪[37,38]、白术[39-41]均含有挥发油成分, 目前七方胃痛中药复方正在申请院内胶囊制剂, 因此在剂型的选择上及临床疗效后期将会跟进研究.

应用要点

本文回顾性总结七方胃痛中药复方的药效和临床应用, 同时提出对剂型选择与药效作用的相关性问题的思考, 为解决中药复方的应用前景提供思路.

4 参考文献

1 王鲜庭, 唐梅文, 陈先翰, 金胜源, 张为. 加味七方胃痛颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠bcl-2及cyclinD1蛋白表达的影响. 时珍国医国药 2016; 27: 1816-1817

2 Frommel TO, Zarling EJ. Chronic inflammation and cancer: potential role of Bcl-2 gene family members as regulators of cellular antioxidant status. *Med Hypotheses* 1999; 52: 27-30 [PMID: 10342667 DOI: 10.1054/mehy.1997.0621]

3 林孟波, 王金泗, 薛芳沁, 黄若磊, 李伟华. Analectic-3和CyclinD1在胃癌中表达与预后分析. 现代诊断和治疗 2013; 24: 3602-3604

4 彭庆莹, 邵正才, 俞士尤, 陆汉明, 张春葆. PTEN和CyclinD1蛋白在胃癌组织芯片中的表达. 肿瘤基础与临床 2011; 24: 479-481

5 莫喜晶, 韦春回, 陈国忠, 夏李明, 曾光. 七方胃痛颗粒对慢性萎缩性胃炎胃黏膜TFF1、TFF2表达的影响. 河南中医 2013; 33: 51-53

6 Luqmani Y, Bennett C, Paterson I, Corbishley CM, Rio MC, Chambon P, Ryall G. Expression of the pS2 gene in normal, benign and neoplastic human stomach. *Int J Cancer* 1989; 44: 806-812 [PMID: 2583860 DOI: 10.1002/ijc.2910440510]

7 Leung WK, Yu J, Chan FK, To KF, Chan MW, Ebert MP, Ng EK, Chung SC, Malfertheiner P, Sung JJ. Expression of trefoil peptides (TFF1, TFF2, and TFF3) in gastric carcinomas, intestinal metaplasia, and non-neoplastic gastric tissues. *J Pathol* 2002; 197: 582-588 [PMID: 12210076 DOI: 10.1002/path.1147]

8 穆标, 刘之武, 王志川, 谢蓓, 吕梦华, 骆文正. 幽门螺杆菌感染对胃粘膜三叶因子Ⅱ表达的影响. 临床荟萃 2005; 20: 787-788

9 Dubeykovskaya Z, Dubeykovskiy A, Solal-Cohen J, Wang TC. Secreted trefoil factor 2 activates the CXCR4 receptor in epithelial and lymphocytic cancer cell lines. *J Biol Chem* 2009; 284: 3650-3662

同行评价

本文综述了七方胃痛中药复方治疗胃病的药效研究及临床应用, 有较好的参考意义.

[PMID: 19064997 DOI: 10.1074/jbc.M804935200]

10 唐梅文, 王伟, 李桂贤, 岳小红, 陈国忠, 邓嫦. 加味七方胃痛颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃蛋白酶含量及HSP70蛋白表达的影响. 中药新药与临床药理 2011; 22: 69-72

11 付文锋, 刘天秭. 细胞周期抑制剂治疗肿瘤的进展. 实用临床医学 2015; 16: 97-101

12 Coqueret O. Linking cyclins to transcriptional control. *Gene* 2002; 299: 35-55 [PMID: 12459251 DOI: 10.1016/S0378-1119(02)01055-7]

13 李广宇, 黄运秋, 王鲜庭, 唐梅文. 加味七方胃痛颗粒对胃癌癌前病变大鼠CDK2/4的干预效应. 中医学报 2016; 31: 928-930

14 陈先翰, 唐梅文, 黄志第, 黄丽雪, 赵学尧, 陈婧. 加味七方胃痛颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜病理形态学的影响. 广西中医药 2012; 35: 52-54

15 Yasui W, Yokozaki H, Fujimoto J, Naka K, Kuniyasu H, Tahara E. Genetic and epigenetic alterations in multistep carcinogenesis of the stomach. *J Gastroenterol* 2000; 35 Suppl 12: 111-115 [PMID: 10779229]

16 Mohri Y, Toiyama Y, Kusunoki M. Progress and prospects for the discovery of biomarkers for gastric cancer: a focus on proteomics. *Expert Rev Proteomics* 2016; 13: 1131-1139 [PMID: 27744719 DOI: 10.1080/14789450.2016.1249469]

17 Calnan DP, Westley BR, May FE, Floyd DN, Marchbank T, Playford RJ. The trefoil peptide TFF1 inhibits the growth of the human gastric adenocarcinoma cell line AGS. *J Pathol* 1999; 188: 312-317 [PMID: 10419601 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199907)188:3<312::AID-PATH360>3.0.CO;2-P]

18 Lefebvre O, Chenard MP, Masson R, Linares J, Dierich A, LeMeur M, Wendling C, Tomasetto C, Chambon P, Rio MC. Gastric mucosa abnormalities and tumorigenesis in mice lacking the pS2 trefoil protein. *Science* 1996; 274: 259-262 [PMID: 8824193 DOI: 10.1126/science.274.5285.259]

19 Rodrigues S, Van Aken E, Van Bocxlaer S, Attoub S, Nguyen QD, Bruyneel E, Westley BR, May FE, Thim L, Mareel M, Gespach C, Emami S. Trefoil peptides as proangiogenic factors in vivo and in vitro: implication of cyclooxygenase-2 and EGF receptor signaling. *FASEB J* 2003; 17: 7-16 [PMID: 12522107 DOI: 10.1096/fj.02-0201com]

20 Bossenmeyer-Pourié C, Kannan R, Ribieras S, Wendling C, Stoll I, Thim L, Tomasetto C, Rio MC. The trefoil factor 1 participates in gastrointestinal cell differentiation by delaying G1-S phase transition and reducing apoptosis. *J Cell Biol* 2002; 157: 761-770 [PMID: 12034770 DOI: 10.1083/jcb200108056]

21 莫喜晶, 陈国忠, 曾光, 夏李明, 邓庆圆, 廖纬琳. 七方胃痛颗粒对人胃腺癌细胞增殖凋亡的影响. 广西中医药 2013; 36: 45-47

22 莫喜晶, 曾光, 陈国忠. 七方胃痛颗粒对H. pylori感染的AGS细胞TFF1表达及ERK/NF-KB信号通路的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3292-3298

23 Vicent S, López-Picazo JM, Toledo G, Lozano MD, Torre W, Garcia-Corchón C, Quero C, Soria JC, Martín-Algarra S, Manzano RG, Montuenga LM. ERK1/2 is activated in non-small-cell lung cancer and associated with advanced tumours. *Br J Cancer* 2004; 90: 1047-1052 [PMID: 14997206 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601644]

24 邓嫦, 罗伟生, 李桂贤, 唐梅文. 七方胃痛胶囊对大鼠乙酸胃溃疡愈合质量的影响. 中国中西医结合消化杂志 2005; 13: 179-181

25 邓嫦, 罗伟生, 李桂贤, 唐梅文, 陈国忠, 黄勇华. 七方胃痛散联合奥美拉唑对胃溃疡患者胃黏膜形态学的影响. 中国中西医结合杂志 2007; 27: 610-612

26 唐梅文, 罗伟生, 李桂贤, 何振华, 邓嫦, 黄勇华. 七方胃痛胶囊对实验性胃溃疡大鼠一氧化氮与热休克蛋白70的影响. 中国中西医结合消化杂志 2005; 3: 366-368

27 谭全肖, 罗伟生, 赵一娜. 七方胃痛散治疗慢性胃炎46例临床疗效. 中国中西医结合消化杂志 2016; 24: 233-234

28 唐梅文, 李桂贤, 邓嫦, 黄勇华. 加味七方胃痛颗粒治疗慢性萎缩性胃炎43例临床观察. 江苏中医药 2009; 41: 38-39

29 王权华, 唐梅文, 赵一娜, 梁饶. 七方胃痛颗粒对脾虚型萎缩性胃炎42例的疗效观察. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 104-106

30 夏李明, 曾光, 陈国忠, 莫喜晶. 七方胃痛颗粒对胃癌前病变TFF1基因DNA甲基化影响. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 2289-2291

31 邓嫦, 罗伟生, 唐梅文, 陈国忠, 黄勇华, 李桂贤. “七方胃痛散”对胃溃疡疗效的临床研究. 江苏中医药 2008; 40: 25-27

32 陈国忠, 李桂贤, 罗伟生, 黄勇华. 七方胃痛胶囊治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察. 广西中医药 2004; 27: 26-27

33 陈国忠, 李桂贤, 罗伟生, 黄勇华. 七方胃痛胶囊治疗肝郁脾虚型功能性消化不良32例. 陕西中医 2005; 26: 903-904

34 吕鹏. 胃力康胶囊与颗粒剂药效学比较研究. 泸州: 泸州医学院, 2012

35 孔燕芳, 赵帮爱. 西洋参含片和胶囊抗疲劳和耐缺氧作用的比较. 天然产物研究与开发 1997; 9: 35-38

36 王春艳, 杨建春, 曹冬梅, 郑丽娜, 李云霞. 复方参芪软胶囊与颗粒剂的稳定性对比研究. 中国药师 2011; 14: 285-287

37 徐怀德, 周瑶, 雷霆. 鲜黄芪和干黄芪挥发性化学成分比较分析. 食品科学 2011; 32: 171-174

38 李燕敏, 杨克玉, 孙洁雯, 黄佳, 张昱, 刘丽平. SPME-GC-MS分析不同产地干黄芪中挥发性风味成分. 中国酿造 2016; 35: 175-181

39 凌宗全. 白术化学成分及药理作用研究进展. 内蒙古中医药 2013; 32: 105-106

40 吕海涛. 中药白术中挥发油成分. 实用中医内科杂志 2012; 26: 10-11

41 李滢, 陶海燕, 杨秀伟. 生白术和炒白术挥发油成分的GC-MS分析. 药物分析杂志 2013; 33: 1210-1217

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 589-595

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.589

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

文献综述 REVIEW

炎症性肠病与血栓栓塞性疾病

田玲玲, 黄留业

田玲玲, 黄留业, 青岛大学附属烟台毓璜顶医院消化内科 山东省烟台市 264000

田玲玲, 住院医师, 主要从事炎症性肠病的研究.

作者贡献分布: 本文综述由田玲玲完成; 黄留业审校.

通讯作者: 黄留业, 教授, 主任医师, 264000, 山东省烟台市芝罘区毓璜顶东路20号, 青岛大学附属烟台毓璜顶医院消化内科. huangliuye_yhd@163.com
电话: 0535-6691999-82727

收稿日期: 2016-12-26
修回日期: 2017-01-11
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Inflammatory bowel disease and thromboembolic events

Ling-Ling Tian, Liu-Ye Huang

Ling-Ling Tian, Liu-Ye Huang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai 264000, Shandong Province, China

Correspondence to: Liu-Ye Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, 20 Yuhuangding East Road, Zhifu District, Yantai 264000, Shandong Province, China. huangliuye_yhd@163.com

Received: 2016-12-26
Revised: 2017-01-11
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

Abstract

Thromboembolism (TE) is an extraintestinal manifestation (EIM) of inflammatory bowel disease (IBD). According to previous pathological reports, the incidence of IBD complicated with TE is as high as 41%. However, this EIM is often overlooked. This review summarizes the results of the relevant clinical studies to date, analyzes the potential prothrombotic risk of IBD drug therapy, and discusses the current status on the treatment and prevention of TE, with an aim to provide a comprehensive reference for clinical work.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Thromboembolic events; Treatment

Tian LL, Huang LY. Inflammatory bowel disease and thromboembolic events. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 589-595 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/589.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.589

摘要

血栓栓塞是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种肠外表现, 既往病理研究指出IBD合并血栓栓塞的发生率高达41%, 但在日常工作中, 这一肠外表现并未受到足够的重视. 本文总结了目前IBD并发血栓栓塞的临床研究结果, 并对IBD药物治疗的潜在致血栓风险进行了分析, 同时详细阐述了其防治现状, 以期为临床工作提供参考.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 血栓栓塞性疾病; 治疗

核心提要: 血栓栓塞性疾病(thromboembolic events, TEs)在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者中具有较高的发病率和死亡

背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的临床表现包括消化系统症状、全身症状及肠外表现. 肠外表现在IBD中有很高的发病率, 同一种肠外表现的复发很常见, 而患一种肠外表现后出现其他种类肠外表现的风险也明显增高, 使IBD的治疗更为复杂. 近年来关于IBD并发血栓栓塞性疾病(thromboembolic events, TEs)的报道越来越多.

同行评议者

陈凤媛, 副教授, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化科; 董卫国, 教授, 武汉大学人民医院消化内科; 缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

研发前沿

IBD并发TEs受多种因素影响, 尤其与患者炎症状态明显相关, 但其具体机制尚不清楚. 预防性抗凝治疗目前仍颇具争议, 其具体用药方案的安全性及有效性尚待进一步探讨.

率, 本文系统介绍了IBD及其治疗方法与TEs之间的关系, 并详细阐述了其防治现状, 对临床工作中IBD并发TEs的诊断、治疗和预防提供了相关理论依据.

田玲玲, 黄留业. 炎症性肠病与血栓栓塞性疾病. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 589-595 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/589.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.589

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其复杂多样的肠外表现不仅给患者带来身体上的痛苦, 严重影响其生活质量和工作能力, 更对临床治疗带来了巨大的挑战. IBD肠外表现的发病率约为6%-47%[1], 其中, 血栓栓塞性疾病(thromboembolic events, TEs)(1%-8%)可严重威胁患者生命[2,3]. Grainge等[4]研究指出, 与正常人群相比, IBD患者并发TEs的风险可增加3-4倍, 如疾病处于活动期, 则风险可高达16倍. IBD患者的血栓栓塞主要发生在静脉系统, 以深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)最为常见(90.4%), 其他部位如大脑、肾、肝、肠系膜静脉等也可发生栓塞[5]. 近些年来, IBD患者合并TEs逐渐获得国内外学者的重视, 本文旨在针对其研究现状及治疗策略作一综述.

1 IBD与静脉血栓栓塞性疾病

1936年, Bargen等[6]首次报道了UC患者合并静脉血栓栓塞性疾病(venous thromboembolism, VTE)的病例. 随后相关报道逐年增多[7,8]. Talbot等[2]通过对7199例IBD患者进行长达11年的跟踪随访, 发现IBD合并VTE以DVT和PE多见. 有研究指出, 与普通人群相比, IBD患者发生DVT及PE的相对风险为1.96(95%CI: 1.67-2.30)[9], 其中, CD患者DVT的发病率约为31.4/10000人年, PE的发病率约为10.3/10000人年; UC患者DVT的发病率是30.0/10000人年, PE的发病率为19.8/10000人年[10]. Scoville等[11]研究指出, 排除性别与年龄, IBD是DVT发生的独立危险因素. 此外, 活动期的肠道疾病、高同型半胱氨酸血症、脱水、长期卧床、留置导管、吸烟、应用口服避孕药等均为发生DVT的风险因素[12]. 2008年美国胸内科医师学会正式提出IBD是VTE的危险因素[13]. Kappelman等[14]报道, 与老年患者相比, IBD年轻患者并发VTE风险更高, 尤其是在疾病的活动期, 由于血液高凝状态的存在, 肠道微血栓形成增加, 进而引起肠黏膜坏死, 促进溃疡的形成, 进一步加重IBD炎症反应, 如此反复可形成恶性循环.

2 IBD与动脉血栓栓塞性疾病

IBD并发TEs中, 动脉血栓栓塞性疾病(arterial thromboembolic disease, ATED)仅占约18.5%[2]. Osterman等[15]推测, 在IBD患者中普遍存在的肠道炎性环境及血小板功能障碍或许更有利于VTE的发生, 但其具体机制尚不清楚. 目前有关IBD合并ATED的研究众说纷纭. Bernstein等[16]研究指出, IBD患者并发ATED的风险显著增加. 然而, 随后的一项队列研究[17]却指出, 与普通人群相比, IBD患者发生ATED的风险并未增加, 但在亚组分析中, IBD患者并发急性肠系膜缺血的风险明显增加(HR = 11.2, P<0.001), 此外, 40岁以上的女性患者发生心肌梗死的风险增加(HR = 1.6, P = 0.003), 40岁以下的女性IBD患者并发脑卒中的风险可增加约2倍(HR = 2.1, P = 0.04). 近期的一项Meta分析[18]结果显示, IBD患者并发缺血性心脏病(包括心肌梗死)或外周动脉疾病的风险与健康人群相比无明显差异. 这与Lin等[19]关于IBD并发外周动脉疾病的研究结果相悖. 未来仍需大规模临床研究以明确IBD与ATED之间的关系.

3 IBD的药物治疗与TEs

3.1 氨基水杨酸类制剂 柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)是最早用于IBD治疗的氨基水杨酸类制剂. SASP可抑制二氢叶酸还原酶的活性, 导致叶酸缺乏, 从而形成高同型半胱氨酸血症[20]. 既往大量研究[12,21]显示高同型半胱氨酸血症是心脑血管疾病及DVT发生的危险因素. Wei等[22]曾报道强直性脊柱炎患者在应用SASP治疗后, 血浆同型半胱氨酸水平显著增加, 但SASP用于IBD人群能否得出相同结论有待商榷.

近些年来, 新型5-氨基水杨酸类制剂(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)获得广泛应用. 5-ASA可影响IBD患者的血小板功能, 但其作用机制莫衷一是. 体外研究结果表明, 5-ASA可

直接抑制血小板激活[23]; 在体试验则指出, IBD患者应用5-ASA治疗后, 其体内血小板表面的P选择素表达明显减少[23], 同时, 促进血小板聚集的趋化因子水平明显降低[24]. 然而, 这些结论并未在相关临床研究中得到进一步证实[25].

3.2 糖皮质激素 糖皮质激素(glucosteroid, GCS)主要用于中、重度IBD患者及对5-ASA治疗无效的轻型患者. GCS可直接或间接损伤血管内皮细胞, 启动外源性凝血途径; 此外, 在GCS的作用下, 血小板释放大量血小板源性微粒, 同时得以活化, 激活内源性凝血途径. 在两者的共同作用下, 血液处于高凝状态. El Accaoui等[26]研究发现, 应用地塞米松可增加VTE的发生风险. 随后, Wallaert等[27]指出, GCS是IBD患者术后静脉血栓形成的潜在危险因素. 近期, 一项回顾性单中心队列研究[28]结果表明, 约36%并发TEs的IBD患者曾在发病前应用GCS治疗. 此外, 目前已有研究[29]证实GCS可增加缺血性心脏病的发病风险.

3.3 免疫抑制剂 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)及其代谢产物6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)是IBD治疗中最为常用的免疫抑制剂. 既往研究[20,30-32]显示, AZA及6-MP可通过抑制二磷酸腺苷减少血小板聚集, 同时降低IBD患者体内白细胞聚集体水平, 从而抑制血栓形成, 降低IBD患者并发TEs的风险.

甲氨蝶呤是叶酸拮抗剂, 可使血浆同型半胱氨酸水平升高, 进而增加IBD患者血栓栓塞事件的发生风险, 但这一点尚未在临床研究中得到进一步证实[33].

环孢素A(cyclosporin A, CsA)可促进血小板聚集, 激活血管内皮细胞, 并损伤纤溶系统, 从而使患者体内凝血活性升高[31,34,35]. Al-Shekhlee等[36]发现服用CsA的IBD患者血栓栓塞事件明显增多.

他克莫司常用于难治性UC和CD合并肠瘘的治疗. Wang等[37]研究指出, 细胞色素P450酶(cytochrome P450, CYP450)3A4和CYP3A5的遗传多态性是影响他克莫司不良反应发生率的重要因素. Asrani等[38]在一项多中心研究中发现, 他克莫司的应用会增加血栓发生率. 目前国内相关研究较少, 仅王静等[39]曾在2016年报道他克莫司致血栓性静脉炎1例.

沙利度胺不良反应较多, 临床应用较少. 既往有研究[40]指出, 沙利度胺单独应用时静脉血栓发生率约为1%-5%, 而与地塞米松联合应用时, PE和DVT的发生率可增加至30%. 目前尚缺乏沙利度胺致血栓栓塞机制方面的系统研究, 或与内皮细胞活化和纤溶系统异常有关[41].

3.4 生物制剂 目前, IBD的治疗已进入生物制剂的时代. 既往研究指出, 约4.5%应用肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)拮抗剂治疗的患者出现TEs[42], 其中以VTE多见[43]. Kim等[44]研究指出, 与应用传统药物治疗的患者相比, 应用生物制剂治疗的患者短期内发生VTE风险增加(HR = 1.83, 95%CI: 0.91-3.66).

英夫利昔单抗(infliximab, IFX)是一种人-鼠嵌合型TNF-α单克隆抗体, 目前应用相对广泛. IFX可通过下调肠黏膜微循环中的CD40/CD40L通路进而抑制血小板活化, 同时可明显降低IBD患者体内循环颗粒的数量[45,46]. 有报道指出, IFX可使IBD患者的凝血参数趋于正常[47,48]. 但是, 在IBD患者应用IFX治疗的过程中, 也有合并肾静脉血栓形成的案例报道[49], 这可能与其诱导产生的抗磷脂抗体相关[50,51].

此外, 阿达木单抗(adalimumab, ADA)、戈利木单抗、维多珠单抗及伊那西普等逐渐登上IBD治疗的舞台, 但这些药物多数尚处于临床前期研究阶段, 相关数据较少. 近年来, 一项针对ADA治疗患者的队列研究[52]结果表明, 体内产生ADA抗体的患者更易发生TEs(HR = 7.6, 95%CI: 1.3-45.1). 目前已有病例报道指出伊那西普或与VTE发生相关[53,54]. 未来仍需大规模临床研究以明确生物制剂的应用与TEs之间的关系.

4 IBD并发TEs的治疗

4.1 低分子肝素 2014年, 加拿大IBD与静脉血栓防治共识意见中正式提出: IBD住院患者如果没有合并活动性出血或非大量出血推荐常规予以抗凝治疗[55]. 然而, 目前针对预防性抗凝治疗仍存在较大争议. 既往研究[56]发现, 低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)具有修复肠道黏膜的作用, 应用口服型LMWH治疗轻、中度IBD患者, 临床缓解率可高达70%. 近来Chande等[57]的研究显示, 轻、中度UC患者口服LMWH肠溶缓释片的疗效优于安慰剂组, 但皮下注射小剂量LMWH或普通肝素(unfractionated heparin, UH)对UC

相关报道
Celasco等的研究显示, 给予轻中度溃疡性结肠炎患者口服低分子肝素新型制剂, 其临床活动指数、内镜指数及组织学评分均优于安慰剂组, 证实了其临床有效性.

创新盘点

本文结合国外防治共识及相关临床数据, 对预防性抗凝治疗的现行方案、新药物、新剂型及新方案进行了详细介绍.

患者病情缓解无意义. 另有研究[58]指出, 应用LMWH皮下注射可改善轻、中度活动性UC患者的部分炎症和凝血指标, 但对临床症状和内镜下表现无作用. 因此, 对于不存在高凝状态的IBD患者, 通常不建议应用UH或LMWH预防血栓形成; 对于处于高凝状态的患者, 则可考虑给予适量LMWH治疗, 但同时应警惕出血等不良反应[59]. 此外, 抗凝药物的应用需在遵守国际准则的同时根据患者病情作出相应调整. 对急性肾静脉栓塞和PE的患者, 应持续使用LMWH至少3 mo, 或将Xa因子抑制剂用于初始治疗, 随后换用维生素K拮抗剂[60].

4.2 其他 阿司匹林具有抗血小板聚集的作用. 既往曾有学者尝试在IBD缓解期加用阿司匹林以降低其并发TEs的风险, 取得了良好的效果[61]. 但是, 阿司匹林对肠黏膜的损伤作用不容忽视[62], 既往亦有报道指出应用阿司匹林可导致UC复发[63]. Mehta等[64]研究发现, 高剂量与低剂量阿司匹林在预防TEs发生方面, 疗效无明显差异, 但应用低剂量(81-100 mg)阿司匹林可有效降低出血风险, 这为阿司匹林应用于IBD的维持治疗提供了新的思路.

目前已有华法林用于治疗IBD并发TEs的相关报道[65], 但尚缺乏其有效性及安全性的大规模研究. 由于华法林治疗窗窄, 个体差异大, 应用过程中需要定期监测国际标准化比值, 极大地限制了其临床应用.

达比加群酯是一种新型口服抗凝药物, 几乎不受食物影响, 与药物相互作用少, 使用过程中无需频繁监测凝血功能, 临床应用更为方便, 但其价格高昂, 长期应用将给患者带来较重的经济负担, 可间接影响患者依从性. 其他新兴药物如利伐沙班等, 近些年来逐渐受到重视, 为IBD并发TEs的防治带来新的曙光.

5 总结

随着大规模流行病学研究的开展, TEs作为IBD的肠外表现受到越来越多的关注. IBD并发TEs死亡率高, 预后差, 其发生机制尚不清楚, 可能与血管内皮损伤、血液黏稠度、血小板计数及活化异常、凝血及纤溶系统异常等有关, 此外, 几乎所有用于治疗IBD的药物均可影响患者的凝血功能, 或可增加TEs的发病风险. 目前, 关于IBD并发TEs的预防性抗凝治疗仍存在一定争议. 近些年来, 新药物、新剂型和新方案层出不穷, 未来仍需大规模随机对照试验以探讨其安全性及有效性.

6 参考文献

1 Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1982-1992 [PMID: 26154136 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000392]

2 Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-145 [PMID: 3080643 DOI: 10.1016/s0025-6196(12)65200-8]

3 Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *QJM* 1997; 90: 183-188 [PMID: 9093595 DOI: 10.1093/qjmed/90.3.183]

4 Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375: 657-663 [PMID: 20149425 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2]

5 Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, Knoflach P, Vogelsang H, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Sobala A, Weltermann A, Eichinger S, Novacek G. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 723-729 [PMID: 23127785 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.008]

6 Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* (Chic) 1936; 58: 17-31 [DOI: 10.1001/archinte.1936.00170110025002]

7 Kume K, Yamasaki M, Tashiro M, Yoshikawa I, Otsuki M. Activations of coagulation and fibrinolysis secondary to bowel inflammation in patients with ulcerative colitis. *Intern Med* 2007; 46: 1323-1329 [PMID: 17827828 DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0237]

8 Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53: 542-548 [PMID: 15016749 DOI: 10.1136/gut.2003.025411]

9 Papa A, Papa V, Marzo M, Scaldaferri F, Sofo L, Rapaccini GL, Danese S, Gasbarrini A. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with IBD: a trail still climbing. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1204-1213 [PMID: 25581834 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000310]

10 Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 430-434 [PMID: 11307809]

11 Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk

J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 631-636 [PMID: 24552828 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000007]
12 张夏璐, 李冶夫, 周平. 炎症性肠病肠外临床表现及对应治疗策略的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 894-901
13 Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S [PMID: 18574271 DOI: 10.1378/chest.08-0656]
14 Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011; 60: 937-943 [PMID: 21339206 DOI: 10.1136/gut.2010.228585]
15 Osterman MT, Yang YX, Brensinger C, Forde KA, Lichtenstein GR, Lewis JD. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 875-880 [PMID: 21749853 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.06.032]
16 Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 41-45 [PMID: 18063423 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.016]
17 Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1445-1451 [PMID: 19491858 DOI: 10.1038/ajg.2009.81]
18 Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 469-479 [PMID: 24183231 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.09.021]
19 Lin TY, Chen YG, Lin CL, Huang WS, Kao CH. Inflammatory Bowel Disease Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease: A Nationwide Cohort Study. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e2381 [PMID: 26717386 DOI: 10.1097/MD.0000000000002381]
20 Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4857-4872 [PMID: 24803797 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4857]
21 Sun Y, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study. *Circ J* 2009; 73: 1423-1430 [PMID: 19521023 DOI: 10.1253/circj.CJ-08-1077]
22 Wei JC, Jan MS, Yu CT, Huang YC, Yang CC, Tsou HK, Lee HS, Chou CT, Tsay G, Chou MC. Plasma homocysteine status in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 739-742 [PMID: 17024318 DOI: 10.1007/s10067-006-0396-x]
23 Carty E, MacEy M, Rampton DS. Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1169-1179 [PMID: 10971234 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00824.x]
24 Fägerstam JP, Whiss PA, Ström M, Andersson RG. Expression of platelet P-selectin and detection of soluble P-selectin, NPY and RANTES in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 2000; 49: 466-472 [PMID: 11071121 DOI: 10.1007/s000110050618]
25 Winther K, Bondesen S, Hansen SH, Hvidberg EF. Lack of effect of 5-aminosalicylic acid on platelet aggregation and fibrinolytic activity in vivo and in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 419-422 [PMID: 2965019 DOI: 10.1007/BF00637641]
26 El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007; 97: 1031-1036 [PMID: 17549307 DOI: 10.1160/th06-09-0494]
27 Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SR, Murray JJ, Holubar SD. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 1138-1144 [PMID: 23044674 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182698f60]
28 Bollen L, Vande Casteele N, Ballet V, van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Thromboembolism as an important complication of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1-7 [PMID: 26513610 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000495]
29 Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut* 2013; 62: 689-694 [PMID: 22961677 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303285]
30 Irving PM, Macey MG, Shah U, Webb L, Langmead L, Rampton DS. Formation of platelet-leukocyte aggregates in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 361-372 [PMID: 15475744 DOI: 10.1097/00054725-200407000-00007]
31 Małyszko J, Małyszko JS, Takada A, Myśliwiec M. Effects of immunosuppressive drugs on platelet aggregation in vitro. *Ann Transplant* 2002; 7: 55-68 [PMID: 12221905]
32 汪亮, 何莉. 炎症性肠病的凝血功能研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 946-949
33 van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM, De Boo TM, van de Putte LB. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2002; 41: 658-665 [PMID: 12048292 DOI: 10.1093/rheumatology/41.6.658]
34 Bombeli T, Müller M, Straub PW, Haeberli A. Cyclosporine-induced detachment of vascular endothelial cells initiates the intrinsic coagulation system in plasma and whole blood. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 621-634 [PMID: 8648267 DOI: 10.1016/S0022-2143(96)90153-5]
35 van den Dorpel MA, Veld AJ, Levi M, ten Cate

应用要点

本文总结了目前IBD并发血栓栓塞的临床研究结果, 并对IBD药物治疗的潜在致血栓风险进行了分析, 同时详细阐述了其防治现状, 对临床工作具有较好的指导意义.

同行评价

本文系统介绍了IBD及其治疗方法与TEs之间的关系, 并详细阐述了其防治现状, 文章设计合理, 证据应用准确, 具有一定新颖性和创新性.

JW, Weimar W. Beneficial effects of conversion from cyclosporine to azathioprine on fibrinolysis in renal transplant recipients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1555-1558 [PMID: 10364089 DOI: 10.1161/01.ATV.19.6.1555]

36 Al-Shekhlee A, Oghlakian G, Katirji B. A case of cyclosporine-induced dural sinus thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1327-1328 [PMID: 15946232 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01387.x]

37 Wang J. CYP3A polymorphisms and immunosuppressive drugs in solid-organ transplantation. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9: 383-390 [PMID: 19435458 DOI: 10.1586/erm.09.11]

38 Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF, Klintmalm G, Katz E, Maller E, Roberts J, Kneteman N, Teperman L, Fung JJ, Millis JM. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial. *Am J Transplant* 2014; 14: 356-366 [PMID: 24456026 DOI: 10.1111/ajt.12543]

39 王静, 韩锐, 白菁安, 史忠梅, 刘疆, 张丽娟, 陈彩凤, 王文波. 他克莫司致血栓性静脉炎1例. 中国药师 2016; 19: 1346-1347

40 Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4444-4454 [PMID: 14645435 DOI: 10.1200/JCO.2003.07.200]

41 卢学春, 朱宏丽, 姚善谦. 沙利度胺相关血栓事件及其对策. 国际输血及血液学杂志 2007; 30: 517-520, 546

42 Masson PL. Thromboembolic events and anti-tumor necrosis factor therapies. *Int Immunopharmacol* 2012; 14: 444-445 [PMID: 22954485 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.08.018]

43 Petitpain N, Gambier N, Wahl D, Chary-Valckenaere I, Loeuille D, Gillet P. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006. *Biomed Mater Eng* 2009; 19: 355-364 [PMID: 20042802 DOI: 10.3233/BME-2009-0600]

44 Kim SC, Solomon DH, Liu J, Franklin JM, Glynn RJ, Schneeweiss S. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: initiating disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med* 2015; 128: 539.e7-e17 [PMID: 25534420 DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.11.025]

45 Chamouard P, Desprez D, Hugel B, Kunzelmann C, Gidon-Jeangirard C, Lessard M, Baumann R, Freyssinet JM, Grunebaum L. Circulating cell-derived microparticles in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 574-580 [PMID: 15810645 DOI: 10.1007/s10620-005-2477-0]

46 Danese S, Sans M, Scaldaferri F, Sgambato A, Rutella S, Cittadini A, Piqué JM, Panes J, Katz JA, Gasbarrini A, Fiocchi C. TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006; 176: 2617-2624 [PMID: 16456024 DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2617]

47 Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, Soldi A, Griffini S, Galbiati V, Meroni PL, Cugno M. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. *J Autoimmun* 2008; 31: 175-179 [PMID: 18707846 DOI: 10.1016/j.jaut.2008.07.002]

48 Ingegnoli F, Fantini F, Griffini S, Soldi A, Meroni PL, Cugno M. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy normalizes fibrinolysis impairment in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 254-257 [PMID: 20483049]

49 Puli SR, Benage DD. Retinal vein thrombosis after infliximab (Remicade) treatment for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 939-940 [PMID: 12738486 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07368.x]

50 Nosbaum A, Goujon C, Fleury B, Guillot I, Nicolas JF, Bérard F. Arterial thrombosis with anti-phospholipid antibodies induced by infliximab. *Eur J Dermatol* 1998; 17: 546-547 [PMID: 17951145 DOI: 10.1684/ejd.2007.0280]

51 Vereckei E, Kriván G, Réti M, Szodoray P, Poór G, Kiss E. Anti-TNF-alpha-induced anti-phospholipid syndrome manifested as necrotizing vasculitis. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 175-177 [PMID: 20337548 DOI: 10.3109/03009740902832753]

52 Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CL, Turkstra F, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Wijbrandts CA, Tak PP, Lems WF, Dijkmans BA, van Vugt RM, Wolbink GJ. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 877-883 [PMID: 21452312 DOI: 10.1002/art.30209]

53 Usero-Ruiz M, Díaz-Sánchez M, Moniche-Álvarez F. [Etanercept: does it constitute a risk factor for development of cerebral venous thrombosis?]. *Rev Neurol* 2014; 58: 239-240 [PMID: 24570365]

54 Virupannavar S, Brandau A, Guggenheim C, Laird-Fick H. Possible association of etanercept, venous thrombosis, and induction of antiphospholipid syndrome. *Case Rep Rheumatol* 2014; 2014: 801072 [PMID: 24949211 DOI: 10.1155/2014/801072]

55 Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Kearon C. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146: 835-848.e6 [PMID: 24462530 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.042]

56 Luo JY, Zhong Y, Cao JC, Cui HF. Efficacy of oral colon-specific delivery capsule of low-molecular-weight heparin on ulcerative colitis. *Biomed Pharmacother* 2011; 65: 111-117 [PMID: 21227626 DOI: 10.1016/j.biopha.2010.12.013]

57 Chande N, McDonald JW, Macdonald JK, Wang JJ. Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6. [PMID: 20927749 DOI: 10.1002/14651858.CD006774.pub3]

58 宋军民, 李卉, 李岩. 低分子肝素皮下注射治疗轻-

中度活动性溃疡性结肠炎的疗效评价. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 997-1000
59 甘冠华, 杨丽敏, 王进. 炎症性肠病患者血栓形成机制及抗凝治疗现状. 世界华人消化杂志 2016; 24: 236-241
60 Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 155: 625-632 [PMID: 22041951 DOI: 10.7326/0003-4819-155-9-201111010-00011]
61 徐德亮, 穆平, 沙士义, 王雪萍, 金廷, 刘云涛. 溃疡性结肠炎血液流变学及抗凝治疗的临床研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2005; 14: 413-415
62 安敏, 张振玉. 阿司匹林对肠上皮细胞的损伤作用及机制. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1355-1358
63 刘承书. 小剂量阿司匹林肠溶片致溃疡性结肠炎1例. 心脏杂志 2000; 12: 95
64 Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-942 [PMID: 20818903 DOI: 10.1056/NEJMoa0909475]
65 Calcagno GP, Bagattini JC, Forster TA, Chiarella M, Cohen H. Intracranial sinus venous thrombosis in ulcerative colitis. Report of one case. *Rev Med Chil* 2015; 143: 520-524 [PMID: 26204545 DOI: 10.4067/S0034-98872015000400015]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 596-601

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.596

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

文献综述 REVIEW

竞争性内源RNA与消化系恶性肿瘤关联的研究进展

史燕妹, 牛义淳, 路明亮, 黄 华, 常 江, 和海玉

背景资料

竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)是一种相互作用的RNA转录本, 通过竞争性结合并降低靶标微小RNA(microRNA, miRNA)的水平, 解除信使RNA(messenger RNA, mRNA)的抑制作用. 肿瘤相关性ceRNA在消化系肿瘤的形成过程中发挥关键作用.

史燕妹, 牛义淳, 路明亮, 黄华, 常江, 和海玉, 昆明医科大学第二附属医院消化内科一病区 云南省昆明市 650000

基金项目: 云南省应用基础研究基金资助项目, No. 2015FB059.

作者贡献分布: 本文写作由史燕妹与牛义淳共同完成; 本文设计由路明亮与黄华完成; 本文参考文献由常江与和海玉提供.

通讯作者: 牛义淳, 主治医师, 650000, 云南省昆明市五华区滇缅大道294号, 昆明医科大学第二附属医院消化内科一病区.
78227118@qq.com
电话: 0871-63402361

收稿日期: 2016-12-14
修回日期: 2017-01-13
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Progress in research of competing endogenous RNAs related to gastrointestinal cancers

Yan-Mei Shi, Yi-Chun Niu, Ming-Liang Lu, Hua Huang, Jiang Chang, Hai-Yu He

Yan-Mei Shi, Yi-Chun Niu, Ming-Liang Lu, Hua Huang, Jiang Chang, Hai-Yu He, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Supported by: Applied Basic Research Foundation of Yunnan Province of China, No. 2015FB059.

Correspondence to: Yi-Chun Niu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 294 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650000, Yunnan Province, China. 78227118@qq.com

Received: 2016-12-14
Revised: 2017-01-13
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

Abstract

Competing endogenous RNAs (ceRNAs) are RNA transcripts which can communicate with each other by sponging and decreasing target microRNAs (miRNAs) and thus de-repressing messenger RNAs (mRNAs). ceRNAs have crucial roles in oncogenic pathways involved in many types of gastrointestinal cancers by sponging miRNAs. Here, we review oncocer-related findings found up to now and analyze the cross-talk between ceRNAs and miRNAs, with an aim to give a novel perspective to the understanding of oncocer-mediated mechanisms in gastrointestinal cancers.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Competing endogenous RNA; MicroRNA; Pseudogene; Long non-coding RNA; Circular RNA; Gastric cancer; Colorectal cancer; Liver cancer

Shi YM, Niu YC, Lu ML, Huang H, Chang J, He HY. Progress in research of competing endogenous RNAs related to gastrointestinal cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 596-601 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/596.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.596

摘要

竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)是一种相互作用的RNA转录本, 通过竞争性结合并降低靶标微小RNA(microRNA, miRNA)的水平, 解除信使RNA(messenger RNA, mRNA)的抑制作用. miRNA、mRNA、长链非编码RNA、假基因、环形RNA之间形成了密不可分的网络,

同行评议者

李忠武, 副教授, 副主任医师, 北京大学肿瘤医院病理科; 周春祥, 教授, 南京中医药大学基础医学院伤寒教研室

通过这种复杂的网络互相调节各自的表达水平, 从而参与一系列的生物学行为, 包括肿瘤的发生. 肿瘤相关性ceRNA在消化系肿瘤的形成过程中发挥关键作用, 我们对消化系肿瘤相关性ceRNA做简要综述, 并简单分析其与靶标miRNA的相互作用, 为进一步理解ceRNA介导的肿瘤生成分子机制提供新思路.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 竞争性内源RNA; 微小RNA; 假基因; 长链非编码RNA; 环形RNA; 胃癌; 结肠癌; 肝癌

核心提要: 大量研究表明竞争性内源RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)参与消化系肿瘤的发生、发展, 对消化系肿瘤相关ceRNA的探讨将为消化系肿瘤的发生、发展机制提供诊治的新思路.

史燕妹, 牛义淳, 路明亮, 黄华, 常江, 和海玉. 竞争性内源RNA与消化系恶性肿瘤关联的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 596-601 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/596.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.596

0 引言

2013年全国肿瘤登记中心调查数据显示, 目前我国癌症发病率排在前十名的是: 肺癌、胃癌、大肠癌、肝癌、食管癌、乳腺癌、胰腺癌、淋巴瘤、膀胱癌和甲状腺癌. 其中消化系恶性肿瘤占全部癌症发病率的43.3%. 消化系恶性肿瘤严重危害我国人民健康, 近年来对于消化系肿瘤的分子学和基因学的研究, 为其发生发展提供了重要依据.

近几年大量研究[1]发现人体表达许多竞争性结合微小RNA(microRNA, miRNA)的RNA转录产物, 包括长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和假基因、环形RNA(circular RNA, circRNA), 目前把这些RNA叫做竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)[2], 又称miRNA "海绵", 这类内源性RNA具有某些miRNA结合位点, 他们可以通过这些miRNA结合位点竞争性结合相同的miRNA, 从而降低miRNA对靶基因的mRNA的抑制作用, 增加了靶基因的表达水平[3]. miRNA、mRNA、lncRNA、假基因、circRNA之间形成了密不可分的网络, 通过这种复杂的网络互相调节各自的表达水平, 从而参与一系列的生物学行为, 包括肿瘤的发生[4]. 这就是Salmena等[5]提出的ceRNA假说, 是"RNA-miRNA-RNA"作用模式, 是目前肿瘤研究的热点. 虽然目前绝大多数ceRNA的致病机制还未完全清楚阐述, 但大量研究[6-8]表明ceRNA参与消化系肿瘤的发生、发展, 对消化系肿瘤相关ceRNA的探讨将为消化系肿瘤的发生、发展机制提供诊治的新思路. 现就ceRNA与消化系肿瘤的研究进展作一综述.

研发前沿
ceRNA通过调控靶基因影响消化系肿瘤的发生发展、转移等, 对消化系肿瘤相关性ceRNA的分析, 为进一步理解ceRNA介导的肿瘤生成分子机制提供新思路.

1 ceRNA的调控机制

miRNA是一种广泛存在的对基因具有微调作用的分子[9], 是一类非编码调控单链小分子RNA, 大约22 nt, 他通过与靶向RNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)端结合, 抑制靶向RNA的分裂与翻译, 因此调节细胞生长、分化、凋亡[10]. miRNA包含的miRNA反应元件(miRNA response element, MRE)被所有ceRNA分享, miRNA能调节不同MRE, 从而调控细胞mRNA的复制[11-13], 所以, miRNA在ceRNA中担任重要的角色.

目前, miRNA替代疗法已经成为肿瘤诊治研究的热点, 在动物实验中体内应用miRNA的方法已经得到有益的尝试, 而且有部分miRNA研究进入了临床试验阶段, 调控miRNA表达及活性的药物也得以发展. 总而言之, miRNA在肿瘤的诊治及判断预后等方面都有显著优势, 具有广阔的临床应用前景[14].

LncRNA是一类转录长度超过200个核苷酸的RNA, 通过与相应的调节因子如转录因子、染色质修复酶或DNA结合蛋白作用, 或者转录后通过组蛋白修饰或染色质折叠等方式使RNA结构稳定, 改变基因表达量, 从而调控生物过程, 如肿瘤发生、胚胎发育等[15]. 按照与与编码蛋白基因距离的关系可分为正义lncRNA、反义lncRNA、双向lncRNA、内含子lncRNA及基因间lncRNA[16]. 近几年, lncRNA在肿瘤领域研究成为一大热点.

假基因是一类具有与功能基因相似的序列, 但是由于突变等原因导致这些基因失去了原有的功能. 假基因有和编码基因类似或相同的转录及翻译调控原件, 这也使得假基因在很大程度上与编码基因产生竞争性的机制, 从而

相关报道
Salmena等提出的ceRNA假说, 是"RNA-miRNA-RNA"作用模式, 是目前肿瘤研究的热点. 虽然目前绝大多数ceRNA的致病机制还未完全清楚阐述, 但大量研究表明ceRNA参与肿瘤的发生、发展, 将为肿瘤的诊治提供新的研究方向.

创新盘点

目前以ceRNA方式检测转录子上的miRNA反应元件并识别相关miRNA的新技术已成为现实, 竞争性内源性RNA的研究扩展了对复杂的miRNA调控网络的进一步认识, 并为基于miRNA的肿瘤诊断和治疗带来新的策略.

调控基因表达[17]. 由于假基因的3'UTR较编码基因相对保守且具有相似的miRNA结合位点, 因此他们会被相同的miRNA调控.

circRNA是由两个或以上并且来自蛋白质编码基因的外显子构成的环形RNA分子, 他通过竞争结合miRNA位点, 阻断对靶基因的抑制作用, 从而调靶基因的表达, 他扩充了ceRNA的调控功能[18-21]. 许多研究[22-24]提示cirRNA与许多疾病相关, 如直结肠癌、卵巢癌、特发性肺纤维化、糖尿病等.

2 ceRNA与胃癌

目前应用RNA印迹法、荧光定量PCR等技术发现许多miRNA与胃癌细胞生长、转移、凋亡等相关[25,26], 其中表达上调的有miR-21、miR-130a、miR-373、miR-324-5p、miR-34a等; 表达下调的有miR-199a、miR-125a、miR-100、miR-203等[27-29]. 目前认为在胃癌细胞中miRNA表达上调, 类似“癌基因”, 可以促进肿瘤的发展; 而表达下调的miRNA类似“抑癌基因”, miRNA通过下调胃癌抑制因子及相关靶基因, 促进肿瘤细胞生长、转移, 抑制肿瘤细胞凋亡等, 从而参与胃癌的发生、转移[30]. 例如: miR-373在胃癌组织中表达上调, 可抑制*TNFAIP1*基因. miR-21表达上调可调控*TMP1*、*PTEN*和*PECK*等基因, 促进肿瘤细胞生长. miR-199a表达下调可抑制Smad4, 进而下调转化生长因子-β1介导的细胞周期阻滞和促凋亡效应, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤细胞增殖[31].

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃癌的一个危险因素. 研究[32]发现*H. pylori*感染后的胃组织中miR-21、miR-194、miR-155、miR-196表达上调, 而Let-7表达下调, 进而增加Ras的表达, 这些都参与胃癌的发生. 例如, miR-7的表达与炎症反应的程度呈负相关, 说明miR-7参与了炎症与癌症的发生. 在胃癌中, 通过激活巨噬细胞产生巨噬细胞源性因子, 造成miR-7的表达下降, 从而使miR-7失去抑癌作用[33]. 这样, 胃炎患者根除幽门螺杆菌前后对胃组织胃癌相关miRNA的监测, 对预测胃癌的发生有重要意义. 另外, 胃液中检测胃癌相关miRNA对胃癌的预测在研究中, 若成功应用于临床, 对于有癌前病变患者及胃癌术后患者监测胃癌的发生与复发意义重大.

lncRNA在胃癌发生发展机制中扮演了重要的角色. 研究[30,34]表明胃癌组织中发现88种lncRNA表达异常, 其中71种上调, 17种下调, 其中, H19、HOTAIR及CCAT1等lncRNA均在胃癌发生发展中起着重要作用. *H19*基因是最早发现的基因之一, 胃癌患者血浆中*H19*基因水平升高, 行胃癌根治术后患者血浆中*H19*基因水平降低, 提示*H19*基因对与胃癌的发生密切相关[35]. 胃癌组织中的lncRNA BC032469可以下调miR-1027-5p介导的hTERT, 影响肿瘤细胞凋亡. 在胃癌组织中的lncRNA FER1L4可下调miR-106a-5p介导的PTEN, 从而下调细胞转移及增殖[36]. 目前lncRNA在胃癌的发生、发展、侵袭、转移及预后均有异常表达, 但致病机制尚不清楚. 相信随着对lncRNA研究的深入, 会使lncRNA成为治疗胃癌新的生物靶点.

目前关于circRNA在胃癌中的研究较少. 研究提示hsa-cicr-002059的, 其在胃癌标本中的表达增高, 提示胃癌发生、发展与hs-cicr-002059密切相关[37]. 患者血浆中他的水平在术前术后存在差异, 其低水平与胃癌远处转移、TNM分期、性别、年龄明显相关[38,39]. 不断的研究将可能使他成为诊断胃癌的一种新型分子标志.

3 大肠癌

研究[40]发现IGF1R、ROCK2和RAP1B通过ceRNA与miRNA-139-5q结合发挥蛋白编码非依赖性致癌作用, 调节结直肠癌细胞的增殖与生长能力. 抑制转录因子Yin Yang1可以通过下调p53和Wnt通路, 降低结肠细胞活力和成瘤能力, 并且介导细胞G_0/G_1期的停滞及增加细胞早期凋亡. 另外miR-7通过抑制修复基因*XRCC2*, 降低结肠癌癌细胞的生长速录, 提高细胞凋亡率[41].

研究[42]表明PTEN表达与他的假基因*PTENP1*拷贝数有直接关系, PTENP1的转录活性可通过ceRNA功能调节PTEN的表达从而发挥抑癌基因的功能, 与结直肠癌的发生密切相关. 野生型细胞HCT116表达的结肠癌细胞中KRAS和PTEN及ZEB2和PTEN之间可通过ceRNA分子机制彼此相互作用产生相应生物学功能[43,44]. HCT116 中通过小干扰RNA下调SERINC1、VAPA或CNOT6L后能引起PTEN蛋白表达的显著降低; 在HTC116细胞中消除

ceRNA时同样能诱导PTEN的极度下降[45]. 所以, 可以研究小干扰RNA在HTC116中下调PTEN蛋白表达, 从而影响结直肠癌的发生.

4 肝癌

在肝癌细胞中发现linc-MD1下调miR-133的分子的表达水平, 进而调节MAML1的表达[46]. 研究显示蛋白聚糖的3'UTR ceRNA可靶向结合miR-133a、miR-199a、miR-144及miR-431, 并能与纤维连接蛋白和CD34发生交互作用, 增加纤维连接蛋白、CD34和蛋白聚糖的表达, 导致miRNA的功能变化, 最终引起肝癌的发生、发展. miR-7通过抑制磷脂酰肌醇肌酶催化亚单位D抑制肝癌的生长、侵袭和远处转移[47].

慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的一个公认的风险因素. 烟草摄入可导致基因组稳定, 并增加丙肝病毒复制, 且是通过上调DDX3的表达并与miR-122竞争性结合, 从而加速肝miR-122的直接靶基因转录. 所以, 慢性HCV患者应戒烟, 降低肝癌发生率. 另外, 通过基因沉默或上调miR-122可干扰丙肝复制[48], 为治疗丙肝相关肝癌的药物研究提供了理论基础.

致癌基因*HULC*是原发性HCC中表达最多的分子, 是含有2个外显子的近500 nt组成的lncRNA, 作为一种ceRNA竞争性结合miR-372并降低靶基因*PRKACB*的活性, 继而诱导CREB的磷酸化, 实现特定功能. 肝癌细胞中lncRNA HULC可以下调miR-372分子的表达水平. HULC通过与miR-372相互作用激活CREB并增强自身活性, 最终形成一个自我放大调节回路.

目前对于竞争性内源性RNA与食管癌、胰腺癌关系的研究还微不足道[49], 无法在此阐述.

竞争性内源性RNA调控机制的异常可导致消化系恶性肿瘤的发生, 目前以ceRNA方式检测转录子上的MRE并识别相关miRNA的新技术已成为现实, 竞争性内源性RNA的研究扩展了对复杂的miRNA调控网络的进一步认识, 并为基于miRNA的肿瘤诊断和治疗带来新的策略.

志谢: 感谢杨云生专家工作站的老师们从课题设计、研究技术等方面对我们科研发展的支持和帮助, 使得我们有能力能深入对消化系肿瘤分子学及基因学进行研究. 在此, 谨向杨云生专家工作站各位老师们致以衷心的感谢和崇高的敬意!

5 参考文献

1 Sarver AL, Subramanian S. Competing endogenous RNA database. *Bioinformation* 2012; 8: 731-733 [PMID: 23055620 DOI: 10.6026/97320630008731]
2 Cesana M, Daley GQ. Deciphering the rules of ceRNA networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 7112-7113 [PMID: 23620514 DOI: 10.1073/pnas.1305322110]
3 Su X, Xing J, Wang Z, Chen L, Cui M, Jiang B. microRNAs and ceRNAs: RNA networks in pathogenesis of cancer. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 235-239 [PMID: 23592905 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.03.08]
4 de Giorgio A, Krell J, Harding V, Stebbing J, Castellano L. Emerging roles of competing endogenous RNAs in cancer: insights from the regulation of PTEN. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 3976-3982 [PMID: 23918803 DOI: 10.1128/MCB.00683-13]
5 Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell* 2011; 146: 353-358 [PMID: 21802130 DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.014]
6 汤锋, 刘昆梅, 李润乐, 奚涛. 竞争内源性RNA (ceRNAs)研究进展-RNA对话的新机制. 中国药科大学学报 2012; 43: 481-485
7 夏天, 肖丙秀, 郭俊明. 竞争性内源RNA: 一种全新的基因表达调控模式. 中国生物化学和分子生物学报 2012; 28: 1075-1081
8 魏炎, 李锴男, 李梦岩, 毕经旺. 竞争性内源RNA在不同类型肿瘤中的作用. 生物技术通讯 2015; 26: 862-866
9 徐娜, 原红霞, 林娟, 孙巧玲. MiRNA在肿瘤发生发展机制中的研究进展. 中国医药指南 2012; 10: 81-82
10 Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature* 2014; 505: 344-352 [PMID: 24429633 DOI: 10.1038/nature12986]
11 Fang L, Du WW, Yang X, Chen K, Ghanekar A, Levy G, Yang W, Yee AJ, Lu WY, Xuan JW, Gao Z, Xie F, He C, Deng Z, Yang BB. Versican 3′-untranslated region (3′-UTR) functions as a ceRNA in inducing the development of hepatocellular carcinoma by regulating miRNA activity. *FASEB J* 2013; 27: 907-919 [PMID: 23180826 DOI: 10.1096/fj.12-220905]
12 Lee S, Vasudevan S. Post-transcriptional stimulation of gene expression by microRNAs. *Adv Exp Med Biol* 2013; 768: 97-126 [PMID: 23224967 DOI: 10.1007/978-1-4614-5107-5_7]
13 Ma G, Tang M, Wu Y, Xu X, Pan F, Xu R. LncRNAs and miRNAs: potential biomarkers and therapeutic targets for prostate cancer. *Am J Transl Res* 2016; 8: 5141-5150 [PMID: 28077991]
14 Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, Villadsen SB, Statham AL, Clark SJ, Kjems J. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *EMBO J* 2011; 30: 4414-4422 [PMID: 21964070 DOI: 10.1038/emboj.2011.359]

■应用要点

miRNA替代疗法已经成为肿瘤诊治研究的热点, 在动物实验中体内应用miRNA的方法已经得到有益的尝试, 而且有部分miRNA研究进入了临床试验阶段, 调控miRNA表达及活性的药物也得以发展. 总而言之, ceRNA在消化系肿瘤的诊治及判断预后等方面都有显著优势, 具有广阔的临床应用前景.

名词解释

竞争性内源RNA(ceRNA): 又称miRNA“海绵”, 这类内源性RNA具有某些miRNA结合位点, 他们可以通过这些miRNA结合位点竞争性结合相同的miRNA, 从而降低miRNA对靶基因的mRNA的抑制作用, 增加了靶基因的表达水平.

15 Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, Tramontano A, Bozzoni I. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell* 2011; 147: 358-369 [PMID: 22000014 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.028]

16 Pilyugin M, Irminger-Finger I. Long non-coding RNA and microRNAs might act in regulating the expression of BARD1 mRNAs. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 54: 356-367 [PMID: 25008968 DOI: 10.1016/j.biocel.2014.06.018]

17 Poliseno L, Salmena L, Zhang J, Carver B, Haveman WJ, Pandolfi PP. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature* 2010; 465: 1033-1038 [PMID: 20577206 DOI: 10.1038/nature09144]

18 Ledford H. Circular RNAs throw genetics for a loop. *Nature* 2013; 494: 415 [PMID: 23446397 DOI: 10.1038/494415a]

19 Qu S, Yang X, Li X, Wang J, Gao Y, Shang R, Sun W, Dou K, Li H. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs. *Cancer Lett* 2015; 365: 141-148 [PMID: 26052092 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.003]

20 陈学英, 许萍萍, 代娟娟, 田玲. 环形RNA研究进展. 生命科学 2015; 27: 1125-1132

21 俞秋嫣, 王力, 杨忠现, 黄远威, 罗金丰, 张燕婷, 李克. 基因表达调控分子circRNAs的研究进展. 综述 2016; 28: 407-410

22 Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, Sukhbaatar N, Aust S, Bachleitner-Hofmann T, Mesteri I, Grunt TW, Zeillinger R, Pils D. Correlation of circular RNA abundance with proliferation--exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues. *Sci Rep* 2015; 5: 8057 [PMID: 25624062 DOI: 10.1038/srep08057]

23 Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, Maier L, Mackowiak SD, Gregersen LH, Munschauer M, Loewer A, Ziebold U, Landthaler M, Kocks C, le Noble F, Rajewsky N. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013; 495: 333-338 [PMID: 23446348 DOI: 10.1038/nature11928]

24 Hentze MW, Preiss T. Circular RNAs: splicing's enigma variations. *EMBO J* 2013; 32: 923-925 [PMID: 23463100 DOI: 10.1038/emboj.2013.53]

25 Salzman J, Gawad C, Wang PL, Lacayo N, Brown PO. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS One* 2012; 7: e30733 [PMID: 22319583 DOI: 10.1371/journal.pone.0030733]

26 Tay FC, Lim JK, Zhu H, Hin LC, Wang S. Using artificial microRNA sponges to achieve microRNA loss-of-function in cancer cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 81: 117-127 [PMID: 24859534 DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.010]

27 Ishihara R. Infrared endoscopy in the diagnosis and treatment of early gastric cancer. *Endoscopy* 2010; 42: 672-676 [PMID: 20486079 DOI: 10.1055/s-0029-1244205]

28 Tanizawa Y, Terashima M. Lymph node dissection in the resection of gastric cancer: review of existing evidence. *Gastric Cancer* 2010; 13: 137-148 [PMID: 20820982 DOI: 10.1007/s10120-010-0560-5]

29 徐芳, 龚文倩, 李婷园, 张烁. 竞争内源性RNA在胃癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1676-1681

30 Liu XH, Sun M, Nie FQ, Ge YB, Zhang EB, Yin DD, Kong R, Xia R, Lu KH, Li JH, De W, Wang KM, Wang ZX. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 92 [PMID: 24775712 DOI: 10.1186/1476-4598-13-92]

31 Xia T, Liao Q, Jiang X, Shao Y, Xiao B, Xi Y, Guo J. Long noncoding RNA associated-competing endogenous RNAs in gastric cancer. *Sci Rep* 2014; 4: 6088 [PMID: 25124853 DOI: 10.1038/srep06088]

32 Peng L, Yuan XQ, Li GC. The emerging landscape of circular RNA ciRS-7 in cancer (Review). *Oncol Rep* 2015; 33: 2669-2674 [PMID: 25873049 DOI: 10.3892/or.2015.3904]

33 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]

34 Song H, Sun W, Ye G, Ding X, Liu Z, Zhang S, Xia T, Xiao B, Xi Y, Guo J. Long non-coding RNA expression profile in human gastric cancer and its clinical significances. *J Transl Med* 2013; 11: 225 [PMID: 24063685 DOI: 10.1186/1479-5876-11-225]

35 Mei D, Song H, Wang K, Lou Y, Sun W, Liu Z, Ding X, Guo J. Up-regulation of SUMO1 pseudogene 3 (SUMO1P3) in gastric cancer and its clinical association. *Med Oncol* 2013; 30: 709 [PMID: 23996296 DOI: 10.1007/s12032-013-0709-2]

36 Sun W, Wu Y, Yu X, Liu Y, Song H, Xia T, Xiao B, Guo J. Decreased expression of long noncoding RNA AC096655.1-002 in gastric cancer and its clinical significance. *Tumour Biol* 2013; 34: 2697-2701 [PMID: 23645148 DOI: 10.1007/s13277-013-0821-0]

37 Li P, Chen S, Chen H, Mo X, Li T, Shao Y, Xiao B, Guo J. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 132-136 [PMID: 25689795 DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.018]

38 Baccelli I, Trumpp A. The evolving concept of cancer and metastasis stem cells. *J Cell Biol* 2012; 198: 281-293 [PMID: 22869594 DOI: 10.1083/jcb.201202014]

39 Kong D, Piao YS, Yamashita S, Oshima H, Oguma K, Fushida S, Fujimura T, Minamoto T, Seno H, Yamada Y, Satou K, Ushijima T, Ishikawa TO, Oshima M. Inflammation-induced repression of tumor suppressor miR-7 in gastric tumor cells. *Oncogene* 2012; 31: 3949-3960 [PMID: 22139078 DOI: 10.1038/onc.2011.558]

40 Tay Y, Kats L, Salmena L, Weiss D, Tan SM, Ala U, Karreth F, Poliseno L, Provero P, Di Cunto F, Lieberman J, Rigoutsos I, Pandolfi PP. Coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs. *Cell* 2011; 147: 344-357 [PMID: 22000013 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.029]

41 Shen K, Mao R, Ma L, Li Y, Qiu Y, Cui D,

Le V, Yin P, Ni L, Liu J. Post-transcriptional regulation of the tumor suppressor miR-139-5p and a network of miR-139-5p-mediated mRNA interactions in colorectal cancer. *FEBS J* 2014; 281: 3609-3624 [PMID: 24942287 DOI: 10.1111/febs.12880]
42 Xu K, Chen Z, Qin C, Song X. miR-7 inhibits colorectal cancer cell proliferation and induces apoptosis by targeting XRCC2. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 325-332 [PMID: 24570594 DOI: 10.2147/OTT.S59364]
43 Zhang N, Li X, Wu CW, Dong Y, Cai M, Mok MT, Wang H, Chen J, Ng SS, Chen M, Sung JJ, Yu J. microRNA-7 is a novel inhibitor of YY1 contributing to colorectal tumorigenesis. *Oncogene* 2013; 32: 5078-5088 [PMID: 23208495 DOI: 10.1038/onc.2012.526]
44 Wu CW, Ng SS, Dong YJ, Ng SC, Leung WW, Lee CW, Wong YN, Chan FK, Yu J, Sung JJ. Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. *Gut* 2012; 61: 739-745 [PMID: 21930727 DOI: 10.1136/gut.2011.239236]
45 Gao XH, Fu CG, Lao XY, Tan ZJ. [Competing endogenous RNA regulation mechanism and its role in the development and progression of colorectal cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2012; 15: 1318-1321 [PMID: 23596669]
46 Meza-Sosa KF, Pérez-García EI, Camacho-Concha N, López-Gutiérrez O, Pedraza-Alva G, Pérez-Martínez L. MiR-7 promotes epithelial cell transformation by targeting the tumor suppressor KLF4. *PLoS One* 2014; 9: e103987 [PMID: 25181544 DOI: 10.1371/journal.pone.0103987]
47 Fang Y, Xue JL, Shen Q, Chen J, Tian L. MicroRNA-7 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 55: 1852-1862 [PMID: 22234835 DOI: 10.1002/hep.25576]
48 Zhao L, Li F, Taylor EW. Can tobacco use promote HCV-induced miR-122 hijacking and hepatocarcinogenesis? *Med Hypotheses* 2013; 80: 131-133 [PMID: 23218444 DOI: 10.1016/j.mehy.2012.11.009]
49 Wang Y, Liu J, Liu C, Naji A, Stoffers DA. MicroRNA-7 regulates the mTOR pathway and proliferation in adult pancreatic β-cells. *Diabetes* 2013; 62: 887-895 [PMID: 23223022 DOI: 10.2337/db12-0451]

同行评价
本文内容较新颖, 扣题较紧密, 结构合理.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 602-609

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.602

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

文献综述 REVIEW

C型趋化因子XCL1研究进展

余 磊, 杨贵波

余磊, 杨贵波, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心 北京市 102206

余磊, 在读博士, 主要从事黏膜免疫研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81571607; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7162136.

作者贡献分布: 本文由余磊完成; 杨贵波负责审校.

通讯作者: 杨贵波, 教授, 102206, 北京市昌平区昌百路155号, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. guiboyang@chinaaids.cn
电话: 010-58900976

收稿日期: 2016-11-18
修回日期: 2017-01-10
接受日期: 2017-01-13
在线出版日期: 2017-03-08

背景资料
尽管XCL1发现已有30年, 但对其蛋白结构与功能的认识仍在不断补充和完善. 而且近年来发现XCL1特异性受体XCR1选择性表达在具有抗原递呈能力的$CD8^+$DCs上, 使得XCL1在黏膜免疫和靶向疫苗研制等应用方面的研究备受关注.

同行评议者
陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学•中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

Progress in research on C-chemokine XCL1

Lei Yu, Gui-Bo Yang

Lei Yu, Gui-Bo Yang, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81571607; Natural Science Foundation of Beijing, No. 7162136.

Correspondence to: Gui-Bo Yang, Professor, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, 155 Changbai Road, Changping District, Beijing 102206, China. guiboyang@chinaaids.cn

Received: 2016-11-18
Revised: 2017-01-10
Accepted: 2017-01-13
Published online: 2017-03-08

Abstract

XCL1, also known as lymphotactin, is the only known member of the C-type-chemokine family, which is produced mainly by $CD8^+$ T cells and natural killer cells. XCL1 has a unique amino acid sequence feature and two interchangeable conformations, which makes XCL1 different from other chemokines in structure and function. The XCL1-specific receptor, XCR1, is a member of the G-protein-coupled receptor family and plays an important role in the negative selection of T cells in the thymus and in the initiation of cross-antigen presentation and mediation of cytotoxic immune responses. XCL1 can regulate the balance of the immune system and maintain intestinal immune homeostasis, and it is involved in a variety of diseases such as autoimmune diseases, nephritis, tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. In recent years, the selective expression of XCR1 on $CD8^+$ DCs with strong cross antigen-presention ability has been proved, which has led to studies using XCL1 for mucosal immunization, antitumor immunotherapy and targeted vaccine development.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: XCL1; $CD8^+$ DCs; CTL response; Mucosal adjuvant; Vaccine development

Yu L, Yang GB. Progress in research on C-chemokine XCL1. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 602-609 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/602.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.602

摘要

C型趋化因子家族唯一成员XCL1, 又称淋巴

趋化因子, 主要由$CD8^+$ T细胞和自然杀伤细胞产生. XCL1具有独特的序列特征以及两种可相互转换的蛋白空间构象, 使得XCL1有别于其他趋化因子并发挥独特的功能. XCL1特异性受体XCR1是G蛋白偶联受体家族成员, 二者相互作用不仅在胸腺的阴性选择和建立自身免疫耐受中发挥重要作用, 而且能启动交叉抗原递呈并介导细胞毒性免疫反应. XCL1不仅能调节免疫系统平衡, 维持肠道免疫稳态, 而且与多种疾病相关, 如自身免疫病、肾炎、结核和人类免疫缺陷病毒感染等. 近年来证实XCR1选择性地表达在具有抗原递呈能力的$CD8^+$DCs细胞上, 引发许多XCL1相关应用研究并取得很好的效果, 使得XCL1在黏膜免疫, 抗肿瘤免疫治疗和靶向疫苗研制方面具有广阔的应用前景.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: XCL1; $CD8^+$DCs; CTL反应; 黏膜免疫佐剂; 疫苗研制

核心提要: XCL1是C型趋化因子家族唯一成员, 具有独特的蛋白结构, 并且在多种疾病中表达异常. 其特异性受体XCR1选择性表达在有很强抗原递呈能力的$CD8^+$DCs上. 二者相互作用不仅能启动交叉抗原递呈并介导细胞毒性免疫反应, 而且在胸腺的阴性选择和建立自身免疫耐受中发挥作用.

余磊, 杨贵波. C型趋化因子XCL1研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 602-609 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/602.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.602

0 引言

趋化因子是一类分子量约7-15 kDa的可溶性小分子蛋白, 至今已发现有近50种, 属细胞因子中最大的家族. 根据其N端保守的半胱氨酸位置和数量, 趋化因子可分为四类: CXC、CC、C和CX3C[1]. 趋化因子受体是G蛋白偶联受体家族成员, 并且依据对应的趋化因子的类别同样分为四类. 当趋化因子与相应受体结合时, 引起受体构象改变并触发胞内信号, 直接诱导相应的细胞迁移和其他细胞事件. 在免疫系统中, 趋化因子广泛参与白细胞迁移、淋巴器官发育、感染和炎症性疾病部位血细胞的招募和活化[2,3].

C型趋化因子家族唯一成员XCL1(C-type chemokine 1)也被称为淋巴趋化因子(lymphotactin, Lptn), 是1994年从激活的小鼠前T细胞cDNA文库中鉴定出的一类新的趋化因子. 而后也发现了人的同源分子: 单半胱氨酸基序-1[4]. 相比其他趋化因子, XCL1具有其独特的结构: (1) XCL1缺少第1和3位的半胱氨酸残基, 只有一个保守的二硫键; (2)XCL1中存在一个长22个aa的C末端延伸序列[5,6].

XCL1由多种免疫细胞分泌, 包括$CD8^+$ T细胞、$CD4^+$ T细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞、γδT细胞和胸腺上皮细胞(medullary thymic epithelial cells, mTECs). 在外周淋巴组织中, XCL1主要趋化表达XCR1受体的$CD8^+$DCs, 随后$CD8^+$DCs以主要组织相容性复合体MHC-I类分子向$CD8^+$ T细胞交叉递呈抗原, 促进$CD8^+$ T淋巴细胞分化成具有细胞毒性作用的效应T细胞[7]. 在胸腺中, mTECs分泌的XCL1趋化胸腺树突状细胞(thymic dendritic cells, tDCs)向胸腺髓质区聚集, tDCs与mTECs的相互作用对调节性T细胞发育、建立自身免疫耐受起非常重要的作用[8].

近年来, 越来越多的研究将XCL1作为免疫佐剂和靶向疫苗研制新策略, 获得了很好的抗病毒感染和抗肿瘤免疫效果, 具有潜在的临床应用价值. 以下就XCL1的分子特征、表达与调节、受体与功能以及XCL1与相关疾病关系作一综述.

1 XCL1分子结构特征

1.1 XCL1基因结构 人编码C型趋化因子XCL1的基因在1号染色体上, 由3个外显子和2个内含子组成, 其中第1个外显子编码信号肽, 第3个外显子编码产物与CC趋化因子高度同源. 在转录起始位点上游-108至-83存在一个E1启动子序列, 而在启动子和转录起始位点中间分布着多个转录因子结合位点, 包括NF-κB/c-REL、TCF2/ETS-1/PEA3和TATA盒[9-12]. 小鼠*XCL1*基因也位于1号染色体上, 而且与*FasL*、*At3*、*Sele*和*Otf1*等基因连锁[4]. 虽然小鼠XCL1转录起始位点上游也同样存在与人相似的转录因子结合位点, 但就各转录因子结合位点的间隔来看, 小鼠XCL1的调控区与IL-8更为相似. 另外的一个不同点是, 人的3'非编码区

研发前沿
探索XCL1的蛋白结构与功能关系以及利用XCL1开展多种抗病毒, 抗肿瘤疫苗研制.

创新盘点
本文结合XCL1和其特异性受体XCR1的分子特征, 详细阐述二者相互作用产生的生物学功能. 分析XCL1与多种疾病关系的同时对近年来才兴起的相关应用研究进行总结.

有2个或更多的多腺苷酸化信号序列, 而在小鼠只有1个多腺苷酸化信号序列[13].

1.2 XCL1蛋白结构 小鼠XCL1 mRNA长0.9 kb, 编码长114个氨基酸大小的前体. 经过信号肽切除后为93个aa, 分子量仅为10 kDa. 而人存在两种只有两个氨基酸差异的同源异构体: XCL1和XCL2(或称为SYC1和SCYC2)[14]. 与其他趋化因子家族相比, XCL1具有两个显著的结构特征: (1)缺乏第1、3个保守的半胱氨酸残基, 只能在第2、4个半胱氨酸残基之间形成1个二硫键; (2)具有比其他趋化因子长20-30个aa的C端黏蛋白样结构域[15].

随着XCL1的单体结构首次被解析, 大量的结构和功能研究进一步显示出XCL1与其他趋化因子更为独特的一面. 在体内, 通常情况下XCL1存在两种构象: 一种是由3个β折叠和C端α螺旋组成的保守趋化因子单体结构, 另一种是由4个反向β折叠组成的非趋化因子样折叠的二聚体结构. 两种结构高度依赖温度和盐离子浓度而发生相互转换, 在10 ℃ 200 mmol/L NaCl的情况下呈现保守的单体结构(Ltn10), 而在40 ℃无盐的情况下呈现非趋化因子样折叠(Ltn40)[16]. Ltn10单体结构结合并活化XCL1受体XCR1而发挥趋化相关功能. 而二聚体结构Ltn40能结合HIV-1 gp120并抑制HIV-1进入细胞. 而为了更好地研究XCL1不同构象相对应的功能, 已成功构建能稳定维持二聚体构象的W55D和CC5(A36C和A49C)突变体, 能维持单体结构的CC3(V21C和V59C)突变体以及缺失二硫键的C11/48A突变体[17].

2 XCL1的表达与调节

2.1 XCL1的表达 XCL1在小鼠的脾和胸腺中有少量表达, 而在心、脑、肺、肝、肾、睾丸和骨骼肌中不表达. 而人XCL1在组织中表达更为广泛: 胸腺、脾、外周血淋巴细胞和小肠中有表达, 而在肺、结肠、口腔和睾丸中低表达[4]. 在免疫细胞中, XCL1主要由活化的$CD8^+$ T细胞和NK细胞分泌, 而在胸腺和血中$CD4^-CD8^-TCR\alpha\beta^+$ T细胞、肠道上皮内$TCR\gamma\delta^+$ T细胞、分化为Th1的$CD4^+$ T细胞和胸腺基质上皮细胞mTECs也同样表达XCL1[18].

2.2 XCL1的调节 XCL1在正常情况下仅以低水平表达, 而当T细胞受到钙离子载体A23187, PMA和PHA等激活后表达量上升. IL-4和TGF-β能上调肥大细胞中FcεRI诱导的XCL1 mRNA和蛋白的表达水平, 而高浓度的IL-4(100-1000 U/mL)反而产生抑制作用[19]. IL-2、IL-12都能刺激NK细胞XCL1的表达, Lptn/XCL1表达量会呈现IL-2剂量依赖性的上调, 而XCL2则一直处于高表达. 对人$CD4^+$ T淋巴细胞进行CD3/TCR刺激可引起XCL1的mRNA和蛋白表达水平上升, 而CD28共刺激能对此过程产生抑制作用, 且这种抑制作用不依赖于CTLA-4途径[20]. 另外, 免疫抑制药物FK506, 环孢菌素和抗过敏药物地塞米松等也可能抑制体内XCL1的表达[21].

3 XCL1的受体XCR1

3.1 XCR1的分子特征 XCR1是XCL1的唯一受体, 属于G蛋白偶联受体家族, 因此也被称为GPR5. XCR1具备典型的趋化因子受体结构, 存在7个跨膜区和一个酸性N端. 而在众多趋化因子受体家族中, XCR1与CC趋化因子受体相似性较高, 不仅体现在*XCR1*基因定位与CC趋化因子受体基因簇相邻, 而且二者存在同样的外显子结构. 已经克隆出的人和小鼠XCR1编码区相似性为74%, 分别编码含有333个和322个氨基酸的受体蛋白. 人XCR1分子在胞外区含有N-连接糖基化位点, 而小鼠并不存在. 尽管如此, 不论是小鼠还是人的XCR1分子在第2个胞内区都存在保守的G蛋白锚定基序HRYLSVV, 这与其他趋化因子有所不同(DRYLAIV)[22,23].

3.2 XCR1组织分布 早期研究通过检测mRNA发现XCR1在多种组织和细胞中表达. 在人胎盘组织中高表达, 在胸腺和脾脏低表达, 另外淋巴结活化的$CD3^+$ T细胞、$CD8^+$ T细胞、 失能$CD4^+$ T细胞和嗜中性粒细胞也能表达. 在小鼠脾、肺、$CD8^+$ T细胞、$NK1.1^+$细胞、B细胞、$CD4^+$ T细胞、嗜中性粒细胞中检测到XCR1 mRNA[18]. 但是, 直到2009年才通过跨外显子引物检测XCR1 mRNA和细胞分选后功能性实验, 证明小鼠XCR1分子选择性表达在$CD8^+$DCs细胞上[24]. 而后相继发现人、绵羊和恒河猴XCR1分子也选择性地表达在与小鼠$CD8^+$DCs同源的DC细胞亚群上, 即人$CD11^+CD141^+$DCs、绵羊$CD26^+$DCs和恒河猴$XCR1^+BDCA3^+$DCs[25-27]. 值得一提的是, 近期研究发现在口腔癌上皮细胞、乳腺癌细胞和肺癌细胞系也有XCR1分子的表达, 并对肿瘤细胞的增殖和迁移过程发挥作用[28,29].

4 XCL1的生理功能

4.1 维持肠道免疫稳态 肠道黏膜组织中广泛分布的上皮内淋巴细胞(intestinal epithelial lymphocytes, IELs)是XCL1的主要来源, 特别是肠道上皮内活化的γδT细胞表达的XCL1 mRNA水平明显高于脾脏中活化的γδT细胞[30]. 在肠道组织中XCR1$^+$DC位于小肠固有层, 派伊尔氏结(Peyer's patches)的T细胞区以及肠系膜淋巴结的T细胞区和引流窦. 近期研究[31]证明XCR1$^+$DC与肠道内具有抗原递呈功能的CD103$^+$CD11b-DC基本重叠; 因此, XCR1$^+$DC是肠道免疫系统中交叉递呈DC的特异性标记分子, 参与肠道内抗原交叉递呈. 在Ohta等[32]构建的缺失XCL1或XCR1小鼠模型中, 肠道上皮内和固有层中T细胞数量均明显减少的同时, T细胞呈现非典型的表型并更易发生凋亡. 另外, 肠道免疫相关基因*CCR7*、*CD40*、*IL-12b*、*CCL22*和*IL-6*的表达发生明显变化. 而用DSS诱导肠炎时, 相比正常小鼠, 缺失XCR1小鼠出现更为明显的体质量下降, 肠炎疾病指数升高和结肠长度变短. 因此, XCL1-XCR1在调节肠道T细胞和DCs组成、参与肠道内抗原递呈和维持肠道免疫稳态中起重要作用.

4.2 阴性选择 在胸腺中, XCL1由mTECs分泌, 而其作用受体XCR1表达在tDC细胞上. tDC主要分布在胸腺髓质区, 对递呈自身抗原, 建立自身免疫耐受具有重要作用. mTEC通过AIRE依赖方式表达XCL1招募表达XCR1的tDC至髓质区, 而tDC交叉递呈mTEC衍生的循环和组织自身抗原. 在AIRE缺陷小鼠中, TECs分泌的XCL1大幅减少, tDC在髓质中的分布被打乱, 进而影响胸腺调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的产生. 而在XCL1缺失小鼠中, tDC不能在胸腺中富集, 天然Treg能有效触发但不能调控自身免疫性泪腺炎[8]. 因此, 髓质区tDC和mTEC的相互作用在清除自身反应性胸腺细胞和天然Treg生成中发挥重要作用.

4.3 CTL反应 XCL1主要由CD8$^+$ T细胞和NK细胞分泌, 而其受体XCR1选择性地表达在具有抗原递呈功能的CD8$^+$DCs细胞上. 小鼠CD8$^+$ T细胞趋化CD8$^+$DCs并在递呈抗原后的8-36 h产生大量的XCL1, 而上调表达的XCL1进一步促进CD8$^+$ T细胞向杀伤性T细胞的分化以及IFN-γ的分泌[24]. 人XCR1$^+$(BDCA3$^+$)DCs与小鼠CD8$^+$DCs细胞同源, 也能向CD8$^+$ T细胞交叉递呈抗原并产生同样的效应[33]. 而对XCR1缺失小鼠进行李斯特菌野生型菌株感染时发现, XCR1缺失小鼠(XCR1$^{-/-}$)在早期感染时的细菌载量呈指数型增加. 用Lm-OVA融合菌株感染发现, 相比正常小鼠XCR1$^{-/-}$, Lm感染小鼠CD8$^+$ T细胞匮乏. 因此, XCL1-XCR1在CD8$^+$ T细胞介导的杀伤性免疫应答过程中起重要作用[26].

■应用要点

XCL1可作为天然的黏膜免疫佐剂, 增强黏膜免疫效果, 同时为抗肿瘤免疫治疗和设计靶向DC疫苗提供新的策略.

5 XCL1与相关疾病

5.1 自身免疫病 XCL1在多种自身免疫疾病中表达异常, 包括风湿性关节炎(rheumatic arthritis, RA)、系统性硬化症和过敏性哮喘等. 在RA滑液中检测到XCL1的表达, 而XCR1在滑膜组织浸润的单核细胞和滑膜细胞中高表达. 预示着XCR1阳性的单核细胞和滑膜细胞很可能作为XCL1的靶细胞在RA中发挥作用[34]. 而在系统性硬化患者血液中, XCL1表达水平同样明显升高, 而且与肺脏严重程度和IgG水平相关[35]. 另外, 在过敏性哮喘患者中, XCL1表达下降与Treg调节功能相关, XCL1能特异性地增强Treg对自体反应性T细胞增殖的抑制作用和细胞毒性作用[36].

5.2 肾炎 在注射抗肾小球基底膜抗体引发的新月形肾小球肾炎模型中, CD8$^+$ T细胞是其主要的浸润细胞. 而在抗体注射0.5 h后, CD8$^+$ T细胞浸润前, XCL1 mRNA明显增加, 并在3 d后达到峰值. 在嘌呤霉素氨基核苷酸肾病模型中, 单核/巨噬细胞, CD4$^+$ T细胞和CD8$^+$ T细胞显著增加, 与此同时, XCL1 mRNA呈一过性表达, 在第5天时升高, 7 d时恢复正常水平. 而其他趋化因子MIP-1和RANTES等与XCL1 mRNA的表达峰值呈序贯性. 在肾病临床样本中, IgA肾病患者皮质XCL1显著升高, 而伴随着新月体形成的IgA肾病患者中*XCL1* mRNA明显高于那些没有新月体形成的患者[37,38].

5.3 结核 慢性结核杆菌感染小鼠后, 肺内活化CD8$^+$ T细胞产生的XCL1能抑制CD4$^+$ T产生IFN-γ并参与结核肉芽肿的形成. 而向肺内注入靶向XCL1 siRNA治疗后, XCL1的mRNA和蛋白表达水平均显著下降, 与此同时还伴随着T淋巴细胞数量减少, IFN-γ反应减弱, 肉芽肿分布打乱, 以及相比对照组具有更高程度的纤维化. 这些结果预示着XCL1尽管不能明显改变和控制结核感染, 但却能明显改变IFN-γ的分泌和局部病理[39,40].

名词解释
趋化作用: 是指白细胞沿着浓度梯度向着趋化因子作定向迁移; 细胞毒性T淋巴细胞(CTL): 是特异性细胞免疫中重要的效应细胞之一, 表达CD8分子, 识别抗原受MHC-I类分子限制. CTL受到抗原刺激后, 可增殖分化为效应CTL, 后者通过分泌穿孔素, 颗粒酶和FasL/Fas途径使靶细胞溶解破坏或发生凋亡, 从而特异性杀伤相应靶细胞.

5.4 HIV HIV-1 Tat蛋白是HIV-1相关神经疾病的重要调节因子. 在Tat转基因小鼠脑组织中, XCL1 mRNA和蛋白水平均明显升高. 体外实验进一步证实Tat蛋白通过与*XCL1*基因启动子上NF-AT核心序列直接结合, 上调XCL1转录水平, 从而导致脑组织中T淋巴细胞的聚集和增殖[41]. 另外, XCL1存在两种能相互转化的构象, 其中呈现二聚体构象的Ltn40具有广谱抑制HIV-1进入靶细胞的功能, 而且与细胞所携带的HIV-1共受体无关. 其作用机制与CXCL4/PF4相似, XCL1通过直接与HIV-1 gp120蛋白相互作用, 阻断病毒吸附和进入宿主细胞[42]. 随着XCL1的结构变异体W55D和CC5(A36C和A49C)的成功突变, XCL1能够稳定呈现出Ltn40构象结构, 以及后续发现的影响XCL1与HIV-1 gp120蛋白结合的关键氨基酸位点K42和R43, 使得XCL1在抗HIV-1病毒应用方面值得期待[43,44].

6 XCL1的应用前景

6.1 黏膜免疫佐剂 黏膜组织中上皮内淋巴细胞IELs是XCL1主要来源, 不仅可以招募活化的$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞, 还可作为I型细胞因子显著促进Th1型免疫应答以及IFN^+ $CD8^+$ T细胞免疫反应, 可作为一种天然的黏膜免疫佐剂. Lillard等[45]将OVA抗原与XCL1经鼻腔共免疫小鼠后, 在血液和黏膜分泌液中检测到特异性抗OVA抗体, 而且用OVA体外刺激黏膜淋巴组织和脾脏分离的$CD4^+$ T细胞, 能引起$CD4^+$ T细胞的大量增殖和分泌IFN-γ、L-2、IL-4、IL-5、IL-6和IL-10等因子. 因此, XCL1可通过增强Th1和Th2细胞因子分泌, 连接固有免疫和获得性免疫增强黏膜和系统抗体免疫反应. Min等[46]将抗艾美尔球虫基因疫苗pcDNA3.1-E与*XCL1*基因联合免疫鸡, 结果发现, 联合免疫能够明显增强鸡抗球虫能力. Yue等[47]通过*XCL1*与*VP1*基因分别包裹在Chitosan中经滴鼻共免疫小鼠, 相比单独免疫*VP1*基因疫苗, 联合免疫能刺激血液和肠道黏膜部位产生高亲和力的中和抗体抵抗CVB3心肌炎的攻击, 同时还能增强肠系膜淋巴结特异性杀伤性T细胞反应(cytotoxic lymphocyte, CTL).

6.2 抗肿瘤免疫治疗 XCL1可促进杀伤性T细胞的浸润和活化, 发挥抗肿瘤效应. 通过基因转导方式将表达XCL1和IL-2的成纤维细胞导入到肿瘤组织中, 可显著增强骨髓肿瘤T淋巴细胞浸润, 并以$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞依赖方式抑制肿瘤生长. 而后又发现*XCL1*与*IL-2*或*IL-12*基因在治疗乳腺癌中具有协同作用[48,49]. Huang等[50]与Ju等[51]将构建的XCL1腺病毒载体导入到小鼠体内, 配合胞嘧啶脱氨酶基因治疗结肠癌, 发现联合治疗能明显抑制肿瘤生长, 甚至有一半的小鼠肿瘤消失. 而进一步的研究发现过表达XCL1使得大量的$CD4^+$ T细胞、$CD8^+$ T细胞和NK细胞浸润的同时, IL-2和IFN-γ的表达增强. 类似的结果也出现在过继性输入抗肿瘤$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞的同时, 辅以瘤内过表达XCL1能产生更好的抗肿瘤治疗效果. 由此可见, XCL1在抗肿瘤免疫治疗方面具有应用前景.

6.3 疫苗研究新策略 近年来发现XCR1是$CD8^+$DCs细胞上特异性标记分子, 利用XCL1分子携带抗原靶向至$CD8^+$DCs来提高免疫应答已成为一种疫苗研制新思路. Fossum等[52]将XCL1分子与流感病毒HA抗原以特殊形式融合构建DNA疫苗, 免疫小鼠后发现, 靶向XCR1的HA抗原不仅能诱导机体产生特异性CTL反应, 而且能诱导$CD4^+$ Th1免疫应答并选择性产生IgG2a抗体, 为机体抵御流感病毒攻击提供完全免疫保护. Alexandre等[53]利用Karma小鼠模型, 发现$XCR1^+$DCs能增强在李斯特杆菌, 水泡性口炎病毒和牛痘病毒二次感染后记忆性$CD8^+$ T细胞再激活, 因此XCL1可能在唤起$CD8^+$ T记忆性免疫应答中起一定作用.

Silk等[54]利用体外诱导多能干细胞分化成的$CD141^+XCR1^+$DCs细胞进行体外研究, 发现$XCR1^+$DCs能交叉递呈肿瘤相关抗原TAA和黑素瘤A抗原至$CD8^+$ T细胞克隆, 并刺激HLA-A*0201$^+$幼稚T细胞产生抗A抗原的特异性免疫应答. 体内实验也同样证明靶向$XCR1^+$DCs能产生较好的抗肿瘤免疫. Terhorst等[55]通过真皮内接种XCL1-OVA靶向$XCR1^+$DCs能诱导抗原特异性$CD8^+$ T细胞和$CD4^+$效应T细胞. 继续接种B16黑素瘤细胞, 发现接种XCL1-OVA小鼠能明显抑制肿瘤的生长. 因此, 将抗原与XCL1有机的偶联在一起构建递送抗原, 增强机体的抗体反应和CTL效应具有巨大的应用前景.

7 展望

近几年随着XCL1蛋白结构的解析并发现XCL1存在两种结构可相互转化, 功能各异的

构象. 而其中一种构象能直接与gp120相互作用, 从而抑制HIV-1进入宿主细胞, 使得XCL1的分子结构与功能研究进入一个崭新的阶段. 另外, 已证实XCL1的特异性受体XCR1选择性地表达在$CD8^+$DCs, 二者相互作用介导交叉递呈抗原并增强特异性的CTL反应, 使得XCL1在应用方面的研究备受关注. 因此, 全面而深入地了解XCL1的分子结构特征, 表达与调节以及与多种疾病的关系, 为更好地研究XCL1的蛋白结构与功能提供基础, 同时也为更好地利用XCL1设计靶向疫苗和抗肿瘤免疫治疗提供新的策略.

8 参考文献

1 Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000; 12: 121-127 [PMID: 10714678 DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80165-X]
2 Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1997; 90: 909-928 [PMID: 9242519]
3 Ono SJ, Nakamura T, Miyazaki D, Ohbayashi M, Dawson M, Toda M. Chemokines: roles in leukocyte development, trafficking, and effector function. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1185-1199; quiz 1200 [PMID: 12789214 DOI: 10.1067/mai.2003.1594]
4 Kelner GS, Kennedy J, Bacon KB, Kleyensteuber S, Largaespada DA, Jenkins NA, Copeland NG, Bazan JF, Moore KW, Schall TJ. Lymphotactin: a cytokine that represents a new class of chemokine. *Science* 1994; 266: 1395-1399 [PMID: 7973732 DOI: 10.1126/science.7973732]
5 Hedrick JA, Zlotnik A. Lymphotactin: a new class of chemokine. *Methods Enzymol* 1997; 287: 206-215 [PMID: 9330324 DOI: 10.1016/S0076-6879(97)87016-4]
6 Kuloglu ES, McCaslin DR, Kitabwalla M, Pauza CD, Markley JL, Volkman BF. Monomeric solution structure of the prototypical 'C' chemokine lymphotactin. *Biochemistry* 2001; 40: 12486-12496 [PMID: 11601972 DOI: 10.1021/bi011106p]
7 Kroczek RA, Henn V. The Role of XCR1 and its Ligand XCL1 in Antigen Cross-Presentation by Murine and Human Dendritic Cells. *Front Immunol* 2012; 3: 14 [PMID: 22566900 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00014]
8 Lei Y, Ripen AM, Ishimaru N, Ohigashi I, Nagasawa T, Jeker LT, Bösl MR, Holländer GA, Hayashi Y, Malefyt Rde W, Nitta T, Takahama Y. Aire-dependent production of XCL1 mediates medullary accumulation of thymic dendritic cells and contributes to regulatory T cell development. *J Exp Med* 2011; 208: 383-394 [PMID: 21300913 DOI: 10.1084/jem.20102327]
9 Yoshida T, Ishikawa I, Ono Y, Imai T, Suzuki R, Yoshie O. An activation-responsive element in single C motif-1/lymphotactin promoter is a site of constitutive and inducible DNA-protein interactions involving nuclear factor of activated T cell. *J Immunol* 1999; 163: 3295-3303 [PMID: 10477599]
10 Kennedy J, Kelner GS, Kleyensteuber S, Schall TJ, Weiss MC, Yssel H, Schneider PV, Cocks BG, Bacon KB, Zlotnik A. Molecular cloning and functional characterization of human lymphotactin. *J Immunol* 1995; 155: 203-209 [PMID: 7602097]
11 Yoshida T, Imai T, Kakizaki M, Nishimura M, Yoshie O. Molecular cloning of a novel C or gamma type chemokine, SCM-1. *FEBS Lett* 1995; 360: 155-159 [PMID: 7875320 DOI: 10.1016/0014-5793(95)00093-O]
12 Müller S, Dorner B, Korthaüer U, Mages HW, D'Apuzzo M, Senger G, Kroczek RA. Cloning of ATAC, an activation-induced, chemokine-related molecule exclusively expressed in CD8+ T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1744-1748 [PMID: 7615002 DOI: 10.1002/eji.1830250638]
13 Hautamaa D, Merica R, Chen Z, Jenkins MK. Murine lymphotactin: gene structure, post-translational modification and inhibition of expression by CD28 costimulation. *Cytokine* 1997; 9: 375-382 [PMID: 9199871 DOI: 10.1006/cyto.1996.0179]
14 Yoshida T, Imai T, Takagi S, Nishimura M, Ishikawa I, Yaoi T, Yoshie O. Structure and expression of two highly related genes encoding SCM-1/human lymphotactin. *FEBS Lett* 1996; 395: 82-88 [PMID: 8849694 DOI: 10.1016/0014-5793(96)01004-6]
15 Buyong J, Lubkowski J, Nussinov R. Homology modeling and molecular dynamics simulations of lymphotactin. *Protein Sci* 2000; 9: 2192-2199 [PMID: 11152129 DOI: 10.1110/ps.9.11.2192]
16 Tuinstra RL, Peterson FC, Kutlesa S, Elgin ES, Kron MA, Volkman BF. Interconversion between two unrelated protein folds in the lymphotactin native state. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5057-5062 [PMID: 18364395 DOI: 10.1073/pnas.0709518105]
17 Tuinstra RL, Peterson FC, Elgin ES, Pelzek AJ, Volkman BF. An engineered second disulfide bond restricts lymphotactin/XCL1 to a chemokine-like conformation with XCR1 agonist activity. *Biochemistry* 2007; 46: 2564-2573 [PMID: 17302442 DOI: 10.1021/bi602365d]
18 Lei Y, Takahama Y. XCL1 and XCR1 in the immune system. *Microbes Infect* 2012; 14: 262-267 [PMID: 22100876 DOI: 10.1016/j.micinf.2011.10.003]
19 Rumsaeng V, Vliagoftis H, Oh CK, Metcalfe DD. Lymphotactin gene expression in mast cells following Fc(epsilon) receptor I aggregation: modulation by TGF-beta, IL-4, dexamethasone, and cyclosporin A. *J Immunol* 1997; 158: 1353-1360 [PMID: 9013979]
20 Olive D, Cerdan C. CD28 co-stimulation results in down-regulation of lymphotactin expression in human CD4(+) but not CD8(+) T cells via an IL-2-dependent mechanism. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2443-2453 [PMID: 10458758 DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199908)29:08<2443::AID-IMMU2443>3.0.CO;2-P]
21 Wang JD, Nonomura N, Takahara S, Li BS, Azuma H, Ichimaru N, Kokado Y, Matsumiya K, Miki

同行评价

本文对C型趋化因子XCL1的研究进展进行了比较全面的综述, 并阐述了XCL1在维持肠道免疫稳态方面的作用以及在多种疾病中表达异常, 为相关研究人员对该因子的生理功能及病理效应的理解提供依据.

T, Suzuki S, Okuyama A. Lymphotactin: a key regulator of lymphocyte trafficking during acute graft rejection. *Immunology* 1998; 95: 56-61 [PMID: 9767457 DOI: 10.1046/j.1365-2567.1998.00570.x]
22 Yoshida T, Imai T, Kakizaki M, Nishimura M, Takagi S, Yoshie O. Identification of single C motif-1/lymphotactin receptor XCR1. *J Biol Chem* 1998; 273: 16551-16554 [PMID: 9632725 DOI: 10.1074/jbc.273.26.16551]
23 Yoshida T, Izawa D, Nakayama T, Nakahara K, Kakizaki M, Imai T, Suzuki R, Miyasaka M, Yoshie O. Molecular cloning of mXCR1, the murine SCM-1/lymphotactin receptor. *FEBS Lett* 1999; 458: 37-40 [PMID: 10518929 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)01114-X]
24 Dorner BG, Dorner MB, Zhou X, Opitz C, Mora A, Güttler S, Hutloff A, Mages HW, Ranke K, Schaefer M, Jack RS, Henn V, Kroczek RA. Selective expression of the chemokine receptor XCR1 on cross-presenting dendritic cells determines cooperation with CD8+ T cells. *Immunity* 2009; 31: 823-833 [PMID: 19913446 DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.027]
25 Bachem A, Güttler S, Hartung E, Ebstein F, Schaefer M, Tannert A, Salama A, Movassaghi K, Opitz C, Mages HW, Henn V, Kloetzel PM, Gurka S, Kroczek RA. Superior antigen cross-presentation and XCR1 expression define human CD11c+CD141+ cells as homologues of mouse CD8+ dendritic cells. *J Exp Med* 2010; 207: 1273-1281 [PMID: 20479115 DOI: 10.1084/jem.20100348]
26 Crozat K, Guiton R, Contreras V, Feuillet V, Dutertre CA, Ventre E, Vu Manh TP, Baranek T, Storset AK, Marvel J, Boudinot P, Hosmalin A, Schwartz-Cornil I, Dalod M. The XC chemokine receptor 1 is a conserved selective marker of mammalian cells homologous to mouse CD8alpha+ dendritic cells. *J Exp Med* 2010; 207: 1283-1292 [PMID: 20479118 DOI: 10.1084/jem.20100223]
27 Dutertre CA, Jourdain JP, Rancez M, Amraoui S, Fossum E, Bogen B, Sanchez C, Couëdel-Courteille A, Richard Y, Dalod M, Feuillet V, Cheynier R, Hosmalin A. TLR3-responsive, XCR1+, CD141(BDCA-3)+/CD8α+-equivalent dendritic cells uncovered in healthy and simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. *J Immunol* 2014; 192: 4697-4708 [PMID: 24740505 DOI: 10.4049/jimmunol.1302448]
28 Khurram SA, Whawell SA, Bingle L, Murdoch C, McCabe BM, Farthing PM. Functional expression of the chemokine receptor XCR1 on oral epithelial cells. *J Pathol* 2010; 221: 153-163 [PMID: 20225245 DOI: 10.1002/path.2695]
29 Kim M, Rooper L, Xie J, Rayahin J, Burdette JE, Kajdacsy-Balla AA, Barbolina MV. The lymphotactin receptor is expressed in epithelial ovarian carcinoma and contributes to cell migration and proliferation. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 1419-1429 [PMID: 22964431 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0361]
30 Boismenu R, Feng L, Xia YY, Chang JC, Havran WL. Chemokine expression by intraepithelial gamma delta T cells. Implications for the recruitment of inflammatory cells to damaged epithelia. *J Immunol* 1996; 157: 985-992 [PMID: 8757601]
31 Becker M, Güttler S, Bachem A, Hartung E, Mora A, Jäkel A, Hutloff A, Henn V, Mages HW, Gurka S, Kroczek RA. Ontogenic, Phenotypic, and Functional Characterization of XCR1(+) Dendritic Cells Leads to a Consistent Classification of Intestinal Dendritic Cells Based on the Expression of XCR1 and SIRPα. *Front Immunol* 2014; 5: 326 [PMID: 25120540 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00326]
32 Ohta T, Sugiyama M, Hemmi H, Yamazaki C, Okura S, Sasaki I, Fukuda Y, Orimo T, Ishii KJ, Hoshino K, Ginhoux F, Kaisho T. Crucial roles of XCR1-expressing dendritic cells and the XCR1-XCL1 chemokine axis in intestinal immune homeostasis. *Sci Rep* 2016; 6: 23505 [PMID: 27005831 DOI: 10.1038/srep23505]
33 Hartung E, Becker M, Bachem A, Reeg N, Jäkel A, Hutloff A, Weber H, Weise C, Giesecke C, Henn V, Gurka S, Anastassiadis K, Mages HW, Kroczek RA. Induction of potent CD8 T cell cytotoxicity by specific targeting of antigen to cross-presenting dendritic cells in vivo via murine or human XCR1. *J Immunol* 2015; 194: 1069-1079 [PMID: 25520399 DOI: 10.4049/jimmunol.1401903]
34 Blaschke S, Middel P, Dorner BG, Blaschke V, Hummel KM, Kroczek RA, Reich K, Benoehr P, Koziolek M, Müller GA. Expression of activation-induced, T cell-derived, and chemokine-related cytokine/lymphotactin and its functional role in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1858-1872 [PMID: 12847680 DOI: 10.1002/art.11171]
35 Muroi E, Ogawa F, Shimizu K, Komura K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S. Elevation of serum lymphotactin levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35: 834-838 [PMID: 18322986]
36 Nguyen KD, Fohner A, Booker JD, Dong C, Krensky AM, Nadeau KC. XCL1 enhances regulatory activities of CD4+ CD25(high) CD127(low/-) T cells in human allergic asthma. *J Immunol* 2008; 181: 5386-5395 [PMID: 18832695 DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5386]
37 Natori Y, Ou ZL, Yamamoto-Shuda Y, Natori Y. Expression of lymphotactin mRNA in experimental crescentic glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 265-268 [PMID: 9717977 DOI: 10.1046/j.1365-2249.1998.00651.x]
38 Ou ZL, Hotta O, Natori Y, Sugai H, Taguma Y, Natori Y. Enhanced expression of C chemokine lymphotactin in IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 91: 262-269 [PMID: 12053063 DOI: 10.1159/000058402]
39 Russell HV, Strother D, Mei Z, Rill D, Popek E, Biagi E, Yvon E, Brenner M, Rousseau R. Phase I trial of vaccination with autologous neuroblastoma tumor cells genetically modified to secrete IL-2 and lymphotactin. *J Immunother* 2007; 30: 227-233 [PMID: 17471169 DOI: 10.1097/01.cji.0000211335.14385.57]
40 Rosas-Taraco AG, Higgins DM, Sánchez-Campillo J, Lee EJ, Orme IM, González-Juarrero M. Intrapulmonary delivery of XCL1-targeting small interfering RNA in mice chronically infected with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Cell*

Mol Biol 2009; 41: 136-145 [PMID: 19097989 DOI: 10.1165/rcmb.2008-0363OC]
41 Kim BO, Liu Y, Zhou BY, He JJ. Induction of C chemokine XCL1 (lymphotactin/single C motif-1 alpha/activation-induced, T cell-derived and chemokine-related cytokine) expression by HIV-1 Tat protein. *J Immunol* 2004; 172: 1888-1895 [PMID: 14734774 DOI: 10.4049/jimmunol.172.3.1888]
42 Guzzo C, Fox J, Lin Y, Miao H, Cimbro R, Volkman BF, Fauci AS, Lusso P. The CD8-derived chemokine XCL1/lymphotactin is a conformation-dependent, broad-spectrum inhibitor of HIV-1. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003852 [PMID: 24385911 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003852]
43 Fox JC, Tyler RC, Guzzo C, Tuinstra RL, Peterson FC, Lusso P, Volkman BF. Engineering Metamorphic Chemokine Lymphotactin/XCL1 into the GAG-Binding, HIV-Inhibitory Dimer Conformation. *ACS Chem Biol* 2015; 10: 2580-2588 [PMID: 26302421 DOI: 10.1021/acschembio.5b00542]
44 Guzzo C, Fox JC, Miao H, Volkman BF, Lusso P. Structural Determinants for the Selective Anti-HIV-1 Activity of the All-β Alternative Conformer of XCL1. *J Virol* 2015; 89: 9061-9067 [PMID: 26085164 DOI: 10.1128/JVI.01285-15]
45 Lillard JW, Boyaka PN, Hedrick JA, Zlotnik A, McGhee JR. Lymphotactin acts as an innate mucosal adjuvant. *J Immunol* 1999; 162: 1959-1965 [PMID: 9973465]
46 Min W, Lillehoj HS, Burnside J, Weining KC, Staeheli P, Zhu JJ. Adjuvant effects of IL-1beta, IL-2, IL-8, IL-15, IFN-alpha, IFN-gamma TGF-beta4 and lymphotactin on DNA vaccination against Eimeria acervulina. *Vaccine* 2001; 20: 267-274 [PMID: 11567773 DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00270-5]
47 Yue Y, Xu W, Hu L, Jiang Z, Xiong S. Enhanced resistance to coxsackievirus B3-induced myocarditis by intranasal co-immunization of lymphotactin gene encapsulated in chitosan particle. *Virology* 2009; 386: 438-447 [PMID: 19233446 DOI: 10.1016/j.virol.2009.01.029]
48 Emtage PC, Wan Y, Hitt M, Graham FL, Muller WJ, Zlotnik A, Gauldie J. Adenoviral vectors expressing lymphotactin and interleukin 2 or lymphotactin and interleukin 12 synergize to facilitate tumor regression in murine breast cancer models. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 697-709 [PMID: 10210138 DOI: 10.1089/10430349950018463]
49 Dilloo D, Bacon K, Holden W, Zhong W, Burdach S, Zlotnik A, Brenner M. Combined chemokine and cytokine gene transfer enhances antitumor immunity. *Nat Med* 1996; 2: 1090-1095 [PMID: 8837606 DOI: 10.1038/nm1096-1090]
50 Huang H, Li F, Gordon JR, Xiang J. Synergistic enhancement of antitumor immunity with adoptively transferred tumor-specific CD4+ and CD8+ T cells and intratumoral lymphotactin transgene expression. *Cancer Res* 2002; 62: 2043-2051 [PMID: 11929823]
51 Ju DW, Tao Q, Cheng DS, Zhang W, Zhang M, Hamada H, Cao X. Adenovirus-mediated lymphotactin gene transfer improves therapeutic efficacy of cytosine deaminase suicide gene therapy in established murine colon carcinoma. *Gene Ther* 2000; 7: 329-338 [PMID: 10694814 DOI: 10.1038/sj.gt.3301082]
52 Fossum E, Grødeland G, Terhorst D, Tveita AA, Vikse E, Mjaaland S, Henri S, Malissen B, Bogen B. Vaccine molecules targeting Xcr1 on cross-presenting DCs induce protective CD8+ T-cell responses against influenza virus. *Eur J Immunol* 2015; 45: 624-635 [PMID: 25410055 DOI: 10.1002/eji.201445080]
53 Alexandre YO, Ghilas S, Sanchez C, Le Bon A, Crozat K, Dalod M. XCR1+ dendritic cells promote memory CD8+ T cell recall upon secondary infections with Listeria monocytogenes or certain viruses. *J Exp Med* 2016; 213: 75-92 [PMID: 26694969 DOI: 10.1084/jem.20142350]
54 Silk KM, Silk JD, Ichiryu N, Davies TJ, Nolan KF, Leishman AJ, Carpenter L, Watt SM, Cerundolo V, Fairchild PJ. Cross-presentation of tumour antigens by human induced pluripotent stem cell-derived CD141(+)XCR1+ dendritic cells. *Gene Ther* 2012; 19: 1035-1040 [PMID: 22071967 DOI: 10.1038/gt.2011.177]
55 Terhorst D, Fossum E, Baranska A, Tamoutounour S, Malosse C, Garbani M, Braun R, Lechat E, Crameri R, Bogen B, Henri S, Malissen B. Laser-assisted intradermal delivery of adjuvant-free vaccines targeting XCR1+ dendritic cells induces potent antitumoral responses. *J Immunol* 2015; 194: 5895-5902 [PMID: 25941327 DOI: 10.4049/jimmunol.1500564]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 610-614

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.610

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

胃底腺息肉与结直肠肿瘤相关性

郝月茗, 李 佳, 刘婉琦, 孟祥伟

背景资料

随着消化内镜检查的普及, 消化内镜已经被普遍应用于胃肠道肿瘤的筛查. 近年来, 有研究显示胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)可能是结直肠肿瘤的危险因素. 国内相关研究鲜有报道, 国外研究尚未得出一致性结论.

郝月茗, 李佳, 刘婉琦, 孟祥伟, 吉林大学第一医院胃肠内科 吉林省长春市 130021

郝月茗, 在读硕士, 主要从事胃肠疾病研究.

作者贡献分布: 课题由郝月茗设计; 研究过程由郝月茗与李佳操作完成; 数据统计由郝月茗完成; 本论文由郝月茗与刘婉琦完成; 孟祥伟指导.

通讯作者: 孟祥伟, 教授, 主任医师, 130021, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学第一医院胃肠内科.
xiangweimeng2003@163.com

收稿日期: 2016-12-19
修回日期: 2017-01-11
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Correlation between fundic gland polyps and colorectal neoplasms

Yue-Ming Hao, Jia Li, Wan-Qi Liu, Xiang-Wei Meng

Yue-Ming Hao, Jia Li, Wan-Qi Liu, Xiang-Wei Meng, Department of Gastrointestinal Medicine, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Correspondence to: Xiang-Wei Meng, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Medicine, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Avenue, Changchun 130021, Jilin Province, China. xiangweimeng2003@163.com

Received: 2016-12-19
Revised: 2017-01-11
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

同行评议者

张明鑫, 主治医师, 第四军医大学唐都医院消化内科

Abstract

AIM

To investigate the correlation between fundic gland polyps (FGPs) and colorectal neoplasms.

METHODS

Clinical data of patients who underwent both gastroduodenoscopy and colonoscopy during the period from May 2013 to May 2016 at the First Hospital of Jilin University were retrospectively analyzed. The patients were divided into either an FGPs group (243 cases) or a control group (n = 486). SPSS17.0 software was used for statistical analysis to assess the correlation between FGPs and colorectal neoplasms.

RESULTS

Colorectal neoplasms were detected in 19.8% (48/243) of patients with FGPs, while only in 8.8% (43/486) of the control group. The incidence of colorectal cancer was not significantly different (P = 0.67), while the incidence of colorectal adenoma was significantly different between the two groups (P < 0.001). Stratified analysis showed that the incidence of colorectal neoplasms in the FGPs group was higher than in the control group in females and in patients aged more than 50 years (P < 0.001 for both). Stratified analysis of different parts of colorectal neoplasms suggested that the incidence of colorectal neoplasms in patients who were female or aged over 50 years in the FGPs group was significantly higher than that in the control group, regardless of the proximal colon, distal colon or rectum (P < 0.05).

CONCLUSION

Patients with FGPs, especially females or those aged over 50, have a higher risk for colorectal

neoplasms. Colonoscopy is necessary in this group of patients.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroscopy; Colonoscopy; Fundic gland polyps; Colorectal neoplasms

Hao YM, Li J, Liu WQ, Meng XW. Correlation between fundic gland polyps and colorectal neoplasms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 610-614 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/610.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.610

摘要

目的

探讨胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)与结直肠肿瘤的相关性.

方法

回顾性收集2013-05/2016-05所有在吉林大学第一医院同期行胃镜及肠镜检查的患者病历资料, 分为FGPs组(243例)和对照组(486例). 使用SPSS17.0软件进行统计分析, 探讨FGPs和结直肠肿瘤的相关性.

结果

FGPs组结直肠肿瘤检出率高于对照组[19.8%(48/243) *vs* 8.8%(43/486)], 其中结直肠癌的检出率差异无统计学意义(P = 0.67), 而结直肠腺瘤的检出率差异有统计学意义(P<0.001). 通过对年龄、性别进行分层分析得出, 女性及≥50岁的FGPs患者的结直肠肿瘤检出率明显高于对照组(P<0.001, 0.001). 进一步就不同部位的结直肠肿瘤分层分析显示, FGPs合并结直肠肿瘤的患者中, 女性及≥50岁的, 无论是在近端结肠还是远端结直肠, 结直肠肿瘤检出率均高于对照组(P<0.05).

结论

患有FGPs尤其是女性及≥50岁的患者, 合并近端结肠及远端结直肠肿瘤的风险增高, 应尽早行肠镜检查.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃镜; 肠镜; 胃底腺息肉; 结直肠肿瘤

核心提要: 本研究通过回顾同期行胃镜及肠镜的患者病历资料, 比较有胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)组和无患FGPs组的结直肠肿瘤检出率, 分析FGPs与结直肠肿瘤的相关性, 旨在更好地指导临床工作.

郝月茗, 李佳, 刘婉琦, 孟祥伟. 胃底腺息肉与结直肠肿瘤相关性. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 610-614 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/610.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.610

0 引言

随着消化内镜检查的普及, 消化内镜已经被普遍应用于胃肠道肿瘤的筛查. 胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)系胃底胃体黏膜形成的多发性广基样息肉状隆起, 一般倾向于良性. 近年来, 有研究[1-5]显示FGPs可能是结直肠肿瘤的危险因素. 国内相关研究鲜有报道, 国外研究尚未得出一致性结论. 本研究通过回顾FGPs患者与无FGPs患者的肠镜检查结果, 分析FGPs与结直肠肿瘤的相关性, 旨在更好地指导临床工作.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾2013-05/2016-05所有在吉林大学第一医院同期行胃镜及肠镜检查(两者检查时间<6 mo)的患者病历资料, 将经病理证实为FGPs且行肠镜检查的患者243例作为FGPs组, 随机选取同期年龄与性别配对且行胃镜和肠镜检查而未发现FGPs的患者486例作为对照组, 收集两组患者的性别、年龄、胃镜结果、肠镜结果及病理资料. 排除标准: 合并其他类型胃息肉者; 胃黏膜下恶性肿瘤、既往胃癌、结肠癌、胃或结肠手术史者; 家族性腺瘤息肉病者、炎症性肠病、Peutz-Jeghers综合征、Cronkhitee-Canada综合征者、幼年性息肉病, 同一患者多次复查胃镜不按新发病例统计.

1.2 方法

1.2.1 结肠镜检查: 所有患者检查前1 d流食或半流食, 肠道准备采用复方聚乙二醇电解质散(商品名: 舒泰清)3盒, 检查前1 d晚饭后2 h将1盒溶于750 mL温水中, 0.5 h内口服完, 检查当天提前4-6 h将另外2盒溶于1500 mL温水中, 1 h内口服完, 检查前需形成水样大便, 不影响观察, 即为肠道准备良好. 使用Olympus CF-Q 260结肠镜, 由吉林大学第一医院丰富内镜医师操作完成, 退镜时间足够长, 并拍摄记录照片. 如发现可疑病变, 即行相应部位活检. 所得

研发前沿
近年来有研究显示FGPs可能是结直肠肿瘤的危险因素, 但国内缺乏关于FGPs和结直肠肿瘤的相关性研究.

相关报道
目前较多学者证实FGPs是结直肠肿瘤的危险因素, 对于FGPs患者有必要及时行肠镜检查.

创新盘点
本研究就FGPs组和对照组的结直肠肿瘤检出率作了详细而深入的分层分析, 充分探讨了FGPs与结直肠肿瘤的相关性.

表 1 胃底腺息肉组和对照组年龄特征分析

项目	胃底腺息肉组	对照组	*t*/*Z*值	*P*值
男性	54.51±10.46	54.16±11.00	0.25	0.78
女性	56(48-61)	54(47-61)	1.01	0.31
总人群	56(48-61)	54(47-61)	0.67	0.50

表 2 胃底腺息肉组和对照组性别特征分析

项目	胃底腺息肉组	对照组	χ^2值	*P*值
男性	153	306		
女性	90	180	0	1

表 3 胃底腺息肉组和对照组结直肠肿瘤的特征分析 (*n*)

项目	胃底腺息肉组	对照组	OR值(95%CI)	*P*值
数量				
单发	32	33	2.20(1.32-3.39)	0.002
多发	16	10	3.64(1.62-8.15)	0.002
分布				
近端	22	17	2.94(1.52-5.66)	0.001
远端	23	22	2.38(1.29-4.36)	0.005
全	3	4	1.70(0.38-7.69)	0.480
病理				
腺瘤	45	38	2.69(1.69-4.28)	<0.001
癌	3	5	1.36(0.32-5.76)	0.670

表 4 分层分析胃底腺息肉组和对照组结直肠肿瘤检出情况分析 (*n*)

项目	胃底腺息肉组	对照组	OR值(95%CI)	*P*值
≥50岁	38/168	25/328	3.51(2.04-6.04)	<0.001
<50岁	10/75	18/158	1.22(0.54-2.75)	0.64
男性	19/90	25/180	1.66(0.86-3.21)	0.13
女性	29/153	18/306	3.74(2.00-6.99)	<0.001

活检标本固定于10%甲醛溶液中, 常规石蜡包埋、切片、HE染色, 并行组织学评价及分类.

1.2.2 *方法*: 回顾分析两组患者的临床资料, 包含性别、年龄、胃镜结果、肠镜结果、病理资料. 详细记录病变数目、最长径(多发者取最大者长径)、部位、病理等. 结直肠肿瘤分为结直肠腺瘤和结直肠癌, 若两种同时存在, 取恶性程度最高者计算. 结直肠肿瘤的部位分为近端结肠和远端结直肠, 两部位均存在即全结直肠.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计分析. 计量资料应用mean±SD或中位数(第一四分位数-第三四分位数)描述, 组间比较用*t*检验或K-S检验. 计数资料以百分比或率表示, 比较采用χ^2检验, 计算OR值和95%CI, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 资料结果 FGPs组患者243例, 其中男90例, 女153例, 年龄范围为27-83岁, ≥50岁168例, <50岁75例; 同期行胃镜和肠镜检查者486例设为对照组, 其中男180例, 女306例, 年龄范围为21-88岁, 其中≥50岁328例, <50岁158例, 两组患者年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$, 表1, 2). FGPs组息肉长径1-20 mm, 平均3 mm(3-5 mm); 单发者123例(50.6%), 多发者120例(49.4%); 病变位于胃体部150例(61.7%), 胃底部84例(34.6%), 胃体和胃底均有6例(2.5%), 胃窦部3例(1.2%).

2.2 *结肠镜检查结果及病理* FGPs组的结直肠肿瘤检出率明显高于对照[19.8%(48/243) *vs* 8.8%(43/486)], 其中结直肠腺瘤检出率差异具有统计学意义(OR = 2.69, 95%CI: 1.69-4.28, $P<0.001$), 而结直肠癌的检出率分别为1.2%(3/243)和1.0%(5/486), 差异无统计学意义(OR = 1.36, 95%CI: 0.32-5.76, $P = 0.67$). FGPs组检出的腺瘤直径与对照组相比差异无统计学意义[0.5(0.4-0.7) *vs* 0.5(0.4-0.8), $Z = 1.16$, $P = 0.28$]. 无论是单发还是多发, FGPs组的结直肠肿瘤检出率均高于对照组, 差异均有统计学意义($P = 0.002$, 0.002); 就分布而言, FGPs组的近端结肠及远端结直肠的肿瘤检出率与对照组相比差异均有统计学意义($P = 0.001$, 0.005), 而全结直肠的肿瘤检出率与对照组相比差异无统计学意义($P = 0.48$, 表3).

2.3 *FGPs组和对照组结直肠肿瘤检出率的分层分析结果* 进一步分层分析显示, 按性别划分, 女性FGPs患者的结直肠肿瘤检出率和对照组相比差异具有统计学意义(OR = 3.74, 95%CI: 2-6.99, $P<0.001$), 而男性FGPs患者的结直肠肿瘤检出率高于对照组[21%(19/90) *vs* 13.9%(25/180)], 但差异无统计学意义(OR = 1.66, 95%CI: 0.86-3.21, $P = 0.13$). 按年龄分层, ≥50岁FGPs患者的结直肠肿瘤检出率为22.6%(38/168), 对照组为7.6%(25/328), 差异有统计学意义(OR = 3.51, 95%CI: 2.04-6.04, $P<0.001$), 而<50岁的结直肠肿瘤检出率为[13.3%(10/75) *vs* 11.4%(18/158)], 差异无统计学意义($P = 0.64$, 表4). 通过性别分层就不同部位的结直肠肿瘤进行分层分析显示, FGPs

表 5　分层分析FGPs组和对照组结直肠肿瘤部位分布情况分析 (*n*)

项目	部位	FGPs组	对照组	OR值(95%CI)	*P*值
男性	近端	7	10	1.75(0.63–4.84)	0.28
	远端	11	13	2.12(0.89–5.02)	0.09
	全	1	2	1.25(0.11–14.08)	0.86
女性	近端	15	7	6.09(2.41–15.39)	<0.001
	远端	12	9	3.79(1.55–9.23)	0.003
	全	2	2	2.82(0.39–20.46)	0.30
≥50岁	近端	15	9	5.03(2.13–11.89)	<0.001
	远端	20	14	4.21(2.09–8.89)	<0.001
	全	3	2	4.53(0.75–27.55)	0.10
<50岁	近端	7	8	1.94(0.67–5.62)	0.22
	远端	3	8	0.83(0.21–3.52)	0.79
	全	0	2	<0.01(<0.01–99.9)	0.98

FGPs: 胃底腺息肉.

组中患结直肠肿瘤的男性与对照组中患结直肠肿瘤的男性相比, 不同部位的肿瘤检出率差异均无统计学意义(*P*>0.05, 表5), 而FGPs组中患结直肠肿瘤的女性与对照组中患结直肠肿瘤的女性相比, 近端结肠及远端结直肠的肿瘤检出率差异均有统计学意义(OR = 6.09, 95%CI: 2.41-15.39, *P*<0.001; OR = 3.79, 95%CI: 1.55-9.23, *P* = 0.003). 通过年龄分层就不同部位的结直肠肿瘤分层分析显示, FGPs组中患结直肠肿瘤的≥50岁的患者和对照组中患结直肠肿瘤的≥50岁的患者相比, 近端结肠及远端结直肠的肿瘤检出率差异均有统计学意义(OR = 5.03, 95%CI: 2.13-11.89, *P*<0.001; OR = 4.21, 95%CI: 2.09-8.89, *P*<0.001), 而对于患结直肠肿瘤的<50岁的患者而言, FGPs组和对照组不同部位的肿瘤检出率差异均无统计学意义(*P*>0.05, 表5).

3 讨论

随着消化内镜的普及, FGPs的检出率也升高, 从0.5%到11%[6-10]. FGPs是胃息肉的常见类型, 本病好发于40-60岁, 尤以女性好发, 胃镜下表现为胃底、胃体或胃窦, 单发或多发, 直径<5 mm的广基隆起, 一般有良性倾向. 病理表现为息肉内有被覆胃底腺的上皮, 表面腺窝短或缺如, 息肉表面被覆单层腺窝上皮, 伴不同程度胃小凹和腺体的囊性扩张和胃小凹变性[11]. 到目前为止, FGPs形成机制不明. 有研究[9,12]认为FGPs的发病率增加与质子泵抑制剂的使用和幽门螺杆菌感染率下降有关.

近年来, 国内鲜有关于FGPs和结直肠肿瘤相关性的报道, 而国外有少量研究报道FGPs可增加患结直肠肿瘤的风险. 黄尔炯等[1]研究报道女性及<50岁FGPs患者结直肠肿瘤检出率均明显高于对照组(OR = 4.875, 95%CI: 1.353-17.441, *P* = 0.023; OR = 14.444, 95%CI: 1.659-125.757, *P* = 0.008). 此研究以65例FGPs者为病例组, 选取同期年龄与性别配对且胃镜检查未见FGPs者130例为对照组, 纳入例数较少, 因而分层分析得出的结果可能有一定的局限性. Jung等[2]的一项病例对照研究发现, FGPs组的结直肠肿瘤患病率明显高于对照组(45.3% *vs* 9.3%). Teichmann等[3]研究发现患有FGPs的患者结肠癌患病率明显高于对照组[15.5%(39/250) *vs* 9.2%(23/250)]. Genta等[4]研究发现患有FGPs的女性患结直肠腺瘤风险明显高于对照组(OR = 1.43, 95%CI: 1.26-1.63, *P*<0.001). 韩国的一项最新研究[5]显示, FGPs患者的结直肠癌患病率明显高于平均风险人群(OR = 3.8, 95%CI: 1.09-13.24, *P* = 0.04), 特别是50岁以上的患者(OR = 4.10, 95%CI: 1.16-14.45, *P* = 0.04). 然而, 韩国另一研究[13]显示发现FGPs与结直肠肿瘤风险不相关. 本研究结果与其他研究得出的结果有相似之处, 又有不同. 在我们的研究中, 回顾分析了243例有FGPs的患者和486例对照组的肠镜结果, 研究提示FGPs组结直肠肿瘤检出率高于对照组, 以结直肠腺瘤检出率增加为主, 且进一步分层显示女性及≥50岁FGPs患者结直肠肿瘤风险均偏高, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05), 而男性、<50岁患者其结直肠肿瘤检出率虽均高于对照组, 但差异均不具有统计学意义(*P*>0.05). 通过性别和年龄分层就不同部位的结直肠肿瘤分层分析显示, FGPs组中合并结直肠肿瘤的女性及≥50岁的, 无论是近端结肠还是远端结直肠, 结直肠肿瘤检出率均高于对照组(*P*<0.05). 本研究与其他研究得出的结果不一致, 可能是由于本研究的局限性所致, 体现在其是回顾性研究, 是在一个单一的机构进行的, 这可能存在选择偏倚, 无法代表所有人群. 结果不一致还可能与地域人群不同、纳入病例数量、男女性别配比等因素有关, 所以结论仍需要进一步大样本前瞻性研究验证. 然而, 我们努力减少局限性, 尽可能扩大了能纳入研究的病例数, 年龄、性别匹配, FGPs和结直肠肿瘤的确诊都有病理支持. 通过研究设计, 我们

应用要点

患有FGPs尤其是女性及≥50岁的的患者, 合并近端结肠、远端结直肠肿瘤的风险增高, 应尽早行肠镜检查.

同行评价
本文讨论了FGPs与结直肠肿瘤的相关性, 对了解FGPs在结直肠肿瘤中的提示作用有一定意义, 有一定的临床价值.

相信, 我们的数据为FGPs患者发生结直肠肿瘤的风险提供了有价值的信息.

我国结直肠肿瘤的发病率从50岁开始明显上升, 75-80岁到达高峰, 然后缓慢下降[14]. 国内外学者和医师特别重视结直肠肿瘤的筛查. 结直肠腺瘤是结直肠癌的癌前疾病, 内镜下摘除结直肠腺瘤, 可以有效预防结直肠癌的发生. 而FGPs与结直肠肿瘤发病风险增高相关, 可以提示临床医生注意肠镜筛查结直肠肿瘤. 目前, 有关FPGs与结直肠肿瘤风险增高的机制尚不明确. 胃底腺瘤与大肠腺瘤可能在腺瘤性息肉病*Apc*基因突变、微卫星灶不稳定性及*K-ras*基因突变方面有共同通路[15]. 由于共同通路的存在, 可能使得FGPs的患者发生结直肠肿瘤风险增加. Mcduffle等[16]研究证实FGPs与肠息肉免疫组织化学均提示β-catenin、ki67、p53表达增加. *Apc*基因突变会使β-catenin水平增高, 会激活细胞变异, 导致细胞异常增生、组织结构异常, 增加结直肠肿瘤风险.

总之, FGPs与结直肠肿瘤风险密切相关, 尤其女性及≥50岁的FGPs者合并结直肠肿瘤风险增高. 在临床工作中我们行胃镜检查若发现FGPs, 应建议患者及时行肠镜检查, 筛查结直肠腺瘤和癌, 如有需要, 及时诊治, 改善预后. 由于本研究样本数量的局限性, FGPs与结直肠肿瘤的相关性仍需要大样本前瞻性研究进一步证实, 其相关机制仍需进一步研究.

4 参考文献

1 黄尔炯, 洪万东, 黄智铭. 胃底腺息肉与结直肠肿瘤关系的病例对照研究. 中华消化内镜杂志 2016; 32: 825-827
2 Jung A, Vieth M, Maier O, Stolte M. Fundic gland polyps (Elster's cysts) of the gastric mucosa. A marker for colorectal epithelial neoplasia? *Pathol Res Pract* 2002; 198: 731-734 [PMID: 12530575 DOI: 10.1078/0344-0338-00328]
3 Teichmann J, Weickert U, Riemann JF. Gastric fundic gland polyps and colonic polyps - is there a link, really? *Eur J Med Res* 2008; 13: 192-195 [PMID: 18559299]
4 Genta RM, Schuler CM, Robiou CI, Lash RH. No association between gastric fundic gland polyps and gastrointestinal neoplasia in a study of over 100,000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 849-854 [PMID: 19465154 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.015]
5 Lee HS, Choi Y, Jung JY, Sung YJ, Ahn DW, Jeong JB, Kim BG, Lee KL, Koh SJ, Kim JW. Do we need colonoscopy verification in patients with fundic gland polyp? *Intest Res* 2016; 14: 172-177 [PMID: 27175118 DOI: 10.5217/ir.2016.14.2.172]
6 Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Sporadic fundic gland polyps: common gastric polyps arising through activating mutations in the beta-catenin gene. *Am J Pathol* 2001; 158: 1005-1010 [PMID: 11238048 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64047-3]
7 Samarasam I, Roberts-Thomson J, Brockwell D. Gastric fundic gland polyps: a clinico-pathological study from North West Tasmania. *ANZ J Surg* 2009; 79: 467-470 [PMID: 19566871 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2009.04948.x]
8 Hongo M, Fujimoto K. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: a prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 618-624 [PMID: 20177714 DOI: 10.1007/s00535-010-0201-7]
9 Ally MR, Veerappan GR, Maydonovitch CL, Duncan TJ, Perry JL, Osgard EM, Wong RK. Chronic proton pump inhibitor therapy associated with increased development of fundic gland polyps. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2617-2622 [PMID: 19830554 DOI: 10.1007/s10620-009-0993-z]
10 Cao H, Wang B, Zhang Z, Zhang H, Qu R. Distribution trends of gastric polyps: an endoscopy database analysis of 24 121 northern Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1175-1180 [PMID: 22414211 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07116.x]
11 曹海龙, 王邦茂, 姜葵, 刘文天. 胃底腺息肉的临床特征分析. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 569-571
12 Burt RW. Gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 1462-1469 [PMID: 14598262 DOI: 10.1016/j.gastro.2003.07.017]
13 Hwang SM, Kim BW, Chae HS, Lee BI, Choi H, Ji JS, Choi KY, Chung IS, Maeng LS. Gastric fundic gland polyps and their relationship to colorectal neoplasia in Koreans: a 16-year retrospective study. *Korean J Gastroenterol* 2011; 58: 20-24 [PMID: 21778799 DOI: 10.4166/kjg.2011.58.1.20]
14 中华医学会消化病分会. 中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见(一). 2012; 32: 1-10
15 Abraham SC, Park SJ, Lee JH, Mugartegui L, Wu TT. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes. *Mod Pathol* 2003; 16: 786-795 [PMID: 12920223 DOI: 10.1097/01.MP.0000080349.37658.5E]
16 McDuffie LA, Sabesan A, Allgäeuer M, Xin L, Koh C, Heller T, Davis JL, Raffeld M, Miettienen M, Quezado M, Rudloff U. β-Catenin activation in fundic gland polyps, gastric cancer and colonic polyps in families afflicted by 'gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach' (GAPPS). *J Clin Pathol* 2016; 69: 826-833 [PMID: 27406052 DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203746]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 615-619

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.615

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

外鞘管辅助在困难空肠置管患者中的应用

周丽峰, 杜宗汉, 周晓晴, 陈福敏, 李世清, 童明霞

周丽峰, 杜宗汉, 周晓晴, 陈福敏, 李世清, 童明霞, 南充市中心医院消化内科 四川省南充市 637000

周丽峰, 住院医师, 主要从事炎症性肠病、肠内营养等方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由杜宗汉与周晓晴设计; 研究过程由周丽峰、杜宗汉、陈福敏、李世清及童明霞操作完成; 数据分析由周丽峰完成; 本论文写作由周丽峰、杜宗汉与周晓晴完成.

通讯作者: 周晓晴, 教授, 主任医师, 637000, 四川省南充市人民南路97号, 南充市中心医院消化内科.
zhouxiaoqing123@126.com
电话: 0817-2258747

收稿日期: 2017-01-03
修回日期: 2017-01-25
接受日期: 2017-02-13
在线出版日期: 2017-03-08

Nasal jejunal feeding tube placement with the assistance of an outer sheath pipe in difficult patients

Li-Feng Zhou, Zong-Han Du, Xiao-Qing Zhou, Fu-Min Chen, Shi-Qing Li, Ming-Xia Tong

Li-Feng Zhou, Zong-Han Du, Xiao-Qing Zhou, Fu-Min Chen, Shi-Qing Li, Ming-Xia Tong, Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Qing Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, 97 Renmin South Road, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. zhouxiaoqing123@126.com

Received: 2017-01-03
Revised: 2017-01-25
Accepted: 2017-02-13
Published online: 2017-03-08

Abstract

AIM

To assess the clinical effects of placing nasal jejunal feeding tube with assistance of an outer sheath pipe in difficult patients.

METHODS

Nasal jejunal feeding tubes were placed with the assistance of an outer sheath pipe for 28 patients who required enteral nutrition due to disabled mouth feeding from October 2013 to October 2016. The depth of pipe, operative time, placement success rate, degree of tolerance, incidence of catheter related complications, duration of enteral nutrition, tube blocking and tube removal were recorded.

RESULTS

The proposed method outperformed conventional methods in nasal jejunal feeding tube placement, 20-40 cm below to the Treitz ligament, with a success rate of 100% while maintaining the operative time at 7.5 min ± 3.8 min and placing at 110-130 cm depth. Twenty-four patients had mild nausea and vomiting, which did not affect the subsequent operation. Enteral nutrition was successfully achieved in all patients, who were well tolerated and had no abdominal pain, bleeding, perforation, aspiration pneumonia, arrhythmia or other complications. The mean duration of enteral nutrition was 32 d (16-72 d) without tube blocking or dislocation.

CONCLUSION

Employing outer sheath pipe in endoscope based nasal jejunum nutrition placement can

背景资料

目前报道的内镜引导下鼻空肠管置入方法甚多, 其中经鼻胃镜导丝置管法最受推崇, 尤其是对消化道狭窄、消化道术后的患者. 但对于基层医院, 超细鼻胃镜配置有限, 鼻胃镜导丝引导下置管法开展受到限制, 且有上消化道手术患者, 局部解剖结构破坏, 即使鼻胃镜导丝引导, 也只能将导管通过幽门, 营养管进入空肠需盲视下操作, 部分需要局部肠管蠕动助其到位, 但由于病人胃肠功能障碍, 常不能到达满意效果.

同行评议者

陈伟, 副主任医师, 中国医学科学院北京协和医院肠外肠内营养科; 郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系; 刘金华, 副主任医师, 大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

improve the effectiveness of nasal jejunal feeding tube placement, and the operation is simple, safe and has better tolerance compared to conventional methods.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nasal jejunal tube placement; Enteral nutrition; Outer sheath pipe; Endoscopy

Zhou LF, Du ZH, Zhou XQ, Chen FM, Li SQ, Tong MX. Nasal jejunal feeding tube placement with the assistance of an outer sheath pipe in difficult patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 615-619 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/615.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.615

摘要

目的

探讨胃镜下利用外鞘管辅助放置鼻空肠营养管的方法及应用效果.

方法

回顾分析于2013-10/2016-10于南充市中心医院就诊的28例不适宜经口胃进食且下消化道无梗阻、需进行肠内营养的患者利用外鞘管辅助困难空肠置管法放置鼻空肠营养管. 记录各患者置管深度、耗费时间及置管成功率; 观察患者耐受情况, 观察患者有无出血、穿孔、吸入性肺炎以及心律失常等置管相关并发症; 追踪置管成功后实施肠内营养的总天数、营养管管路堵塞及拔出情况.

结果

鼻空肠管放置达Treitz韧带以下20-40 cm, 成功率为100%, 置管时间为为7.5 min±3.8 min, 置管深度达110-130 cm, 平均深度达118.4 cm±6.8 cm; 28例置管患者24例出现轻微的恶心、呕吐, 但未影响继续操作, 所有患者均顺利实现肠内营养支持, 对置管的耐受良好, 未发生腹痛、出血、穿孔、吸入性肺炎、心律失常等置管相关并发症, 实施肠内营养的中位时间为32 d(16-72 d), 未发生堵管及脱位现象.

结论

外鞘管辅助困难空肠置管法成功率高、耐受性好, 具有操作简单、安全、有效、准确等特点, 为肠内营养提供了好方法, 值得临床推广.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 鼻空肠营养管; 肠内营养; 外鞘管; 胃镜

核心提要: 鼻空肠营养管置管途径有徒手盲插、X线下引导、内镜引导下置管、术中经鼻置鼻肠管、经皮内镜下胃造口或经皮内镜下空肠造口等方法. 其中内镜引导下置管已成为主流的鼻空肠管置入方法. 然而对存在胃肠功能障碍, 特别是在经历胃肠改道后的患者, 要将空肠营养管有效安置到屈氏韧带以下30 cm有一定难度. 我们在传统的内镜下导丝置管法基础上引进外鞘管而形成了一种新型置管法-外鞘管辅助困难空肠置管法, 此方法克服传统导丝置管的细、软, 易打折盘卷的缺点, 使营养管能通过复杂的解剖腔道, 快速准确的到达指定位置, 置入成功率高, 患者耐受性和依从性好, 值得临床推广.

周丽峰, 杜宗汉, 周晓晴, 陈福敏, 李世清, 童明霞. 外鞘管辅助在困难空肠置管患者中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 615-619 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/615.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.615

0 引言

经口肠内营养是人体生存摄取营养支持最基本、最经济便捷的途径. 对不适宜经口进食, 但肠功能恢复且下消化道无梗阻的患者放置鼻空肠管是肠内营养首选方法. 鼻空肠营养管置管途径有徒手盲插、X线下引导、内镜引导下置管、术中经鼻置鼻肠管、经皮内镜下胃造口或经皮内镜下空肠造口等方法[1-3]. 其中内镜引导下置管具备直视、快速、高成功率、床头可进行等特点, 目前已成为主流的鼻空肠管置入方法. 然而对存在胃肠功能障碍, 特别是在经历胃肠改道后的患者, 要将空肠营养管有效安置到屈氏韧带以下30 cm有一定难度. 我们将这类经常规内镜下空肠置管方法置管失败的患者定义为困难空肠置管. 本文介绍利用外鞘管辅助困难空肠置管, 取得了满意的临床效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-10/2016-10南充市中心医院收治的临床需要鼻空肠管进行肠内营养, 但内镜下常规空肠置管法置管失败的患者共计28例作

研发前沿
对存在胃肠功能障碍, 特别是在经历胃肠改道后的患者, 要将空肠营养管有效安置到屈氏韧带以下30 cm有一定难度. 目前置管方法, 如内镜下直接钳夹拖拉置管法、圈套器圈套推进法、钳夹捆绑缝线置管法等方法均要求操作者具有熟练的内镜操作经验, 且存在脱位需反复置管的缺点. 本研究介绍的利用外鞘管辅助困难空肠置管法对28例经常规内镜下空肠置管方法置管失败的患者进行置管, 取得了满意的临床效果. 但使用样本例数较少, 进行进一步推广, 需要更多地临床实践.

相关报道
闫炎等对比经口胃镜下直视钳夹置管、经口胃镜导丝引导置管、鼻胃镜导丝引导下置管三种方法成功率及置管时间, 推荐使用经鼻胃镜导丝置管, 尤其是在消化道狭窄、消化道术后的患者. 但也认为这类患者无论以何种方法置管后, 营养管脱出的可能性均相对较高, 可能需要反复置管.

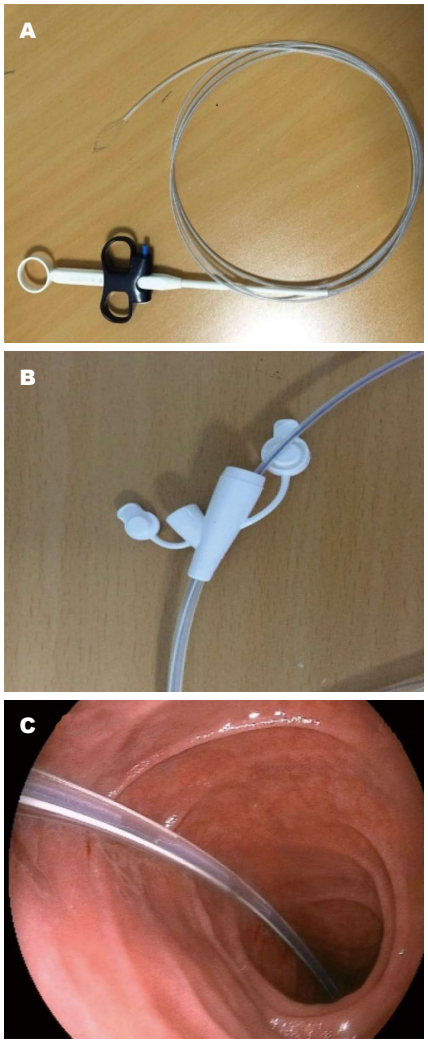


图 1 外鞘管辅助放置鼻空肠营养管. A: 一次性使用圈形异物取出钳中外鞘管示意图(WS-242DT25); B: 导丝-外鞘管-营养管体外安置示意图(由内而外); C: 内镜下困难空肠置管中使用示意图.

为研究对象. 其中, 男性20例(71.4%), 女性8例(28.6%), 平均年龄为64.5岁±18.5岁. 其中急性重型胰腺炎14例, 贲门癌术后胃胸腔瘘3例, 胃癌术后胃轻瘫2例, 胃癌术后吻合口狭窄4例, 十二指肠术后瘘1例, 胃癌晚期营养不良患者3例, 大面积烧伤患者1例. 所有患者均肠功能恢复且下消化道无梗阻, 但不适宜经口胃进食. 使用Olympus GIF260电子胃镜, 螺旋型带导丝的复而凯鼻空肠营养管(荷兰纽迪希亚公司, 型号CMO, 外径0.33 cm, 长130 cm), 一次性使用圈形异物取出钳的外鞘管一条(上海威尔逊光电仪器公司WS-242DT25, 外径0.24 cm, 长230 cm)等设备.

1.2 *方法* 患者多在胃镜室或床边进行, 取左侧卧位, 所有患者给予吸氧, 监测生命体征, 放好口垫后静注地西泮5-10 mg或丙泊酚0.5-1.5 mg/kg镇静以使患者较好配合完成, 必要时需麻醉医师在场监测. 先剪去鼻营养管尖端保留其侧孔, 甘油充分润滑导丝、外鞘管及剪去尖端的营养管后, 体外将鞘管及营养管组装. 然后经口腔将胃镜插入十二指肠水平部及以下, 助手经胃镜活检孔道插入导丝, 慢推送至十二指肠水平部以近空肠10-20 cm后, 边吸气, 边缓慢回撤胃镜, 并以相同速度轻柔推进活检孔道内的导丝, 直至胃镜撤出口腔. 用手固定导丝, 将组装好的外鞘管及营养管沿导丝缓慢插入足够深度, 再次插入胃镜至小肠, 确认鼻肠营养管到达预定部位, 吸气退出胃镜, 固定空肠营养管, 退出外鞘管及导丝, 剪掉营养管尾端, 经口鼻交换至鼻腔引出接三通接头, 面部固定, 连接注射器, 注入生理盐水检查是否畅通, 摄X片了解鼻空肠营养位置, 记录插入营养管长度(图1).

1.3 *观察指标* 记录置管深度、耗费时间; 腹部平片或造影确定位置; 观察营养管脱位情况(置入后营养管可能发生脱位, 由空肠退回胃腔内). 观察患者腹部情况, 观察患者有无出血、穿孔、吸入性肺炎以及心律失常等置管相关并发症; 追踪置管成功后实施肠内营养的总天数、管路堵塞及拔出情况.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析. 分类资料的构成比用百分数表示. 计量资料符合正态分布使用mean±SD表示; 未满足正态分布用中位数和四分位数间距M(P25, P75)(P25, 第25%分位数, P75, 第75%分位数)描述.

2 结果

2.1 *置管成功率和置管过程耗时* 28例患者鼻空肠营养管置管过程顺利, 均一次性置管成功, 且X线证实在空肠内, 一次性置管成功率为100%. 自胃镜开始插入口腔至导丝及外鞘管退出的总时间记录为导管置入操作时间, 28例置管操作时间为7.5 min±3.8 min, 置管深度达110-130 cm, 平均深度达118.4 cm±6.8 cm.

2.2 *置管相关并发症的发生率* 术中与术后未出现空肠营养管退回胃腔的情况; 28例置管患者24(85.7%)例出现轻微的恶心、呕吐, 但未影响继续操作. 所有患者未发生腹痛、出血、穿孔、吸入性肺炎、心律失常等置管相关的并发症.

创新盘点

本文的外鞘管辅助困难空肠置管法在传统的导丝引导置管基础上利用外鞘管的硬度, 克服传统导丝置管的细、软, 易打折盘卷的缺点, 可有效避免营养管的折曲及降低阻力, 使营养管能通过复杂的解剖腔道, 快速准确的到达指定位置; 且虽然外鞘管具有一定硬度, 但由于位于营养管内, 不会导致胃肠道黏膜损伤.

应用要点

本文的外鞘管辅助困难空肠置管法虽然在置管时间上与部分文献的报道比较未见优势, 但由于我们应用的对象都是常规内镜下空肠置管方法置管失败的困难空肠置管患者, 因此不具有可比性. 且此方法操作简单, 成功率高, 无严重并发症, 未出现空肠营养管脱出现象, 对于无鼻胃镜设备, 内镜经验不够丰富的基层医院有很高的推广价值.

2.3 置管成功后实施肠内营养的时间 28例置管成功的患者均顺利实现肠内营养支持, 对置管的耐受良好. 通过空肠营养管实施肠内营养的中位时间为32 d(16-72 d), 最短10 d, 最长236 d. 实施肠内营养的过程中未发生管道堵塞拔管现象.

3 讨论

早期肠内营养支持因其具有符合生理需求、经济方便、安全有效等优点在临床上受到重视, 尤其当病情危重、机体免疫力下降时, 胃肠外营养易使肠屏障功能受损、消化道细菌移位, 增加肠源性感染; 而肠内营养则能维持胃肠道功能的完整性, 改进肠道黏膜屏障功能, 减少肠道细菌易位, 促进肠道功能的恢复[4-6]. 经鼻空肠营养是重要的肠道内营养方法, 是许多重症患者快速恢复的必要治疗措施.

放置空肠营养管是保证肠内营养的重要治疗手段, 目前主要有手术和非手术两大类方法. 手术放置是在手术过程中为患者直接放置; 非手术放置有床头盲法插入、X线下引导以及内镜引导的方法实施. 床头盲法插入一般需时较长, 需多次X线下定位, 常因管端不易通过幽门而难以到达目的位置, 如果为胃动力减弱者, 即使通过改良使用螺旋管, 其成功率也仅17%[7,8]. X线引导法置管成功率高(86.6%-91.0%), 但存在着电离辐射损伤和不能床头实施的缺点[8,9]. 内镜引导下置管具备直视、快速、床头可进行等特点, 目前已成为主流的鼻空肠管置入方法, 其应用广泛, 成功率高[3]. 报道置管方法技巧甚多, 如内镜下直接钳夹拖拉置管法、圈套器圈套推进法、钳夹捆绑缝线置管法、经内镜活检孔道直接置管法、内镜下留置导丝引导置管法等[8,10-12]. 李丹丹等[13]使用圈套器圈套推进法对56例患者进行置管, 成功率仅为87.5%, 且移位率达12.5%, 即使在此技术上引入钳夹导入技术, 成功率提高, 但仍有2.9%的移位率, 同时存在钳夹时容易损伤胃黏膜的风险. 赵志峰等[14]对比钳夹技术及使用鼻胃镜导丝引导置入, 发现钳夹技术成功率85%; 平均操作时间750.3 s±445.9 s, 6例患者发生空肠营养管脱位; 而鼻胃镜导丝引导置入对比成功率高(100%), 用时短(157.4 s±79.3 s). 闫炎等[15]也对比经口胃镜下直视钳夹置管、经口胃镜导丝引导置管、鼻胃镜导丝引导下置管三种方法成功率及置管时间, 推荐使用经鼻胃镜导丝置管, 尤其是在消化道狭窄、消化道术后的患者. 但也认为这类患者无论以何种方法置管后, 营养管脱出的可能性均相对较高, 可能需要反复置管.

但对于基层医院, 超细鼻胃镜配置有限, 鼻胃镜导丝引导下置管法开展受到限制, 且有上消化道手术患者, 局部解剖结构破坏, 即使鼻胃镜导丝引导, 也只能将导管通过幽门, 营养管进入空肠需盲视下操作, 部分需要局部肠管蠕动助其到位, 但由于患者胃肠功能障碍, 常不能到达满意效果. 而直接钳夹拖拉置管法、圈套器圈套推进法、钳夹捆绑缝线等方法, 操作相对复杂, 耗费时间较长, 对患者心率、血压波动较大, 不利于危重患者, 且要求操作者具有熟练的内镜操作经验, 推广较难. 我们将存在胃肠功能障碍或上消化道手术, 经常规内镜下空肠置管方法置管失败的患者定义为困难空肠置管. 上述患者我们采用外鞘管辅助推送, 导丝引导置管的方法, 取得了满意的效果. 此方法在传统的导丝引导置管基础上利用外鞘管的硬度, 克服传统导丝置管的细、软, 易打折盘卷的缺点, 可有效避免营养管的折曲及降低阻力, 使营养管能通过复杂的解剖腔道, 快速准确的到达指定位置; 且虽然外鞘管具有一定硬度, 但由于位于营养管内, 不会导致胃肠道黏膜损伤. 我们的研究虽然在置管时间上与部分文献的报道比较未见优势, 但由于我们应用的对象都是常规内镜下空肠置管方法置管失败的困难空肠置管患者, 因此不具有可比性. 且此方法操作简单, 成功率高, 无严重并发症, 未出现空肠营养管脱出现象, 对于无鼻胃镜设备, 内镜经验不够丰富的基层医院有很高的推广价值.

我们在操作过程中, 为提高置管成功率要注意以下几点: (1)退出胃镜, 插入外鞘管及营养管时, 助手需固定导丝, 防止滑出; 退出胃镜、外鞘管及导丝时, 术者与助手的进退一定要同步, 以防止导丝、营养管退入胃内造成置管失败; (2)导丝、外鞘管需充分甘油润滑, 避免损伤营养管, 避免退出导丝和外鞘管后营养管跟随脱出; (3)安置进导丝时需注气使胃肠管腔充盈, 有利于导丝、外鞘管、营养管插入; 但抽出时需抽吸, 使肠管空瘪, 使营养管充分拉直, 防止结襻; (4)置管成功后要外固定好鼻

肠营养管, 防止脱落; 放置好鼻空肠营养管后, 注入生理盐水检查是否通畅; 注入营养液也要循序渐进, 让肠道适应, 促进肠道功能恢复; 同时在营养液输注的前后一定要冲管, 保持管腔通畅.

外鞘管辅助困难空肠置管法是一种成功率高的方法, 本组患者28例置管成功率100%, 患者易耐受, 术后无空肠营养管退回胃腔, 无腹痛、出血、穿孔、吸入性肺炎等并发症发生. 总之, 外鞘管辅助困难空肠置管法成功率高、耐受性好, 具有操作简单、安全、有效、准确等特点, 为肠内营养提供了好方法, 值得临床推广.

4 参考文献

1 汪旭, 周环, 刘晓东, 赵延辉, 孙明军. 胃镜下放置鼻空肠营养管186例临床分析. 中国内镜杂志 2013; 19: 891-893
2 陈大伟, 崔龙, 全志伟, 杜鹏. 2092例肠内营养置管方法分析. 中华临床营养杂志 2009; 17: 141-143
3 张先进, 陈伟焘. 肠内营养常用置管方法的评价. 肠外与肠内营养 2013; 20: 241-244
4 Ong JP, Fock KM. Nutritional support in acute pancreatitis. *J Dig Dis* 2012; 13: 445-452 [PMID: 22908969 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00611.x]
5 黎介寿. 肠内营养-外科临床营养支持的首选途径. 中国实用外科杂志 2003; 10: 171-172
6 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肠外肠内营养学临床指南系列一住院患者肠外营养支持的适应证(草案). 中华医学杂志 2006; 86: 295-299
7 郑祥德, 冯清, 周文来, 兰清, 吴昌徽, 李文彬. 床旁空肠营养管徒手置入技术在危重症病人营养治疗中的应用研究. 肠外与肠内营养 2016; 23: 41-43
8 晋明渊, 吴华星, 徐爱军, 孟蕊, 孟德新. 胃镜下经鼻空肠营养管置管术的技术探讨. 中华消化内镜杂志 2012; 23: 47-48
9 王建忠, 任建安, 王革非, 王小农, 阮冬华, 曾祥福, 谢红英. X线透视下超滑导丝辅助放置鼻空肠营养管的操作技术. 肠外与肠内营养 2013; 20: 107-110
10 黄秀江, 姚源铭, 吴良慧, 方德娟, 杨瑾, 李爱英. 经鼻胃镜导丝引导放置鼻肠管在高位肠外瘘中的应用. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 39-40
11 欧希龙, 孙为豪, 曹大中, 俞谦, 俞婷, 产松苗, 陈国胜, 颜芳, 张有珍, 吴自英, 刘顺英. 胃镜辅助放置鼻胃管和空肠营养管. 世界华人消化杂志 2007; 15: 655-658
12 滕进波, 张丽红, 张文君, 张志东. 经结肠镜活检孔道鼻胆管辅助快速放置鼻空肠营养管技术探讨. 临床医学 2014; 34: 74-75
13 李丹丹, 张斌, 李长锋, 杨蕾, 张宝刚, 金景鹏, 张莹, 赵天成. 胃镜辅助下置放小肠营养管126例回顾性分析. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 285-286
14 赵志峰, 宫照杰, 杨卓, 麻树人, 张宁, 孙亚男, 金晓龙, 田浩洋, 施阳. 内镜置入鼻空肠营养管两种技术的比较. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 213-215
15 闫炎, 吴齐. 上消化道肿瘤病人围手术期内镜辅助置入鼻空肠营养管的不同方法比较. 肠外与肠内营养 2014; 21: 241-243

同行评价

本文总结利用外鞘管辅助放置鼻空肠管的方法及应用效果. 结果表明该方法的成功率高, 操作简单、安全. 本文对临床上困难空肠置管提供了一种解决方法和手段, 具有一定的临床实践意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 620-626

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.620

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

慢性乙型肝炎患者免疫耐受和活动状态肝组织内HBsAg和HBcAg表达差异

吴家箴, 黄仁刚, 杨兴祥

背景资料

肝穿刺活检取得组织标本, 采用免疫组织化学LDP法染色检测肝组织内乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg), 再通过半定量计分法评价表达强度, 为研究肝组织内HBsAg、HBsAg在免疫耐受和活动状态的表达差异, 分析其与肝组织炎症活动度分级、纤维化分期、血清乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA载量等的关系提供了实验室基础.

同行评议者

高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病; 林世德, 教授, 遵义医学院附属医院临床医学研究所, 遵义医学院传染病教研室及附属医院感染科; 王兵, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院中医科

吴家箴, 黄仁刚, 杨兴祥, 四川省人民医院感染科 四川省成都市 610072

吴家箴, 主治医师, 主要从事慢性肝病诊断与治疗学的研究.

作者贡献分布: 病例资料整理、统计分析及论文写作由吴家箴完成; 黄仁刚完成肝穿操作与病例资料提供; 杨兴祥审阅并提出修改意见.

通讯作者: 杨兴祥, 主任医师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 四川省人民医院感染科.
xxyang508@tom.com

收稿日期: 2016-12-07
修回日期: 2017-01-23
接受日期: 2017-02-13
在线出版日期: 2017-03-08

Differences in HBsAg and HBcAg expression in liver tissues between chronic hepatitis B patients with immunologic tolerance *vs* immune activity

Jia-Zhen Wu, Ren-Gang Huang, Xing-Xiang Yang

Jia-Zhen Wu, Ren-Gang Huang, Xing-Xiang Yang, Department of Infectious Diseases, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xing-Xiang Yang, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Sichuan Provincial People's Hospital, 32 West Second Section First Ring Road, Qingyang District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. xxyang508@tom.com

Received: 2016-12-07
Revised: 2017-01-23
Accepted: 2017-02-13
Published online: 2017-03-08

Abstract

AIM

To address the clinical and pathological differences between chronic hepatitis B (CHB) patients with immune tolerance *vs* immune activity for hepatitis B virus (HBV).

METHODS

One hundred and two patients in CHB immune tolerance phase were assigned to the immune tolerance group, and 215 patients in CHB immune clearance or reactivation phase were assigned to the immune activity group. The two groups were compared for differences in hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core antigen (HBcAg) expression in liver tissues, gender, alanine transaminase, serum HBV DNA load, liver inflammatory activity grade, and fibrosis stage.

RESULTS

Membrane HBsAg expression intensity in liver tissues was lower in the immune tolerance group than in the immune activity group (P = 0.037). HBcAg expression intensity in liver tissues and nuclear HBcAg expression intensity were significantly higher in the immune tolerance group than in the immune activity group (P = 0.00). In the immune activity group, HBsAg expression intensity in liver tissues was positively correlated with HBV DNA load (P = 0.019), and HBcAg expression intensity in liver tissues, plasma HBcAg expression intensity and nuclear HBcAg expression intensity were all positively correlated with HBV DNA load (P < 0.05 for all), while HBcAg

expression intensity in liver tissues and nuclear HBcAg expression intensity were negatively correlated with liver inflammatory activity grade and fibrosis stage ($P < 0.05$ for both). In the immune tolerance group, cytoplasmic HBsAg expression intensity in liver tissues was positively correlated with liver inflammatory activity grade and fibrosis stage ($P = 0.016$ and $P = 0.003$, respectively).

CONCLUSION

Membrane HBsAg expression intensity in liver tissues is positively correlated with the CHB activity; cytoplasmic HBsAg expression in liver cells might provide the target antigen in the immune tolerance phase. HBcAg expression in liver cell nucleus is not only key to both CHB replication, the breaking of immune tolerance and its progression into immune activity, but also essential for inflammatory activity and fibrosis progression in liver tissues.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: IHC staining; Immune tolerance phase; HBsAg; HBcAg

Wu JZ, Huang RG, Yang XX. Differences in HBsAg and HBcAg expression in liver tissues between chronic hepatitis B patients with immunologic tolerance *vs* immune activity. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 620-626 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/620.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.620

摘要

目的

分析慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染免疫耐受和活动状态的临床和病理学差别.

方法

选择102例CHB免疫耐受期患者组成免疫耐受组, 215例CHB免疫清除期或再活动期患者组成免疫活动组, 分析两组间肝组织内乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)的表达、性别、谷丙转氨酶、血清HBV DNA载量、肝脏炎症活动度分级(G)和纤维化分期(S)的差异.

结果

免疫耐受组的HBsAg胞膜表达强度低于免疫活动组($P = 0.037$), 而肝组织内HBcAg表达强度、HBcAg胞核表达强度显著高于免疫活动组($P = 0.00$). 仅在免疫活动组, 肝组织内HBsAg表达强度与HBV DNA存在正相关性($P = 0.019$), 肝组织内HBcAg表达强度、HBcAg胞浆和胞核表达强度与HBV DNA均存在正相关性(均$P<0.05$); 肝组织内的HBcAg表达强度和HBcAg胞核表达强度与G、S存在负相关性(均$P<0.05$). 仅在免疫耐受组, 肝组织内的HBsAg胞浆表达强度与G、S存在正相关性($P = 0.016$和$P = 0.003$).

结论

肝组织内的HBsAg胞膜表达强度与CHB免疫活动程度呈正相关. 肝细胞胞浆内表达的HBsAg有可能系免疫耐受状态机体攻击的靶抗原. 肝细胞核内表达的HBcAg即是CHB病毒复制, 又是免疫耐受状态的打破进展至免疫活动状态的关键, 也是肝组织炎症活跃和纤维化进展的关键.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 免疫组织化学染色; 免疫耐受期; 乙型肝炎病毒表面抗原; 乙型肝炎核心抗原

核心提要: 乙型肝炎病毒感染的划分为4个期: 免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期. 本文研究慢性乙型肝炎患者免疫耐受和活动状态的临床和病理学差别, 探讨免疫耐受状态打破进展至免疫活动状态的机制.

吴家箴, 黄仁刚, 杨兴祥. 慢性乙型肝炎患者免疫耐受和活动状态肝组织内HBsAg和HBcAg表达差异. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 620-626 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/620.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.620

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的自然史可人为划分为4个期, 即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期[1]. 免疫耐受期是HBV慢性感染的特殊阶段, 机体免疫系统对HBV处于耐受状态, 持续时间长者可达数十年之久[2]. 受多种因素影响, 如病毒、宿主一些外在因素以及医学干预, 免疫耐受状态打破进展至免疫活动状态. 本文着重于研究慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患

研发前沿

免疫耐受期是HBV慢性感染的特殊阶段, 机体免疫系统对HBV处于耐受状态, 持续时间长者可达数十年之久. 受何种因素影响免疫耐受状态打破进展至免疫活动状态是目前国内外学者研究的热点难点.

相关报道 目前大部分学者认为HBsAg膜型表达可作为活跃的HBV复制的敏感和特异标志; HBcAg由细胞核向细胞浆漂移过程是肝组织炎症趋于活跃的重要标志.

者免疫耐受和活动状态的临床和病理学差别, 进一步揭示由免疫耐受状态进入免疫活动状态的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-01/2012-12在四川省人民医院住院的317例CHB患者的资料进行回顾性研究, 以我国2015年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》更新版[1]描述的免疫耐受期、免疫清除期、再活动期临床特征作为纳入标准. 所有患者均无失代偿性肝病的临床表现和实验室依据, 排除合并其他病毒性肝炎、药物性肝病、遗传性肝病、血吸虫性肝病以及自身免疫性疾病、内分泌与代谢疾病、血液系统疾病, 均未接受干扰素α、核苷(酸)类、甾体激素类、甘草酸类药物治疗. 所有患者临床及生化、影像学资料均采集自肝穿刺前1 wk之内, 其中男性177例, 女性140例, 男女比例1.26∶1, 年龄15-70岁, 平均年龄30岁±18岁.

1.2 方法

1.2.1 肝组织病理: 首先彩超定位, 局麻后用美国巴德活检针MN1816获取肝组织. 标本置于10%甲醛溶液内固定, 石蜡包埋, 切片, 行HE染色、网状纤维染色; 病理学免疫组织化学采用LDP法染色检测肝组织内乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg), 试剂购自福州迈新生物技术有限公司. 由四川省人民医院病理科医师评价标本的质量和读片. 病理学诊断参照2000年修订的《病毒性肝炎防治方案》[3]的标准, 包括炎症活动度分级(G_0-G_4)、纤维化分期(S_0-S_4). 肝组织内HBsAg、HBcAg表达强度的评价参考半定量计分法, 参照Chu提出的标准[4]: 无肝细胞着色为(-), 着色肝细胞<10%为(1+), 10%-50%为(2+), >50%为(3+).

1.2.2 实验室检测: (1)血清HBV DNA采用实时荧光定量PCR检测法(ABI7500实时PCR定量检测仪, 试剂购自中山大学达安基因股份有限公司); (2)血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)采用日本OlympusAU2700型全自动生化分析仪检测, 其正常值上限为40 IU/L; (3)乙型肝炎标志物采用ELISA检测(HAMILTON全自动酶免分析仪2420, 试剂购自北京万泰生物药业有限公司).

统计学处理 选用SPSS19.0软件进行统计学分析. 非正态分布计量资料如年龄、ALT、HBV DNA, 采用均数±四分位数间距M±QR表示, 秩和检验比较. 计数资料采用例数表示, 率和构成比的比较采用χ^2检验. 等级资料采用例数表示, 秩和检验比较, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 317例患者免疫耐受和免疫活动两组之间的一般情况差异 免疫耐受组的年龄、ALT、肝脏炎症活动度分级(G)和肝脏纤维化分期(S)低于免疫活动组, 但血清HBV DNA载量显著高于免疫活动组, 均存在统计学差异(均P<0.05). 免疫耐受组的年龄低于免疫活动组(27.42岁±12.25岁 *vs* 35.32岁±17岁, P = 0.00); ALT低于免疫活动组(27.48 U/L±15.25 U/L *vs* 58.5 U/L±26 U/L, P = 0.00); G和S低于免疫活动组(P = 0.007和P = 0.001); 但血清HBV DNA载量显著高于免疫活动组(3.8×10^7 IU/ML±4.5×10^7 IU/ML *vs* 1.8×10^7 IU/ML±3.0×10^7 IU/ML, P = 0.00)(表1).

2.2 免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达差异 免疫耐受组的肝组织内HBsAg表达强度、HBsAg胞浆表达强度与免疫活动组无统计学差异(P = 0.384和P = 0.317); HBsAg胞膜表达强度低于免疫活动组, 存在统计学差异(P = 0.037). 免疫耐受组肝组织内HBcAg表达强度、HBcAg胞核表达强度显著高于免疫活动组, 有统计学意义(P = 0.00); HBcAg胞浆表达强度与免疫活动组无统计学差异(P = 0.10, 表2).

2.3 免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达与血清HBV DNA载量相关关系 免疫活动组肝组织内HBsAg表达强度与HBV DNA存在正相关性(P = 0.019, r = 0.16). 免疫活动组肝组织内HBcAg、HBcAg胞浆和HBcAg胞核表达强度与HBV DNA均存在正相关性(P = 0.00, r = 0.455; P = 0.015, r = 0.163; P = 0.00, r =0.45)(图1, 表3).

2.4 免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达与G、S的相关关系 免疫耐受组HBsAg胞浆表达强度与G、S存在正相关性(P = 0.016, r = 0.237和P = 0.003, r = 0.293). 免疫活动组肝组织内HBcAg表达强度与G、S存在

表 1　317例患者免疫耐受和免疫活动两组之间的一般情况差异

分组	年龄(M ± QR, 岁)	性别(男/女)	ALT(M ± QR, U/L)	HBV DNA(M ± QR, IU/ML)	G(*n*)					S(*n*)				
					0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
免疫耐受组(*n* = 102)	27.42 ± 12.25	40/62	27.48 ± 15.25	$3.8\times10^7\pm4.5\times10^7$	0	41	61	0	0	15	85	1	1	0
免疫活动组(*n* = 215)	35.32 ± 17	137/78	58.5 ± 26.0	$1.8\times10^7\pm3.0\times10^7$	0	71	92	47	5	21	157	26	11	0
统计量	*t* = 11711.50	χ^2 = 16.847	*t* = 7261.0	*t* = 21228.0	*t* = 14332.0					*t* = 14268.50				
*P*值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.007					0.001				

ALT: 谷丙转氨酶; HBV DNA: 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸.

表 2　免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达差异 (*n*)

分组	肝组织内HBsAg表达强度				HBsAg胞浆表达强度				HBsAg胞膜表达强度				肝组织内HBcAg表达强度				HBcAg胞浆表达强度				HBcAg胞核表达强度			
	−	+	++	+++	−	+	++	+++	−	+	++	+++	−	+	++	+++	−	+	++	+++	−	+	++	+++
免疫耐受组(*n* = 102)	0	23	28	51	0	4	12	86	2	19	45	36	36	29	30	7	96	3	2	1	38	8	28	28
免疫活动组(*n* = 215)	6	34	56	119	8	5	30	172	9	31	65	110	146	45	23	1	210	5	0	0	147	8	32	28
统计量*t*值	15616.50				16682.0				14750.0				20344.0				16615.50				19670.0			
*P*值	0.384				0.317				0.037				0.00				0.10				0. 00			

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBcAg: 乙型肝炎核心抗原.

负相关性($P = 0.001$, $r = -0.231$和$P = 0.00$, $r = -0.238$); HBcAg胞核表达强度与G、S存在负相关性($P = 0.001$, $r = -0.230$和$P = 0.001$, $r = -0.234$, 图2, 表3).

3　讨论

本文选择102例CHB免疫耐受期患者组成免疫耐受组, 全部系血清HBsAg、HBeAg阳性和ALT正常(10-40 U/L), HBV DNA水平高(1.0×10^6-1.29×10^8 IU/ML), 肝组织学病理以轻度慢性肝炎(G_0-G_2期患者占100%)和轻度纤维化为主(S_0-S_2期患者占99.01%). 选择215例CHB免疫清除期或再活动期患者组成免疫活动组, 全部系ALT升高(41-280 U/L), 血清HBV DNA水平>2000 IU/mL(2.3×10^3-1.0×10^8 IU/ML), 其中血清HBeAg阳性(46.9%). 这是较为接近且真实反映慢性HBV感染者免疫耐受和

创新盘点
本文着重对比肝组织内HBsAg表达强度、HBcAg表达强度在免疫耐受及活动状态的差异, 分析与肝组织炎症活动度分级、纤维化分期、血清HBV DNA载量存在的相关关系.

应用要点 本文着重研究慢性乙型肝炎患者免疫耐受和活动状态的临床和病理学差别, 进一步揭示由免疫耐受状态进入免疫活动状态的机制.

表 3　免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达与血清HBV DNA载量、G、S的关系 (*n*)

分组	肝组织内HBsAg表达强度				HBsAg胞浆表达强度				HBsAg胞膜表达强度				肝组织内HBcAg表达强度				HBcAg胞浆表达强度				HBcAg胞核表达强度			
	免疫耐受组		免疫活动组		免疫耐受组		免疫活动组		免疫耐受组		免疫活动组		免疫耐受组		免疫活动组		免疫耐受组		免疫活动组		免疫耐受组		免疫活动组	
	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值
HBV DNA	0.660	0.044	0.019	0.160	0.744	−0.033	0.062	0.127	0.689	−0.054	0.803	−0.017	0.162	0.140	0.00	0.455	0.983	0.002	0.015	0.165	0.277	0.109	0.000	0.450
G	0.236	0.118	0.691	0.027	0.016	0.237	0.487	−0.048	0.100	0.164	0.451	−0.052	0.294	−0.105	0.001	−0.231	0.097	−0.165	0.792	−0.018	0.878	0.015	0.001	−0.230
S	0.605	0.052	0.959	−0.004	0.003	0.293	0.291	0.072	0.768	0.030	0.740	−0.023	0.229	−0.120	0.00	−0.238	0.394	0.085	0.710	−0.026	0.248	−0.115	0.001	−0.234

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBcAg: 乙型肝炎核心抗原; HBV DNA: 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸; G: 肝脏炎症活动度分级; S: 肝脏纤维化分期.

免疫活动状态的数据. 本研究显示: 免疫耐受状态患者的年龄、ALT、肝脏炎症活动度和纤维化低于免疫活动状态患者, 但血清HBV DNA载量显著高于免疫活动状态患者. 符合免疫耐受状态的特点: HBeAg阳性、HBV DNA载量高、血清ALT及AST正常, 肝脏损伤轻微[5].

关于肝组织内HBsAg在免疫耐受和活动状态的表达差异, 国外研究[6]认为HBsAg膜型表达与血清HBV DNA定量的一致率为98.7%, 可作为活跃的HBV复制的敏感和特异标志, HBsAg的胞浆型表达或其分布与病变活动无相关性. 本研究显示: 肝组织内的HBsAg胞膜表达强度在免疫耐受状态低于免疫活动状态, 但HBsAg胞浆表达强度则并无差异. 说明免疫耐受状态肝组织内的HBsAg胞膜表达强度低, 免疫活动状态表达强度高, 但HBsAg胞浆表达强度则无变化. 提示肝组织内HBsAg胞膜表达强度与CHB免疫活动程度呈正相关, 但HBsAg胞浆表达强度则与之无相关关系.

肝组织HBsAg的表达与肝组织炎症活动度分级(G)和纤维化分期(S)的相关性, 乐晓华等[7]研究认为肝细胞内HBsAg表达强度或表达方式与炎症分级、纤维化分期和血清HBV载量均无相关性. 而本研究显示: 肝组织内的HBsAg胞浆表达强度仅在免疫耐受状态与肝组织炎G、S存在正相关性. 说明免疫耐受状态肝组织内的HBsAg胞浆表达强度高, 肝组织炎G、S程度也高. 目前大量文献表明, CHB即使处于免疫耐受期, 仍然存在不同程度的疾病进展[8]. 提示在肝细胞胞浆内表达的HBsAg与免疫耐受期疾病进展有密切关系, 有可能系免疫耐受期机体攻击的靶抗原.

关于肝组织内HBcAg在免疫耐受和活动状态的表达, 近年报道较为一致. 刘晖等[9]报道免疫耐受期以HBcAg表达以核型为主. 艾书玲等[10]报道慢性HBV感染表现出由免疫耐受期→免疫清除期→非活动或低(非)复制期→再活动期的自然过程, 在这个过程中, 肝组织HBcAg经过了以核型为主→浆型为主→阴性→浆型为主的规律性变化. 目前大部分学者认为HBcAg由细胞核向细胞浆漂移过程是肝组织炎症趋于活跃的重要标志[11], 存在于肝细胞核内的HBcAg是肝脏炎症较为静止时的表现形式, 胞浆表达HBcAg的肝细胞是细胞免疫效应攻击的靶细胞[12]. 本研究显示: 肝组织内的HBcAg表达强度和HBcAg胞核表达强度在免疫耐受状态显著高于免疫活动状态, 但HBcAg胞浆表达强度则并无差异. 提示肝细胞核内的HBcAg表达强度高, 机体处于免疫耐受状态; 肝细胞核内的HBcAg表达强度低, 机体处于免疫活动状态. 说明细胞核内的HBcAg可能并非直接引起机体对被感染肝细胞的免疫应答的靶抗原. 但有研究[13]发现免疫清除肝胞核内HBcAg转移至胞浆, 提示病毒抗

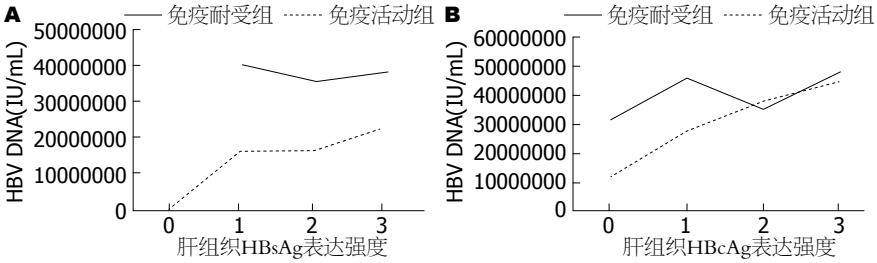


图 1　免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg、HBcAg表达强度与HBV DNA的关系. A: HBsAg表达强度与HBV DNA呈正相关性; B: HBcAg表达强度与HBV DNA呈正相关性.

名词解释

免疫组织化学染色: 是用一抗与被检测组织中目的蛋白抗原结合, 然后有标记的二抗与一抗进行结合, 最后通过显色反应, 进而确认所要检测蛋白抗原的定位、半定量等.

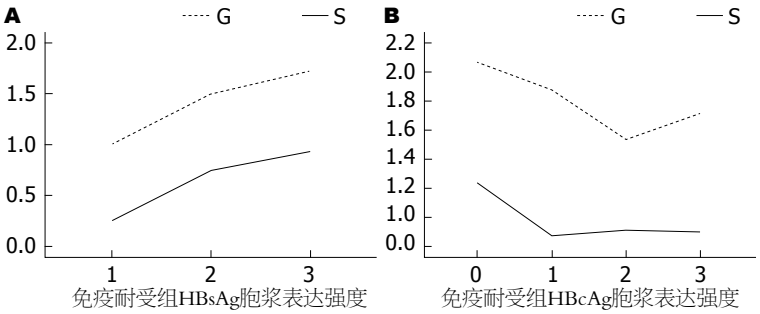


图 2　免疫耐受和免疫活动两组肝组织内HBsAg和HBcAg表达与G、S的关系. A:免疫耐受组HBsAg胞浆表达强度与G、S呈正相关性; B: 免疫活动组HBcAg胞核表达强度与G、S呈负相关性.

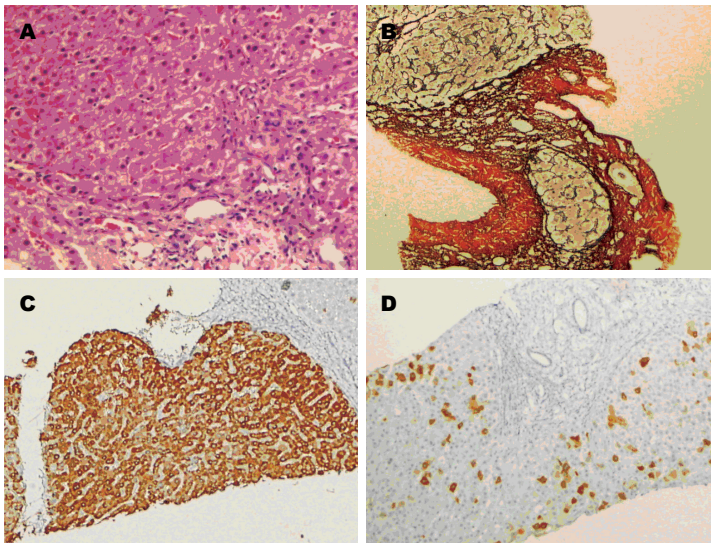


图 3　免疫组织化学染色病理图像. A: HE染色(×200); B: 网状纤维染色(×100); C: HBsAg免疫组织化学染色(×200); D: HBcAg免疫组织化学染色(×200).

原呈递的改变有可能导致了免疫耐受的丧失, 也有研究[4]表明在免疫清除期肝细胞核内的HBcAg向胞浆的转移继发于肝脏受损和肝脏再生之后. 说明CHB免疫耐受状态的打破进展至免疫活动状态的关键与细胞核内的HBcAg的表达强度的密切相关.

肝组织内HBcAg表达强度与G和S的相关性目前研究结果不一, 免疫耐受和活动状态下上述情况的相关报道亦少. Chu等[4]报道患者生化学及组织学炎症水平与HBcAg呈核型表达的程度呈显著负相关. 王功遂等[14]报道浆膜型HBcAg的表达强度与肝脏炎症程度间存在明显的负相关. 本研究显示: 肝组织内的HBcAg表达强度和HBcAg胞核表达强度仅在免疫活动状态与G、S存在负相关性, 但HBcAg胞浆表达强度则与之无相关性. 形成免疫活动状态患者的肝脏炎症重纤维化程度高, 而肝细胞核内HBcAg的表达减少的病理图像(图3). 而在

同行评价
本文说理明确、层次清晰, 对治疗慢性乙型肝炎有一定的理论意义和临床应用价值.

免疫耐受状态患者中则不存在上述现象. 提示导致肝脏G和S升高的关键与肝细胞核内的HBcAg表达强度密切相关.

HBsAg和HBcAg表达强度与血清HBV DNA载量的关系目前报道较多. 邢汉前等[15]报道HBV慢性感染者肝细胞内HBsAg表达与血清HBV DNA对数值无相关性, 而肝细胞内HBcAg阳性表达与血清HBV DNA对数值呈正相关. 王功遂等[14]报道肝细胞内HBsAg表达强度与血浆HBV DNA定量只表现较弱相关性; 肝细胞内HBcAg表达强度与血浆HBV DNA定量呈明显正相关. 大多数学者认为肝细胞内HBcAg阳性表达越强, 则肝细胞内HBV DNA复制水平越高[16]. 本研究显示: 仅在免疫活动组, 肝组织内HBsAg表达强度, 肝组织内HBcAg表达强度、HBcAg胞浆表达强度和HBcAg胞核表达强度与HBV DNA均存在正相关性. 其中肝细胞核内的HBcAg表达强度与HBV DNA的相关系数高达0.45, 提示肝细胞核内的HBcAg与HBV复制的关系最为紧密.

总之, CHB的发病机制是免疫损伤而不是HBV对肝细胞的直接细胞不良反应[17], 肝细胞内HBV抗原的复制和表达激发炎症活动, 引起一系列的组织病变. CHB免疫耐受状态的打破进展至免疫活动状态、肝组织炎症活跃和纤维化进展均与肝细胞核内的HBcAg的表达强度密切相关, 此方面应继续深入研究.

4 参考文献

1 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1941-1954
2 Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 100-107 [PMID: 19207972 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01941.x]
3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
4 Chu CM, Yeh CT, Sheen IS, Liaw YF. Subcellular localization of hepatitis B core antigen in relation to hepatocyte regeneration in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1995; 109: 1926-1932 [PMID: 7498658 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90760-2]
5 Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, Cheung SK, Wong WM, Lau GK. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007; 46: 395-401 [PMID: 17628874 DOI: 10.1002/hep.21724]
6 张玉果, 王泰龄. 慢性乙型肝炎肝组织内HBsAg、HBcAg的表达及临床研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 189-192
7 乐晓华, 陈心春, 林巧, 李美忠, 王敏, 刘赛云, 余志勇, 周伯平. 慢性乙型肝炎患者肝组织中HBV抗原表达特征及临床意义. 中华实验和临床病毒学杂志 2007; 21: 41-43
8 黄珊, 何清, 唐奇远, 唐蔚, 敖飞健, 李知玉, 张斌, 白冰. 112例慢性HBV感染免疫耐受期患者肝组织病理学特点. 中国肝脏病杂志(电子版) 2011; 3: 16-20
9 刘晖, 祖可佳, 常静, 吕福东, 孙琳, 孔贺利, 张世杰, 宋晨朝, 戴洁. 慢性乙型肝炎免疫耐受期患者肝穿组织的临床病理学特征. 中国医药导报 2011; 8: 18-21
10 艾书玲, 何清, 唐奇远, 吴繁, 唐情容, 敖飞健, 廖雪姣, 赵连三. 慢性HBV感染自然史各期肝组织HBcAg演变规律的探讨. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2014; 8: 396-399
11 唐奇远, 何清, 乐晓华, 吕德良, 张香梅, 敖飞健, 唐怡敏, 黄珊. 958例慢性乙型肝炎患者肝细胞内HBcAg分布规律的研究. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 204-206
12 Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-S181 [PMID: 16447285 DOI: 10.1002/hep.20956]
13 Frelin L, Wahlström T, Tucker AE, Jones J, Hughes J, Lee BO, Billaud JN, Peters C, Whitacre D, Peterson D, Milich DR. A mechanism to explain the selection of the hepatitis e antigen-negative mutant during chronic hepatitis B virus infection. *J Virol* 2009; 83: 1379-1392 [PMID: 19004949 DOI: 10.1128/JVI.01902-08]
14 王功遂, 王曼曼, 谢秋里, 明朗, 姜湘宁, 陈乐无, 刘梅华. HBsAg、HBcAg在慢性乙型肝炎肝细胞内的表达及临床意义. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 287-289
15 邢汉前, 辛绍杰, 赵景民, 陈黎明, 李保森, 游绍莉, 赵军, 周光德, 潘登. HBV慢性感染免疫耐受期患者肝组织内NK细胞及Kupffer细胞的研究. 中国现代医学杂志 2007; 17: 1330-1333
16 Chan HL, Leung NW, Hussain M, Wong ML, Lok AS. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology* 2000; 31: 763-768 [PMID: 10706570 DOI: 10.1002/hep.510310330]
17 李春娜, 夏瑾瑜, 周耀勇, 黄珊凤. 慢性乙型肝炎患者肝脏病理与年龄、血清ALT、HBV DNA、HBeAg关系的探讨. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 1514-1515

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 627-631

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.627

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

PDCA循环护理模式对伴有焦虑抑郁状态的老年胃食管反流病患者的临床应用

何明鸣

何明鸣, 浙江省金华市第二医院精神科一病区 浙江省金华市 321000

何明鸣, 护师, 主要从事老年疾病的护理研究.

作者贡献分布: 何明鸣独立完成此篇文章.

通讯作者: 何明鸣, 护师, 321000, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 金华市第二医院精神科一病区.
nana881980@163.com
电话: 0579-82312797

收稿日期: 2016-12-25
修回日期: 2017-01-10
接受日期: 2017-01-17
在线出版日期: 2017-03-08

Clinical effects of PDCA cycle-based nursing care in elderly gastroesophageal reflux disease patients with anxiety and depression

Ming-Ming He

Ming-Ming He, Department of Psychiatry, the Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ming-Ming He, Nurse, Department of Psychiatry, the Second Hospital of Jinhua, 158 Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. nana881980@163.com

Received: 2016-12-25
Revised: 2017-01-10
Accepted: 2017-01-17
Published online: 2017-03-08

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of PDCA cycle-based nursing care in elderly gastroesophageal reflux disease (GERD) patients with anxiety and depression.

METHODS

Seventy-two GERD patients with anxiety and depression were selected and randomly divided into a control group and an observation group, with 36 cases in each group. Both groups received routine nursing care, and the observation group was additionally given PDCA cycle-based nursing care. The quality of life score, clinical symptom scores, self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) scores and compliance were compared between the two groups.

RESULTS

SAS and SDS scores were significantly lower in both groups after nursing than before nursing ($P < 0.05$), and SAS and SDS scores were significantly lower in the observation group than the control group ($P < 0.05$). Clinical symptoms and quality of life scores were significantly improved in both groups after nursing ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group ($P < 0.05$). Compared with the control group, patient compliance was significantly better in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

PDCA cycle-based nursing care can improve clinical symptoms, reduce anxiety and depression, and improve patient compliance in elderly GERD patients with anxiety and depression.

背景资料

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床常见的症状性疾病之一, 以往报道多与胃食管运动功能障碍有关. 现在认为, 精神心理因素能通过神经内分泌系统影响胃肠运动功能, 与胃肠疾病的发生发展有密切联系.

同行评议者

周谊霞, 副教授, 贵阳医学院护理学院

研发前沿
PDCA循环护理目前国内报道较少. 在国外文献中也鲜有提到PDCA循环护理与GERD的联系.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PDCA cycle-based nursing; Anxiety and depression; Gastroesophageal reflux disease; Quality of life; Compliance

He MM. Clinical effects of PDCA cycle-based nursing care in elderly gastroesophageal reflux disease patients with anxiety and depression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 627-631 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/627.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.627

摘要

目的

PDCA循环护理模式对伴有焦虑抑郁状态的老年胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者的临床应用.

方法

选取伴有焦虑抑郁状态GERD患者72例, 随机分为对照组和观察组各36例, 对照组行常规护理, 观察组在对照组基础上应用PDCA护理模式, 观察2组生活质量评分、临床症状评分、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分及依从性.

结果

护理后2组SAS、SDS评分均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组SAS、SDS评分明显低于对照组(P<0.05). 与护理前比较, 2组患者临床症状评分组内比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 且护理后观察组临床症状改善明显优于对照组(P<0.05). 与护理前比较, 2组患者生活质量评分均升高, (P<0.05); 且护理后观察组评分明显优于对照组(P<0.05). 与对照组比较, 观察组患者依从性明显提高(P<0.05).

结论

应用PDCA护理模式能提高伴有焦虑抑郁状态的GERD患者的生活质量, 进一步改善临床症状, 降低焦虑抑郁心理状态和提高其依从性.

相关报道
有研究表明, PDCA循环护理干预可有效提高GERD患者临床效果, 改善生活质量.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: PDCA护理模式; 焦虑抑郁; 胃食管反流病; 生活质量; 依从性

核心提要: 精神心理因素对胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者的发病、临床症状、治疗和生活质量等方面有很大影响, 可见降低焦虑抑郁心理能改善临床疗效, 也是治疗GERD疾病的重大突破.

何明鸣. PDCA循环护理模式对伴有焦虑抑郁状态的老年胃食管反流病患者的临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 627-631 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/627.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.627

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床常见的症状性疾病之一, 主要以烧心、反酸等为临床表现. 发病原因和机制复杂, 以往报道多与胃食管运动功能障碍有关. 现在越来越多研究[1]认为, 精神心理因素能通过神经内分泌系统影响胃肠运动功能, 与胃肠疾病的发生发展有密切联系. 所以临床上对伴有精神心理因素的GERD患者, 给予标准剂量药物治疗后, 近1/3症状尚未缓解[2]. 我们查阅了大量文献, 发现国内应用PDCA护理模式对GERD护理报道较少. 因此, 为了更好地提高临床治愈率和改善患者生活质量, 我们应用PDCA循环护理模式进行了干预, 疗效满意.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2014-02/2016-08在金华市第二医院住院的72例伴有焦虑抑郁心理状态的GERD患者为研究对象. 按照住院顺序采用随机数字表法, 随机分为对照组与观察组各36例. 对照组男22例, 女14例, 年龄56-74岁, 平均年龄63.5岁±12.6岁, 病程1-8年, 平均病程5.4年±2.1年. 观察组男24例, 女12例, 年龄57-78岁, 平均年龄65.2岁±13.1岁, 病程1.2-9年, 平均病程5.7年±2.3年. 2组患者性别、年龄、病程等资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 诊断均符合《内科学》[3]中GERD标准, 且符合中国精神障碍分类第3版和国际精神疾病分类第10版中关于焦虑抑郁标准.

1.1.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)均符合上述诊断标准者; (2)均自愿参与本研究者; (3)均为老年患者; (4)均通过医院伦理委员会批准.

表 1　2组患者心理状态评分比较 (n = 36, mean ± SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	59.87 ± 8.34	47.34 ± 6.54[a]	56.92 ± 7.63	49.27 ± 6.58[a]
观察组	60.12 ± 8.45	35.49 ± 5.98[ac]	57.03 ± 7.82	41.94 ± 5.84[ac]

[a]P<0.05 *vs* 护理前; [c]P<0.05 *vs* 对照组护理后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

创新盘点
应用PDCA护理模式能提高伴有焦虑抑郁状态的GERD患者的生活质量, 进一步改善临床症状, 降低焦虑抑郁心理状态和提高其依从性.

排除标准: (1)有严重精神、智力障碍者; (2)有恶性肿瘤和血液系统疾病者; (3)有严重心肝肾功能不全者; (4)同时参与其他研究者.

1.2 方法 2组均按照医嘱给予药物对症治疗, 如口服抑酸药和促进胃肠运动功能药物等. 对照组给予常规护理, 如饮食护理、用药护理、心理护理及健康宣教等. 观察组在对照组基础上应用PDCA护理模式, 具体方法如下: (1)P(Plan, 计划护理模式), 护理人员要完全了解和掌握该病的病因病机、治疗方法和预防等, 然后根据患者情况制定针对性强的个体化方案, 包括护理时注意事项、如何进行心理疏导和制定规范生活方式和作息时间表等, 要保证患者能按照护理模式进行实施; (2)D(Do, 执行护理模式), 制定好护理计划后, 由护士和主管医生按照方案计划实施, 主要通过面对面讲解、印发小传单、床头电视广告或加入微信群等方式了解自己的病情, 从而尽可能避免疾病的诱发. 心理疏导要保证患者能身心放松, 如聆听一首轻松舒畅的音乐、解决患者面临的困难、鼓励参与社交娱乐活动等, 从而降低焦虑、抑郁等负面心理; 用药护理要让患者按时按量服药和服药注意事项, 对患者讲解服用药物可能出现的不良反应及如何处理. 在服药期间要注意饮食的调护, 以清淡为主, 尽可能少食难以消化或对胃食管黏膜刺激的食物, 忌辛辣食物, 不可过饱, 否则会加重病情; 生活上要求患者尽可能消除吸烟嗜酒、熬夜、喝咖啡等不良习惯, 要让患者养成规律的生活习惯和作息时间, 有助于身体健康和降低患者负面心理情绪. 护士每天要对患者进行监督和管理, 同时做好各量表的填写; (3)C(Check, 检查护理模式), 护士可以随时检查在执行护理模式中存在的问题和评估护理质量, 收集患者的反馈意见, 并进行整理和分析, 重点分析患者的心理状态、临床症状和依从性等, 能尽早发现问题, 以期提高对患者的护理服务和改善临床疗效; (4)A(Action, 处理护理模式), 对护理模式中的内容进行质量报告分析, 对不足之处及时修正和完善, 从而提高报告质量. 对护理模式执行好的护士可以给予奖励和优秀考评, 对出现严重质量问题的护士可以进行培训强化, 分析原因, 深入学习和掌握护理模式, 进入一PDCA循环护理模式.

1.3 观察指标与评定标准

1.3.1 观察指标: 观察2组生活质量评分、临床症状积分、焦虑抑郁评分和依从性.

1.3.2 评定标准: (1)采用Zung焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评定焦虑、抑郁状态[4]; (2)临床症状根据症状和发作频率两方面进行评分[5]. 症状评分, 0分: 无症状; 1分: 有症状但不影响正常生活; 2分: 有严重症状且影响正常生活. 发作频率, 1分: 3-4 d及以上发作1次; 2分: 隔天1次; 3分: 每日发作; 然后将两种评分相加为症状评分; (3)生活质量量表评分参照[6]评定, 包括社会功能、情绪、躯体健康、心理卫生、躯体功能、总健康等六项, 每项100分, 得分越高生活质量越好; (4)依从性评分包括戒酒、戒烟、服药依从性、饮食依从性、休息依从性. 每项100分, 得分越高依从性越好.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者SAS、SDS评分比较 与护理前比较, 2组SAS、SDS评分均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组护理后SAS、SDS评分明显低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组临床症状评分比较 与护理前比较, 2组患者临床症状评分组内比较, 差异有统计学意

应用要点
本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 通过PDCA模式有显著的护理效果, 临床应用前景也比较广泛.

名词解释

PDCA循环护理干预: 按照计划、实施、检查、处理4个阶段来进行质量管理, 促使管理者的管理行为由原来的经验管理转向科学管理.

表 2 2组患者临床症状评分比较 (n = 36, mean ± SD, 分)

分组	时间	胃灼热	反酸	胸骨后疼痛	上腹饱胀
对照组	护理前	4.92 ± 1.45	3.67 ± 1.85	3.74 ± 1.83	3.35 ± 1.23
	护理后	3.12 ± 1.01[a]	2.85 ± 1.02[a]	2.89 ± 1.46[a]	2.14 ± 0.78[a]
观察组	护理前	4.94 ± 1.52	3.83 ± 1.86	3.82 ± 1.78	3.42 ± 1.358
	护理后	2.46 ± 1.42[ac]	1.73 ± 1.06[ac]	1.65 ± 1.24[ac]	1.02 ± 0.47[ac]

[a]P<0.05 *vs* 护理前; [c]P<0.05 *vs* 对照组护理后.

表 3 2组患者干预后生活质量评分比较 (n=36, mean ± SD, 分)

分组	时间	社会功能	情绪	躯体角色	躯体健康	心理卫生	总健康
对照组	护理前	61.34 ± 3.42	65.33 ± 2.97	67.72 ± 2.81	73.18 ± 3.04	72.08 ± 3.02	80.12 ± 2.43
	护理后	67.98 ± 3.29[a]	73.64 ± 3.02[a]	76.51 ± 2.45[a]	80.73 ± 2.43[a]	80.28 ± 3.12[a]	88.76 ± 2.37[a]
观察组	护理前	60.78 ± 3.36	64.92 ± 2.86	66.89 ± 2.90	72.21 ± 2.98	71.24 ± 2.65	80.03 ± 2.39
	护理后	80.35 ± 3.67[ac]	81.37 ± 2.57[ac]	85.37 ± 2.83[ac]	86.23 ± 2.55[ac]	87.25 ± 2.72[ac]	94.36 ± 2.65[ac]

[a]P<0.05 *vs* 护理前; [c]P<0.05 *vs* 对照组护理后.

表 4 2组患者依从性比较 (n = 36, mean ± SD, 分)

分组	戒烟	戒酒	服药依从性	饮食依从性	休息依从性
对照组	76.86 ± 3.67	72.26 ± 4.56	81.46 ± 3.28	77.81 ± 3.43	80.34 ± 3.67
观察组	94.56 ± 3.82[a]	89.31 ± 4.34[a]	93.02 ± 2.96[a]	89.92 ± 2.89[a]	93.68 ± 3.71[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

义(P<0.05); 且应用PDCA护理模式后观察组临床症状改善明显优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 2组生活质量评分情况比较 与护理前比较, 2组生活质量量表评分均升高, 差异有统计学意义(P<0.05); 且应用PDCA护理模式后观察组评分明显优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.4 2组患者依从性比较 与对照组比较, 观察组患者依从性明显提高, 差异有统计学意义(P<0.05, 表4).

3 讨论

GERD是一种身心疾病, 近年来随着各种压力的增加, 该病发病率逐年上升, 尤其是对于有焦虑抑郁者, 已经严重影响患者的身心健康和生活质量. Kim等[7]和Savarino等[8]表明, 经PPI治疗后临床改善不明显者多合并焦虑和抑郁症疾病. 由此可知精神心理因素是GERD重要病因之一. Böhn等[9]表明, 精神疾病的严重程度和食管高敏感性呈正相关[10-12], 二者共同作用导致GERD患者的食管对酸刺激敏感性增强. 所以, 精神心理因素对GERD患者的发病、临床症状、治疗和生活质量等方面有很大影响, 可见降低焦虑抑郁心理能改善临床疗效, 也是治疗GERD疾病的重大突破.

PDCA循环护理模式即护士按照计划、执行、检查、总结处理4个阶段进行管理, 主要优势在于: (1)能针对患者制定具有个体化[13,14], 且针对性较强的护理计划方案; (2)可以将参加多年工作护理人员所具有的管理经验和丰富的护理经验转向科学管理; (3)整理和融合多种护理经验, 形成独立的、系统的、完善的护理计划, 有效帮助患者规范健康生活方式; (4)在整个实施计划过程中, 能调动科室护士的积极性, 使大家各尽所能, 发挥专业优势, 增进医护之间的亲和力. 所以, 对GERD患者应用PDCA模式后, 能进一步完善和丰富临床护理内容,

推动护理学科的发展, 也为新型护理模式提供重要依据.

本研究表明, 应用PDCA护理模式后能改善观察组患者生活质量(P<0.05)和临床症状(P<0.05); 降低观察组SAS、SDS评分(P<0.05)和提高依从性(P<0.05). 可见PDCA护理模式中制定规范的生活方式、心理疏导和健康宣教[15]对降低焦虑、抑郁的心理、改善临床症状和提高生活质量非常重要. 生活规律是健康之道, 护士要纠正患者餐后平卧、熬夜等生活习惯, 还有尽可能让患者穿宽松衣服, 饮食不可过饱等, 主要目的是降低腹内压, 减少反流症状. 在饮食方面要避免高脂食物、高热量饮食、浓茶、碳酸饮料等. 尤其要戒烟戒酒, 因为香烟和酒精可使食管下段括约肌压力下降、增加反流. 运用PDCA循环护理干预进行健康教育和质量控制, 使健康教育更科学、及时、有效, 提升了治疗效果, 改善了生活质量.

总之, 应用PDCA护理模式能提高伴有焦虑抑郁状态的GERD患者的生活质量, 进一步改善临床症状, 降低焦虑抑郁心理状态和提高其依从性.

4 参考文献

1 屈亚威, 王伟岸, 张晓, 刘敏黎, 刘海峰. 精神心理因素与难治性胃食管反流病发病关系的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 12: 1445-1447
2 袁媛, 肖茹萍, 陈阳, 卜平, 袁媛, 陈阳. 胃食管反流病与精神心理, 自主神经功能关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1247-1251
3 叶任高. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 487-493
4 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 北京: 中国心理卫生出版社, 1999: 235-237
5 中国胃食管反流病研究协作组. 反流性疾病问卷在胃食管反流病诊断中的价值. 中华消化杂志 2003; 11: 651-654
6 曾鹏, 孔晓丽, 向晶, 孙小萌. 胃食管反流病患者应用个体化护理干预的临床效果及对生命质量的影响. 现代消化及介入诊疗 2016; 2: 249-251
7 Kim SE, Kim N, Oh S, Kim HM, Park MI, Lee DH, Jung HC. Predictive factors of response to proton pump inhibitors in korean patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 69-77 [PMID: 25537676 DOI: 10.5056/jnm14078]
8 Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Savarino V. Pathophysiological Studies Are Mandatory to Understand the Benefit of Proton Pump Inhibitors in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 710-711 [PMID: 27572930 DOI: 10.5056/jnm16120]
9 Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, Simrén M. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 1399-1407.e2 [PMID: 26255043 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.054]
10 Brock C, McCallum RW, Gyawali CP, Farmer AD, Frøkjaer JB, McMahon BP, Drewes AM. Neurophysiology and new techniques to assess esophageal sensory function: an update. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1380: 78-90 [PMID: 27598530 DOI: 10.1111/nyas.13175]
11 Yamashita H, Ashida K, Kawaguchi S, Fukuchi T. The pathogenesis of persistent non-erosive reflux disease treated with proton-pump inhibitors as measured with the Symptom Index. *Esophagus* 2015; 12: 50-56 [DOI: 10.1007/s10388-014-0452-6]
12 Herregods TV, Bredenoord AJ, Smout AJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1202-1213 [PMID: 26053301 DOI: 10.1111/nmo.12611]
13 浦菊芬, 赵丽花, 沈菊, 薛建英. 个性化护理干预对胃食管反流病患者生命质量的影响. 中国实用护理杂志 2015; 14: 1054-1056
14 程琳. 个性化护理干预对胃食管反流病患者生命质量的影响. 中国卫生标准管理 2015; 27: 185-186
15 田红艳. PDCA循环在肿瘤患者健康教育中的应用. 齐鲁护理杂志 2015; 13: 115-116

同行评价

PDCA循环护理题材较新颖, 目前国内涉及PDCA的文章较少. 在国外文献中也鲜有提到PDCA循环护理与GERD的联系.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 632-637

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.632

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

RAM护理干预对肠癌术后肠胃功能恢复与心理状态的影响

李秋萍, 林 琳, 杨 丽, 姜鹏飞, 杨 洋

背景资料

肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 全球肠癌发病率居第3位, 死亡率居第4位. 近年来随着城市化进程及生活水平提高, 我国居民食谱中高脂肪高蛋白饮食比例的增加, 肠癌发病率明显上升. 手术治疗是临床中治疗肠癌的主要选择, 但患者术后特异性差, 治疗依存性降低, 如何更好地选择适合的护理方法提高患者术后肠胃功能恢复及心理状态情况.

李秋萍, 林琳, 杨丽, 天津医科大学第二医院干部保健科 天津市 300211

姜鹏飞, 天津医科大学第二医院血液净化科 天津市 300211

杨洋, 天津医科大学第二医院肿瘤科 天津市 300211

李秋萍, 护师, 主要从事内科护理方向的研究.

作者贡献分布: 李秋萍对此文所作贡献最大; 此课题由李秋萍、林琳、杨丽、姜鹏飞及杨洋设计; 研究过程由李秋萍、林琳、杨丽、姜鹏飞及杨洋操作完成; 数据分析由李秋萍完成; 本论文写作由李秋萍与林琳完成.

通讯作者: 李秋萍, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院干部保健科.
liqiuping201608@163.com
电话: 022-28331788

收稿日期: 2016-12-08
修回日期: 2017-01-12
接受日期: 2017-01-17
在线出版日期: 2017-03-08

Effect of nursing intervention based on Roy adaptation model on postoperative gastrointestinal function recovery and incidence of postoperative delirium in patients with colorectal cancer

Qiu-Ping Li, Lin Lin, Li Yang, Peng-Fei Jiang, Yang Yang

Qiu-Ping Li, Lin Lin, Li Yang, Department of Cadres Health Care, Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjing 300211, China

Peng-Fei Jiang, Department of Blood Purification, Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjing 300211, China

Yang Yang, Department of Oncology, Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjing 300211, China

Correspondence to: Qiu-Ping Li, Nurse, Department of Cadres Health Care, Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjing 300211, China. liqiuping201608@163.com

Received: 2016-12-08
Revised: 2017-01-12
Accepted: 2017-01-17
Published online: 2017-03-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of nursing intervention based on the Roy adaptation model (RAM) on gastrointestinal function recovery and mental state in patients with colorectal cancer.

METHODS

From August 2014 to August 2016, 120 patients with colorectal cancer treated at our hospital were randomly divided into an observation group and a control group. The control group underwent conventional nursing intervention, and the observation group was given RAM nursing intervention. Fasting time and times to first exhaust, defecation, and recovery of bowel sound were recorded. Two weeks after the patients were discharged, Hamilton depression scale (HAMD) and Hamilton anxiety scale (HAMA) were used to evaluate their psychological status of patients. The incidence of delirium

同行评议者

俞静娴, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院肝外科

within 3 d after surgery, clinical curative effect and nursing satisfaction of patients were also recorded.

RESULTS

At 2 wk after the patients were discharged, the rate of clinical efficiency was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$); fasting time and times to first exhaust, defecation, and recovery of bowel sound were significantly shorter in the observation group ($P < 0.05$); and HAMD and HAMA scores were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of delirium within 3 d after surgery was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Patients' satisfaction was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

RAM nursing intervention can effectively improve the gastrointestinal function and psychological status of patients after surgery for colorectal cancer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: RAM nursing; Colorectal cancer; Gastrointestinal function; Psychological state

Li QP, Lin L, Yang L, Jiang PF, Yang Y. Effect of nursing intervention based on Roy adaptation model on postoperative gastrointestinal function recovery and incidence of postoperative delirium in patients with colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 632-637 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/632.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.632

摘要

目的

探讨肠癌手术患者采用罗伊适应模式(Roy adaptation model, RAM)护理模式干预后肠胃功能恢复与心理状态的影响, 为临床应用提供依据.

方法

将2014-08/2016-08天津医科大学第二医院收治的120例肠癌患者随机分为观察组和对照组, 对照组患者采用常规护理方案进行干预, 观察组患者采用RAM护理模式进行干预; 对两组患者禁食时间、排气时间、肠鸣音恢复时间、排便时间等肠胃功能评价指标进行记录; 在患者出院后2 wk复查时使用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)及汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)量表对患者心理状态进行评估, 调查术后3 d内患者谵妄发生率并统计患者临床满意度及护理疗效.

结果

出院后2 wk时观察组患者临床有效率显著高于对照组($P<0.05$); 手术治疗后观察组患者禁食时间、排气时间、肠鸣音恢复时间及排便时间显著低于对照组($P<0.05$); 出院后2 wk时观察组患者HAMD及HAMA评分显著优于对照组($P<0.05$); 观察组患者术后3 d内谵妄发生率显著低于对照组($P<0.05$); 观察组患者满意度明显优于对照组, 且差异存统计学意义($P<0.05$).

结论

肠癌手术患者采用RAM护理模式进行干预后, 可有效改善患者肠胃功能及心理状态, 具有较高的临床应用价值.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: RAM护理模式; 肠癌手术; 肠胃功能; 心理状态

核心提要: 本文采用罗伊适应模式(Roy adaptation model, RAM)护理模式对肠癌手术患者进行干预, 并综合分析患者术后肠胃功能恢复与心理状态. 本组研究结果显示, 采用RAM护理模式进行干预后, 可有效改善患者肠胃功能及心理状态, 具有较高的临床应用价值.

李秋萍, 林琳, 杨丽, 姜鹏飞, 杨洋. RAM护理干预对肠癌术后肠胃功能恢复与心理状态的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 632-637 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/632.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.632

0 引言

临床中由于患者对肠癌疾病认知不足, 因而常需在围手术期对患者及时进行心理干预, 消除患者恐惧、焦虑、抑郁等负面情绪[1]. 有研究[2]指出, 及时采用心理干预可有效改善患者手术治疗效果. 此外, 在围手术期对肠癌患者采用有效护理方案进行干预可有效提高治疗

研发前沿

肠癌手术患者术后心理状态及肠胃功能恢复一直以来是临床中关注的重点, 临床上常规护理方法虽然能满足一般临床需求, 但是存在的问题也相对较多, 如何有效提高患者肠胃功能及心理状态具有较高临床应用价值.

相关报道

肠癌手术患者术后护理方案已经有相关的报道, 多数研究均以常规护理和物理干预为主, 但是总体护理质量并不理想. 有研究提出, 应用抗反流治疗联合噻托溴铵治疗并实施护理干预能提高临床治疗效果.

创新盘点

现阶段临床中鲜有采用罗伊适应模式(Roy adaptation model, RAM)护理模式干预对肠癌手术患者行护理干预, 且无患者肠胃功能及心理状态的相关研究. 因而本研究对采用RAM护理模式干预后肠癌手术术后患者的肠胃功能及心理状态进行分析, 结果显示RAM护理模式干预后可有效提高患者肠胃功能并改善心理状态.

有效性[3]. 获取罗伊适应模式(Roy adaptation model, RAM)护理方案是临床应用较广的护理干预方案, 可有效提高患者疾病心理状态并改善胃癌患者的手术治疗效果[4]. 但RAM护理方案模式在肠癌手术患者中的应用仍鲜有报道, 因而我们选取2014-08/2016-08天津医科大学第二医院收治的120例行手术治疗的肠癌患者进行分析, 探讨肠癌手术患者采用RAM护理方案干预后肠胃功能恢复与心理状态的影响, 为临床应用提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 经天津医科大学第二医院伦理委员会批准, 选取2014-08/2016-08天津医科大学第二医院收治的120例肠癌患者作为研究对象, 依照纳入时间进行编号, 并依照随机信封法将患者分为观察组和对照组, 每组60例. 观察组中男性39例, 女21例, 年龄38-75岁, 平均年龄57.39岁±7.53岁, 病程为3-23 mo, 平均病程为9.48 mo±3.44 mo, 观察组患者汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分>7分, 54例, HAMD评分≤7分, 6例, 观察组患者汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分>7分, 49例, HAMD评分≤7分, 11例, 观察组术后谵妄发生率为38.00%; 对照组中男性35例, 女25例, 年龄36-78岁, 平均年龄为58.47岁±8.94岁, 病程2-25 mo, 平均病程为10.51 mo±4.36 mo, 观察组患者HAMD评分>7分, 52例, HAMD评分≤7分, 8例, 观察组患者HAMA评分>7分, 51例, HAMD评分≤7分, 9例, 对照组术后谵妄发生率为36.00%, 两组患者性别、年龄、病程、HAMD评分、HAMA评分、术后谵妄等一般临床资料差异无统计学意义(P>0.05), 分组合理.

1.1.1 纳入标准: 参与本组研究所有患者均符合如下标准: (1)均经病理检查证实为肠癌; (2)无转移性病灶; (3)肝、肾、心功能正常; (4)患者对研究知情并签署知情同意书.

1.1.2 排除标准: 若患者符合如下任一标准则将其排除出本研究: (1)精神异常, 无法有配合本研究; (2)存肠胃功能障碍史; (3)存糖尿病、心脏病病史; (4)临床或随访资料缺失; (5)主动申请退出本研究.

1.2 方法 本组研究中患者依照分组不同采用不同方案进行干预, 对照组患者采用常规护理方案进行干预, 观察组患者采用RAM护理方案进行干预.

1.2.1 对照组: 本组患者在入院后由责任护士进行口头健康教育, 在患者住院过程中依照病情变化进行健康教育, 详细介绍手术方法、术前指导、配合事项、注意事项等, 并对患者进行创口、体位、饮食、心理、引流管、康复运动等方面进行护理.

1.2.2 观察组: 本组患者在对照组基础采用RAM护理方案进行干预, 主要从认知、信念、行为三项进行干预. 该组患者采用RAM护理方案进行干预, 其中一级评估, 行为学评估, 通过对患者进行观察并及时沟通, 评估患者生理功能、角色功能、自我概念、相互依赖四方面资料, 判断患者行为未无效性反应还是适应性反应; 二级评估, 评估影响因素, 责任护士详细收集可能影响患者刺激因素, 识别出相关刺激、主要刺激和固有刺激. 诊断: 依照一级评估及二级评估结果进行有效分析, 制定有针对性的护理诊断; 制定目标: 将患者出现的无效适应性反应进行针对性干预, 使其转化为适应性反应; 措施: 依照RAM护理基本观点及患者的护理诊断结果, 对相关刺激、主要刺激采取有针对性的护理措施进行干预; 评价: 依照护理应用的6个步骤再次进行护理.

患者纳入后由责任护士一对一详细讲解, 使患者了解疾病自身、治疗及预后护理的注意事项, 纠正患者错误认知; 强调手术重要性, 详细开展术前指导工作, 包括术前准备、饮食、咳痰、通便等; 术后及时向患者进行辅导干预, 使其建立健康的生活及行为习惯, 改善患者预后治疗. 责任护士及时与患者交流, 评估其心理信念及态度, 向患者详细介绍成功病例, 协助患者培养术后康复的信念; 若患者存在消极、悲观、敌对等负面态度, 再由责任护士采用保证、暗示、非语言沟通等方式进行干预, 并可组织术后恢复效果好的患者与其进行交流, 提高患者信心, 强化巩固患者的正确认识. 向患者普及自我管理的重要性, 鼓励患者积极参与整个围手术期护理工作中, 养成良好行为习惯, 指导患者进行四肢运动、呼吸运动、腹部按摩等; 患者术后可进食后向其普及饮食原则, 如少食多餐、清淡易消化、高维生素、高营养等, 鼓励患者喝酸奶, 指导患者选择清肺养胃、滋润生津、补气生血等食疗方

表 1　患者胃肠功能恢复调查结果 (n = 60, h)

分组	排气时间	禁食时间	排便时间	肠鸣音恢复时间
观察组	48.57 ± 2.18	26.54 ± 2.64	51.26 ± 4.28	41.42 ± 3.46
对照组	67.38 ± 4.21	35.95 ± 3.47	63.45 ± 5.46	56.84 ± 4.28
t值	30.733	14.996	13.865	21.503
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2　患者临床疗效调查结果 [n(%), n = 60]

分组	无效	有效	显效	有效率(%)
观察组	4(6.67)	7(11.66)	49(81.67)	93.33
对照组	10(16.67)	9(15.00)	41(68.33)	83.33
χ^2值				3.930
P值				0.047

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对肠癌手术患者术后护理选择合适的护理方法具有显著的指导作用, 且临床中采用RAM护理模式干预可显著提高患者术后胃肠功能及改善心理状态, 具有较广的临床应用前景.

案进行进食; 鼓励患者养成科学作息、戒酒戒烟、加强体育锻炼、定时服药按期复查的良好习惯等; 在患者出院后定期使用电话、微信、QQ等方式进行康复指导, 掌握患者术后护理参与依从性, 使其形成健康行为习惯.

1.3 观察指标　本组研究中对两组患者禁食时间、排气时间、肠鸣音恢复时间、排便时间等肠胃功能评价指标进行记录, 在患者出院后2 wk复查时使用HAMD[5]及HAMA[6]对患者心理状态进行评估, HAMD或HAMA评分总分≤7分时, 患者无明显抑郁或焦虑心态, HAMD或HAMA评分总分>7分, 患者存抑郁或焦虑不良心理状态. 使用天津医科大学第二医院自主设计的患者满意度调查表对患者护理满意进行调查, 满意度 = (十分满意+满意)/总例数×100%. 同期对两组护理疗效[7]进行评价, 其中记录患者术前及术后常见症状如腹泻、便秘、乏力、恶心呕吐等症状严重程度依照无、轻、中、重等分别计为0、1、2、4分, 显效: 治疗前后积分差≥70%; 有效: 30%≤治疗前后积分差<70%; 无效: 治疗前后积分差<30%, 治疗前后积分差 = (治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%, 有效率 = (有效+显效)/总例数×100%, 使用意识障碍评估法[8]在术后1、2、3 d时患者术后谵妄发生情况.

统计学处理　本组研究中使用SPSS19.0数理统计软件包存储和处理原始数据, 使用mean±SD记录计量资料, 并行t检验分析组间数据差异, 使用百分数表示计数资料, 并行χ^2检验分析组间数据差异, P<0.05为差异存统计学意义.

2 结果

2.1 患者胃肠功能恢复调查结果　结果显示, 手术治疗后观察组患者排气时间、禁食时间、排便时间、肠鸣音恢复时间显著低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 患者临床疗效调查结果　本组研究结果显示, 出院后2 wk时观察组患者临床有效率明显高于对照组, 且差异存统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 患者心理状态评估结果　结果显示, 出院后2 wk时观察组患者HAMD及HAMA评分显著优于对照组(P<0.05, 表3).

2.4 患者术后谵妄统计结果　本组研究结果显示, 术后1、2、3 d时患者术后谵妄发生率差异无统计学意义(P>0.05), 但观察组患者术后3 d内谵妄发生率显著低于对照组(P<0.04, 表4).

2.5 患者满意度调查结果　结果显示, 出院后2 wk时观察组患者满意度明显优于对照组, 且差异存统计学意义(P<0.05, 表5).

3 讨论

临床研究发现, 手术患者心理波动多较大, 若不进行及时有效的心理干预, 则常导致患者焦虑、抑郁等负面情绪加重[9]. 恶性肿瘤患者状态较差, 其中围手术期肠癌患者负面心理情绪更为突出, 严重影响患者康复及预后治疗. 临床护理是对患者负面情绪进行干预的主要方法, 可针对患者心理及生理状态进行干预[10].

名词解释
罗伊适应模式(RAM): 护理模式是基于一定科学理论, 在护理诊断的指导下, 以RAM护理模式进行干预, 护士根据患者病情变化情况及时评估诊断并合理进行干预.

表 3 患者心理状态评估结果 [*n*(%), *n* = 60]

分组	HAMD		HAMA	
	>7分	≤7分	>7分	≤7分
观察组	14(23.33)	46(76.67)	15(25.00)	45(75.00)
对照组	22(36.67)	38(63.33)	31(51.67)	29(48.33)
χ^2值	4.243		15.043	
*P*值	0.040		0.000	

HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表.

表 4 患者术后谵妄统计结果 [*n*(%), *n* = 60]

分组	术后1 d内	术后2 d	术后3 d	总发生率
观察组	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)	4(6.67)
对照组	4(6.67)	3(5.00)	4(6.67)	11(18.33)
χ^2值	1.170	1.724	3.13	6.22
*P*值	0.278	0.189	0.077	0.013

表 5 患者满意度调查结果 [*n*(%), *n* = 60]

分组	不满意	满意	十分满意	满意度(%)
观察组	0	7(11.67)	53(88.33)	100.00
对照组	8(13.33)	15(25.00)	37(61.67)	86.67
χ^2值				14.282
*P*值				0.000

但有学者指出, 对围手术期患者进行干预时, 护理模式的选择不同患者心理及生理状态改善情况存明显差异, 因而对护理模式的选择在临床中具有十分重要的意义[11]. RAM护理方案是近年来应用较广的针对患者自身疾病情况进行干预的护理模式, 向患者充分介绍疾病特点, 使患者可积极配合治疗提高信心, 养成良好的习惯, 通过RAM护理方案可缓解患者心理压力, 提高手术治疗效果[12].

RAM护理方案可增强患者对自身状态的理解, 改善患者对疾病的认识及参与治疗的积极性, 有效缓解患者负面情绪, 增强治疗疗效[13]. 本组研究研究显示, 采用RAM护理方案对肠癌患者干预后, 可有效提高患者手术治疗. 患者出院2 wk后观察组患者临床疗效显著优于对照组, 且观察组患者食时间、排气时间、肠鸣音恢复时间及排便时间明显少于对照组. 结果提示观察组患者在短时间内可有效提高临床疗效, 且采用RAM护理方案进行干预的患者肠胃功能改善情况明显优于仅采用常规方案进行干预. 分析认为, 肠癌手术患者采用RAM护理方案进行干预, 可有效改善患者心理状态, 提升患者对疾病治疗的信心. 此外, 采用RAM护理方案干预后可有效提高患者基础疾病认识, 形成有益于患者健康心理及行为管理模式, 加速患者临床疗效恢复及肠胃功能恢复[14].

此外, 本研究发现出院后2 wk时观察组患者HAMD及HAMA评分明显优于对照组, 且观察组患者满意度明显优于对照组. 且观察组患者术后谵妄总发生率显著低于对照组, 结果表明, 围手术期患者采用RAM护理方案对肠癌手术患者进行护理干预后, 可有效改善患者焦虑、抑郁等不良心理状态, 降低患者术后谵妄发生率并提高患者临床满意率. 分析认为, 采用获取知识、产生信念、形成行为手段可对患者进行有针对性的健康教育, 通过个性化健康教育、病友交流、示范等手段进行干预, 有效避免传统的说教模式所带来的患者抵触心理, 提高患者接受率[15]. 通过RAM护理方案可使患者掌握患者疾病及治疗方案相关认知, 提

高患者对治疗方案的认同度, 坚定健康信念, 转变患者消极、不遵医嘱心理, 使患者主动参与康复工作, 改善患者角色功能及情绪功能.

总之, 肠癌手术患者采用RAM护理方案进行干预后, 可有效改善患者肠胃功能及心理状态, 具有较高的临床应用价值. 但本组研究临床样本数较少, 有待于后续扩大临床样本数深入研究.

4 参考文献

1 Jakobsson J, Idvall E, Wann-Hansson C. General health and state anxiety in patients recovering from colorectal cancer surgery. *J Adv Nurs* 2016; 72: 328-338 [PMID: 26554384 DOI: 10.1111/jan.12841]

2 余友霞, 刘丹丹, 周文正, 李政亮, 何阳, 周敏. 手术患者术前心理干预及临床效果评价. 检验医学与临床 2015; 12: 1762-1763

3 Maughan TS, Meade AM, Adams RA, Richman SD, Butler R, Fisher D, Wilson RH, Jasani B, Taylor GR, Williams GT, Sampson JR, Seymour MT, Nichols LL, Kenny SL, Nelson A, Sampson CM, Hodgkinson E, Bridgewater JA, Furniss DL, Roy R, Pope MJ, Pope JK, Parmar M, Quirke P, Kaplan R. A feasibility study testing four hypotheses with phase II outcomes in advanced colorectal cancer (MRC FOCUS3): a model for randomised controlled trials in the era of personalised medicine? *Br J Cancer* 2014; 110: 2178-2186 [PMID: 24743706 DOI: 10.1038/bjc.2014.182]

4 Duque D, Malmierca MS. Stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus of the mouse: anesthesia and spontaneous activity effects. *Brain Struct Funct* 2015; 220: 3385-3398 [PMID: 25115620 DOI: 10.1007/s00429-014-0862-1]

5 Kellner CH, Husain MM, Knapp RG, McCall WV, Petrides G, Rudorfer MV, Young RC, Sampson S, McClintock SM, Mueller M, Prudic J, Greenberg RM, Weiner RD, Bailine SH, Rosenquist PB, Raza A, Kaliora S, Latoussakis V, Tobias KG, Briggs MC, Liebman LS, Geduldig ET, Teklehaimanot AA, Dooley M, Lisanby SH. A Novel Strategy for Continuation ECT in Geriatric Depression: Phase 2 of the PRIDE Study. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 1110-1118 [PMID: 27418381 DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16010118]

6 Snaith RP, Baugh SJ, Clayden AD, Husain A, Sipple MA. The Clinical Anxiety Scale: an instrument derived from the Hamilton Anxiety Scale. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 518-523 [PMID: 7150890 DOI: 10.1192/bjp.141.5.518]

7 黄坤, 徐萍, 郑可国, 冯仕庭. 结直肠癌MR功能成像的研究进展. 影像诊断与介入放射学 2014; 23: 525-528

8 王德军. 日本: 意识障碍的评价方法. 中国组织工程研究 1998; 2: 830-830

9 王慧荣, 尹心红, 周丽, 李文菁, 刘芬, 骆永梅. 大肠癌病人照顾者心理弹性和应对方式的相关性研究. 护理研究 2014; 28: 288-290

10 Mitchell J, Khoukaz T, McNeal D, Brent L. Adverse event management strategies: optimizing treatment with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18: E19-E25 [PMID: 24675266 DOI: 10.1188/14.CJON.E19-E25]

11 Fabiańska M, Kozielska B, Bielaczyc P, Woodburn J, Konieczyński J. Geochemical markers and polycyclic aromatic hydrocarbons in solvent extracts from diesel engine particulate matter. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016; 23: 6999-7011 [PMID: 26728284 DOI: 10.1007/s11356-015-5996-z]

12 吴燕, 颜君, 马纯华, 房妍妍, 肖方, 次仁努吉. 罗伊适应模式在乳腺癌术后患者居家照护中的应用研究进展. 中国全科医学 2014; 16: 2066-2069

13 Llanos EB. Response to "Incidence and self-management of hand-foot syndrome in patients with colorectal cancer". *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18: 143 [PMID: 24809073 DOI: 10.1364/OL.41.004979]

14 Smith MK, Gbur GJ. Construction of arbitrary vortex and superoscillatory fields. *Opt Lett* 2016; 41: 4979-4982 [PMID: 27805664 DOI: 10.1364/OL.41.004979]

15 彭学叶. Roy适应模式的研究现状及存在的问题. 全科护理 2010; 8: 254-256

同行评价

本研究内容重要、符合伦理, 创新性、可读性好.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 638-643

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.638

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

自我护理对肠造口患者不同时点造口变化及术后生存质量的影响

高利云, 马秋凤, 张 英

背景资料

随着经济的快速发展, 人们的生活质量不断提高, 生活方式的快速转变导致直肠癌的发病率逐年增加, 有研究表明大肠癌(结肠癌+直肠癌)的发病率已经位列所有肿瘤的第3位, 将来甚至有可能超过肺癌及胃癌的发病率而位列第一. 因此关于直肠癌的诊断及治疗的研究是当今世界非常重要的课题.

高利云, 马秋凤, 张英, 杭州萧山区第一人民医院肛肠科 浙江省杭州市 311200

高利云, 主管护师, 主要从事肛肠科护理方面的研究.

作者贡献分布: 本实验由高利云设计; 高利云、马秋凤及张英共同完成实验并总结; 马秋凤与张英完成数据处理; 文章由高利云写作完成.

通讯作者: 高利云, 主管护师, 311200, 浙江省杭州市萧山区城厢街道市心路199号, 杭州萧山区第一人民医院肛肠科.
liyun9383@163.com
电话: 0571-83807660

收稿日期: 2016-12-22
修回日期: 2017-01-16
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

同行评议者

马燕兰, 主任护师, 解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部; 孙莉, 副主任护师, 大连医科大学附属第一医院心脏重症监护室

Effect of self care on stoma changes and postoperative quality of life in patients after colostomy for rectal cancer

Li-Yun Gao, Qiu-Feng Ma, Ying Zhang

Li-Yun Gao, Qiu-Feng Ma, Ying Zhang, Department of Anorectal Medicine, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Yun Gao, Nurse-in-Charge, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou, 199 Shixin Road, Chengxiang Street, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. liyun9383@163.com

Received: 2016-12-22
Revised: 2017-01-16
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

Abstract

AIM

To investigate the self care status in patients after colostomy for rectal cancer and their quality of life, and to assess the effect of self-care on the quality of life of these patients.

METHODS

Between June 2012 and June 2015, 90 patients with rectal cancer who underwent colostomy at our hospital were randomly divided into an intervention group and a control group, with 45 cases in each group. Patients in the intervention group were given routine care and the "self care management" manual, and the control group received routine nursing care. At 1 d before discharge (T_0), 1 d (T), 1 mo (T_1), and 3 mo after discharge (T_2), the patients were monitored and evaluated in all aspects. Follow-up was performed at 6 mo after discharge from hospital (T_3). The quality of life scale and colostomy self-care management questionnaire (stages of change, decisional balance, processes of change, and self-efficacy) were used to assess the quality of life of patients and the interventional effect of self care on life quality.

RESULTS

In the early postoperative stage, the 90 patients with rectal cancer had lower self-esteem, self-efficacy and self-care scores. After nursing intervention, the two groups had a significant difference in stages of change at different time points ($P < 0.05$). The main effects of intervention and time in decisional balance,

processes of change, and self-efficacy were statistically significant between the two groups ($P < 0.05$), and the scores of all these items after discharge were significantly higher in the intervention group than in the control group ($P < 0.05$). Except for chemotherapy side effects, concerns about future health, and gastrointestinal symptoms, the main effects of intervention in other dimensions of the quality of life were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). The main effects of time in all dimensions were significantly different ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Self care in patients with rectal cancer after colostomy is helpful to the physical rehabilitation, can significantly improve the postoperative quality of life, and is of great significance for the rehabilitation treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Quality of life; Colorectal cancer

Gao LY, Ma QF, Zhang Y. Effect of self care on stoma changes and postoperative quality of life in patients after colostomy for rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 638-643 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/638.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.638

摘要

目的

了解直肠癌结肠造口患者自我护理情况, 并对患者术后生活质量进行评估, 探讨自我护理对患者术后生活质量的影响.

方法

选取2012-06/2015-06在杭州市萧山区第一人民医院首次行直肠癌结肠造口术患者90例, 随机分为干预组和对照组, 每组45例. 干预组患者除常规护理外给每位患者都发放《肠造口自我护理管理》手册, 对照组患者仅进行常规护理. 在术后1 d(T)、出院前1 d(T_0)、出院后1 mo(T_1)及出院后3 mo(T_2)对患者进行各方面监测与评估. 患者出院后6 mo(T_3)对其进行随访, 采用生活质量量表、肠造口自我护理管理问卷(变化阶段、决策平衡、变化过程、自我效能)对患者的生活质量进行评估, 分析自我护理对患者术后生活质量的干预效果.

结果

进行干预护理后, 对干预组和对照组不同时期的变化阶段进行比较, 结果显示不同时点两组的所处变化阶段的差异具有统计学意义($P<0.05$). 两组在决策平衡、变化过程、自我效能等方面的干预主效应和时间主效应差异均具有统计学意义($P<0.05$), 出院后干预组的各项得分均高于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$). 生活质量方面除化疗的不良反应、对未来健康担忧及胃肠道症状外, 其他维度的干预主效应差异均具有统计学意义($P<0.05$), 各维度的时间主效应均具有统计学意义($P<0.05$).

结论

直肠癌结肠造口患者术后自我护理有助于身体康复, 能够明显提高患者的术后生活质量, 对直肠癌结肠造口患者的康复治疗具有重要意义.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 直肠癌; 生活质量; 直肠癌结肠造口术

核心提要: 本次研究通过让患者学习肠造口自我护理发现, 直肠癌结肠造口患者术后自我护理有助于身体康复, 能够明显提高患者的术后生活质量, 对直肠癌结肠造口患者的康复治疗具有重要意义.

高利云, 马秋凤, 张英. 自我护理对肠造口患者不同时点造口变化及术后生存质量的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 638-643 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/638.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.638

0 引言

直肠癌是由直肠组织细胞发生恶变而形成, 随着经济的快速发展, 人们的生活质量不断提高, 生活方式的快速转变导致直肠癌的发病率逐年增加, 有研究[1,2]表明大肠癌(结肠癌+直肠癌)的发病率已经位列所有肿瘤的第3位, 将来甚至有可能超过肺癌及胃癌的发病率而位列第一. 因此关于直肠癌的诊断及治疗的研究是当今世界非常重要的课题. 腹腔镜技术在直肠癌尤其是低位直肠癌的治疗中疗效显著, 大多数患者能够保肛, 但是仍有少数患者需要携带永久性结肠造口. 但结肠造口对患者的生活会

研发前沿

直肠癌的发病率和病死率近年来逐渐升高, 为了降低直肠癌的病死率, 提高患者的生存质量和寿命, 特进行本次研究, 探讨自我护理对直肠癌康复治疗的影响.

相关报道

本次研究是在其他研究的基础上展开的, 研究结果与其他文献结果一致, 充分肯定了自我护理在直肠癌结肠造口患者的康复治疗中发挥的重要作用, 自我护理应该广泛地应用于患者的康复治疗当中.

创新盘点

本次研究在研究过程中干预组患者除常规护理外给每位患者都发放《肠造口自我护理管理》手册, 对照组患者仅进行常规护理. 对其进行随访, 采用生活质量量表、肠造口自我护理管理问卷(变化阶段、决策平衡、变化过程、自我效能)对患者的生活质量进行评估, 分析自我护理对患者术后生活质量的干预效果.

造成很大的不便, 严重影响着患者的生活质量. 因此提升患者在正常生活中的自我护理能力尤为重要, 患者自我护理能力的提高可能有助于术后的康复和健康生活[3]. 本次研究通过对杭州萧山区第一人民医院90例直肠癌结肠造口患者术后采用不同的护理模式, 研究自我护理对患者术后生活质量的干预效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-06/2015-06在杭州萧山区第一人民医院首次行直肠癌结肠造口术患者90例, 其中男性50例, 女性40例, 平均年龄45.35岁±7.65岁, 年龄为21-64岁. 随机分为干预组和对照组, 每组45例. 患者年龄、性别间差异无统计学意义(P>0.05). 本研究获杭州萧山区第一人民医院伦理委员会批准, 患者或近亲属对研究方案签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: (1)纳入标准: 患者首次进行直肠癌结肠造口术; 小学以上文化程度; 生活能够自理; 能够与医护人员正常沟通; 出院后能够定期复查并接受回访; 自愿参与本次研究; (2)排除标准: 生活不能自理; 患精神病或具有严重认知功能障碍; 不接受参与出院后随访的; 不同意参与本次研究; (3)研究过程中淘汰标准: 干预过程中未参与全部研究者; 出院后未能接受随访者; 研究过程中主动退出研究者.

1.2.2 研究方法: 干预组患者除常规护理外给每例患者都发放《肠造口自我护理管理》[4]手册, 并帮助患者学习自我护理方法, 务必让患者具有自我护理能力. 对照组患者仅进行常规护理. 患者出院后3 mo对其进行随访, 采用生活质量量表、肠造口自我护理管理问卷(变化阶段、决策平衡、变化过程、自我效能)对患者的生活质量进行评估, 量表分为4个等级, 计分1-4分. 各维度得分相加除以维度数, 然后将粗分转换为标准分. 分析自我护理对患者术后生活质量的干预效果. 本次研究即对干预组患者的自我护理能力进行培养和加强, 然后与对照组患者术后生活质量进行对比, 研究两组间患者术后生活质量等方面的差异. 干预组患者的自我干预措施主要从5个方面来做[5]: (1)前意向阶段: 加强患者自我护理的概念与自信心, 提高其自我护理的责任感, 能清楚地认识到自我护理带给自己的好处, 学习自我护理的有关知识, 关注造口自我护理的重要性, 正确的理解造口; (2)意向阶段: 提高患者造口的自我效能感, 学习更多关于造口的自我护理知识, 了解相关的护理技巧, 能够正确地评估自己的能力与情绪, 创造全新的自己, 以提高生活质量; (3)准备阶段: 学习造口护理的相关步骤, 掌握自我护理的技巧, 制定行动的计划, 争取家庭和社会的支持, 并制定自我护理的方案和时间; (4)克服自我护理中产生的障碍, 寻求看待事物的积极方式, 避开外在的阻碍因素, 估计自己积极面对, 勇敢向前; (5)继续学习和掌握造口自我护理的知识, 掌握有效应对挫折的方法, 为自己维持一个积极的行动, 保持健康的行为. 造口护理干预的内容包含[6]: 健康宣传, 介绍造口袋的类型、使用方法、更换造口袋的程序、如何保护造口周围的皮肤, 合理饮食、多做有氧运动, 多参加社交活动等.

1.2.3 评分标准: 量表分为4个等级, 计分1-4分. 各维度得分相加除以维度数, 然后将粗分转换为标准分.

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件对对所得数据资料进行处理和分析. 所有计量资料数据采用mean±SD表示, 计量资料间均数的差异比较用t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 干预组45例患者中男性患者25例, 女性患者20例, 年龄21-64岁, 平均年龄44.47岁±5.66岁; 对照组男性25例, 女性20例, 年龄22-62岁, 平均年龄46.47岁±5.45岁; 患者年龄、性别、职业及文化程度等方面差异无统计学意义(P>0.05, 表1).

2.2 两组患者不同时点造口变化阶段比较 对干预组和对照组不同时期的变化阶段进行比较, 结果显示不同时点两组的所处变化阶段的差异具有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 两组患者在决策平衡、变化过程、自我效能等方面评分比较 两组在决策平衡、变化过程、自我效能等方面的干预主效应和时间主效应差异均具有统计学意义(P<0.05), 出院后干预组的各项得分均高于对照组, 且差异具有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.4 两组患者术后生活质量比较 生活质量方面除化疗的不良反应、对未来健康担忧及胃肠

表 1　患者一般资料比较

类型	干预组	对照组	*t*值	*P*值
性别			2.25	0.00
男	25	25		
女	20	20		
年龄(岁)	44.47 ± 5.66	46.47 ± 5.45	3.75	0.01
文化程度			3.25	0.01
小学	10	12		
初中	25	24		
高中及以上	10	9		
职业(例)			4.12	0.01
农民	24	23		
非农民	21	22		

表 2　患者不同时点造口变化阶段比较 (*n*)

分组	变化阶段	T	T_0	T_1	T_3	T_6
干预组	前意向阶段	3	0	0	0	0
	意向阶段	39	22	0	0	0
	准备阶段	3	23	13	4	2
	行动阶段	0	0	32	41	43
	维持阶段	0	0	0	0	0
对照组	前意向阶段	2		0	0	0
	意向阶段	35	28	27	13	12
	准备阶段	8	17	17	15	5
	行动阶段	0	0	1	17	27
	维持阶段	0	0	0	0	1
*t*值		1.025	1.425	35.650	32.358	33.526
*P*值		0.535	0.000	0.000	0.000	0.000

应用要点

患者自我护理能力的提高对改善术后生活质量具有重要意义. 自我护理管理行为的养成是一个漫长的过程, 患者行为的变化可能会导致病情恶化或并发症的出现, 这个过程中要加强患者的训练强度. 患者自我护理管理行为一旦形成, 将会在日后的生活中逐渐加强, 能够显著提高患者的生活质量. 自我护理应该广泛地应用于患者的康复治疗当中.

道症状外, 其他维度的干预主效应差异均具有统计学意义(P<0.05, 表4).

3 讨论

随着现代医疗模式的转变和人们价值观意识的提高, 寿命的长短在大多数人们的心目中不再占据主要地位, 如何提高生活质量成为人们关心的问题[7-10]. 行直肠癌结肠造口术虽然能够挽救患者的生命, 但结肠造口改变了粪便的正常出口, 给患者的生活带来了很大的不便, 严重影响着患者的生活质量[11,12]. 因此对如何能够提高直肠癌患者术后生活质量的研究成了目前的热门课题. 大量研究[13-15]表明, 患者自我护理能力的提高对改善术后生活质量具有重要意义. 自我护理管理行为的养成是一个漫长的过程, 患者行为的变化可能会导致病情恶化或并发症的出现, 这个过程中要加强患者的训练强度. 患者自我护理管理行为一旦形成, 将会在日后的生活中逐渐加强, 能够显著提高患者的生活质量[16-18].

本次研究对杭州萧山区第一人民医院90例直肠癌结肠造口患者术后采用不同的护理模式, 结果表明: 进行干预护理后, 对干预组和对照组不同时期的变化阶段进行比较, 结果显示不同时点两组的所处变化阶段的差异具有统计学意义. 两组在决策平衡、变化过程、自我效能等方面的干预主效应和时间主效应差异均具有统计学意义, 出院后干预组的各项得分均高于对照组, 且差异具有统计学意义. 生活质量方面除化疗的不良反应、对未来健康担忧及胃肠道症状外, 其他维度的干预主效应差异均具有统计学意义, 各维度的时间主效应均具有统计学意义. 患者自我护理能力在术后康复过程中不断提高, 能够较好地对自己的身

名词解释

直肠癌: 由直肠组织细胞发生恶变而形成, 随着经济的快速发展, 人们的生活质量不断提高, 生活方式的快速转变导致直肠癌的发病率逐年增加. 腹腔镜技术在直肠癌尤其是低位直肠癌的治疗中疗效显著, 大多数患者能够保肛, 但是仍有少数患者需要携带永久性结肠造口.

表 3 患者在决策平衡、变化过程、自我效能等方面评分比较

分组	T	T_0	T_1	T_3	T_6
干预组	44.75 ± 3.75	46.56 ± 2.56	47.25 ± 2.25	47.65 ± 1.35	55.68 ± 1.36
对照组	44.86 ± 3.57	43.85 ± 4.25	43.15 ± 3.95	42.65 ± 3.69	42.15 ± 2.13
*t*值	1.280	3.125	6.285	8.457	10.568
*P*值	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00

表 4 患者术后生活质量综合维度得分比较

分组	T	T_1	T_3	T_6
生活质量综合维度得分				
干预组	25.65 ± 8.85	54.25 ± 6.85	68.25 ± 8.75	82.15 ± 9.55
对照组	28.36 ± 15.25	35.58 ± 6.25	48.75 ± 7.75	52.35 ± 6.58
*t*值	−1.23	12.23	14.53	16.35
*P*值	0.35	0.00	0.00	0.00
不良反应维度得分				
干预组	14.25 ± 8.85	0.25 ± 1.85	0.54 ± 2.05	0.26 ± 1.65
对照组	15.23 ± 15.25	1.25 ± 3.25	1.23 ± 4.75	0.56 ± 2.58
*t*值	−1.32	−1.35	−8.36	−7.35
*P*值	0.85	0.15	0.56	0.45
对未来健康担忧维度得分				
干预组	66.52 ± 4.85	64.38 ± 8.85	62.45 ± 9.05	58.95 ± 6.65
对照组	63.25 ± 11.25	62.35 ± 12.25	61.35 ± 7.75	60.35 ± 5.58
*t*值	1.35	1.65	1.02	1.23
*P*值	0.75	0.65	0.76	0.68
胃肠道症状维度得分				
干预组	22.52 ± 14.85	0.45 ± 3.85	0.00 ± 0.00	0.95 ± 2.65
对照组	20.25 ± 13.25	7.35 ± 8.25	3.35 ± 7.75	1.35 ± 5.58
*t*值	1.35	−1.65	−1.02	−1.23
*P*值	0.75	0.01	0.00	0.23

体状况进行评估, 并可以乐观积极地调整自己的精神状态. 干预组患者在躯体功能、认知能力、社会功能、角色功能和总的健康状况得到明显的提升, 随着时间的推移, 疾病逐步好转, 机体的功能得到回复. 另一方面, 在自我护理的过程中, 患者逐渐能够积极地面对疾病, 接受造口的事实, 增加我战胜疾病的自信心, 改善了患者的情绪, 降低了消极的认识和自卑的心理, 提升了自身的形象功能.

总之, 直肠癌结肠造口患者术后自我护理有助于身体康复, 能够明显提高患者的术后生活质量, 对直肠癌结肠造口患者的康复治疗具有重要意义, 可以广泛应用于对直肠癌患者的术后康复治疗.

4 参考文献

1 史红梅. 护理干预对直肠癌结肠造口术患者生活质量的影响. 中国实用医药 2014; 33: 198-199
2 黄群英. 护理干预对直肠癌结肠造口术后患者生活质量的护理效果. 航空航天医学杂志 2014; 12: 888-889
3 张奕文, 邢祖民, 徐颖华, 徐世元. 不同剂量右美托咪定对老年患者腹腔镜下结直肠癌手术术后早期认知功能障碍的影响. 南方医科大学学报 2014; 12: 743-746
4 许燕萍. 直肠癌结肠造口术的术后护理. 特别健康(下) 2014; 15: 146-146
5 吴雨岗, 王勋, 陈焕年, 卢麒丞. 腹腔镜辅助直肠癌根治术的近期疗效. 江苏医药 2016; 42: 157-159
6 李静, 李莹, 冯勇. 直肠癌永久性结肠造口术后患者自我护理能力及影响因素. 中国医药导报 2015; 12: 156-158
7 朱旭, 李炯, 曾冬竹, 石彦. 腹腔镜与开腹手术治疗结直肠癌术后肠梗阻的对比研究. 重庆医学 2014; 15: 941-942
8 刘佳佳. 直肠癌结肠造口术后护理. 健康导报(医学版) 2015; 18: 95
9 孙晓林, 高竹筠, 钱国武, 张海洋. 探讨直肠癌结肠造口术后患者应用护理干预对其生活质量的影响. 中国卫生标准管理 2015; 14: 252-253
10 王鸽. 心理护理对直肠癌结肠造口术患者生活质量的影响. 河南职工医学院学报 2015; 18: 636-637

11 李祥龙, 赵莉, 杨方武, 李军. 整体护理模式干预对结直肠癌造口患者的影响. 中国组织工程研究 2015; 19: 109-110
12 薛瑜, 吴海珍. 直肠癌患者结肠造口自我护理知识需求调查与护理干预. 哈尔滨医药 2015; 35: 20-22
13 韩芳, 李晓迪, 宗轶, 刘晔, 程梦婕. 早期肠内营养对结直肠癌病人术后恢复的影响. 肠外与肠内营养 2014; 21: 80-82
14 李艳燕. 延续护理干预对直肠癌根治术并行结肠造口术患者的影响. 中国实用医药 2016; 11: 274-275
15 许菡, 奚蓓华, 徐逢婷, 施晓群. 直肠癌结肠造口患者早期自我概念评估及护理干预的初步研究. 结直肠肛门外科 2015; 35: 467-470
16 李辉, 惠广学, 戴剑. 开放性手术与腹腔镜术对结直肠癌患者术后并发症的不同风险因素分析. 现代肿瘤医学 2016; 24: 921-924
17 杨波. 直肠癌术后结肠造口患者的护理观察. 饮食保健 2016; 3: 126-132
18 王佳, 邵卫玲. 人文关怀对结肠造瘘患者自我护理能力的影响. 泰州职业技术学院学报 2016; 16: 72-73

同行评价
本次研究可以较好地说明自我护理在直肠癌患者康复治疗中具有重要意义, 有助于自我护理方法在康复治疗中的全面展开.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 644-648

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.644

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

补充性肠外营养对重症患者临床结局的影响

陆文婷, 张佳欢

背景资料

危急重症的诊治是广大临床医师工作的挑战, 患者常常病情凶险、病死率高, 患者处于高度应激状态, 机体呈现出高分解代谢, 同时合成代谢也会受到限制, 最终出现营养不良及其所致系列并发症.

陆文婷, 张佳欢 浙江省同德医院重症医学科 浙江省杭州市 310002

陆文婷, 护师, 主要从事重症患者营养支持方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由陆文婷设计; 研究过程由陆文婷与张佳欢操作完成; 数据分析由陆文婷与张佳欢完成; 本论文写作由陆文婷与张佳欢完成.

通讯作者: 陆文婷, 护师, 310002, 浙江省杭州市西湖区古翠路234号, 浙江省同德医院重症医学科.
1157452361@qq.com
电话: 0571-89972334

收稿日期: 2016-12-02
修回日期: 2017-01-16
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Clinical effects of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients

Wen-Ting Lu, Jia-Huan Zhang

Wen-Ting Lu, Jia-Huan Zhang, Intensive Care Unit, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wen-Ting Lu, Nurse, Intensive Care Unit, Tongde Hospital of Zhejiang Province, 234 Gucui Road, Xihu District, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China. 1157452361@qq.com

Received: 2016-12-02
Revised: 2017-01-16
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

Abstract

AIM

To investigate the clinical value of supplemental parenteral nutrition (SPN) in critically ill patients.

METHODS

The clinical data of 108 critically ill patients hospitalized at our hospital from June 2014 to June 2016 were analyzed retrospectively. According to the method of nutrition used, the patients were divided into an enteral nutrition (EN) group (control group) and an EN combined with SPN group (observation group). The clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS

After 1 wk of SPN, serum albumin, prealbumin and hemoglobin were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The upper arm circumference between the two groups had no significant differences ($P > 0.05$). The incidence of infection and hospitalization time in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The mortality of two groups was not statistically different ($P > 0.05$).

CONCLUSION

SPN can effectively improve the nutritional status of critically ill patients, reduce the incidence of infection, and shorten the length of hospital stay.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Supplemental parenteral nutrition; Enteral nutrition; Critically ill; Malnutrition; Complication

同行评议者

陈大伟, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科; 陈绍勤, 副教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区; 郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系; 秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

Lu WT, Zhang JH. Clinical effects of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 644-648 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/644.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.644

摘要

目的

探讨补充性肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN)对重症患者的临床价值.

方法

回顾性分析浙江省立同德医院2014-06/2016-06收治的108例重症患者的临床资料. 根据是否实施肠内营养(enteral nutrition, EN)联合SPN, 分为单纯EN组(对照组)和EN联合SPN组(观察组), 比较两组患者的临床资料, 观察SPN对重症患者的临床价值.

结果

与对照组相比, 经SPN治疗1 wk后, 观察组血浆白蛋白、前白蛋白及血红蛋白水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 两组患者上臂围的比较无统计学差异(P>0.05). 观察组感染发生率及住院时间明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 观察组及对照组患者死亡率的比较无统计学差异(P>0.05).

结论

SPN能有效改善患者的营养不良状态, 减少感染发生率, 缩短住院时间.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 补充性肠外营养; 肠内营养; 重症; 营养不良; 并发症

核心提要: 重症患者营养支持常常首选肠内营养(enteral nutrition, EN)支持. 但临床工作中完全EN实施比较困难且常常无法满足机体对能量和蛋白质的需求. 在EN基础上给予患者合理的肠外营养补充可有效改善患者营养状况.

陆文婷, 张佳欢. 补充性肠外营养对重症患者临床结局的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 644-648 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/644.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.644

0 引言

危急重症的诊治是广大临床医师工作的挑战, 患者常常病情凶险、病死率高, 且绝大多数伴有全身代谢功能紊乱, 具有发病急、病情重等特点, 患者处于高度应激状态, 机体呈现出高分解代谢, 同时合成代谢也会受到限制, 最终出现营养不良及其所致系列并发症. 临床营养支持治疗发展至今已40余年, 大量研究[1]结果证实合理的营养支持对改善患者的临床结局具有重要作用, 营养支持已成为临床规范化治疗的重要组成之一.

针对重症患者的营养支持, 在胃肠道功能正常情况下, 常常首选肠内营养(enteral nutrition, EN)支持. 但是在临床工作中, 重症患者常常伴有肠动力障碍, EN的实施比较困难, 完全EN支持常常无法满足机体对能量和蛋白质的需求. 在EN支持期间, 给予患者合理的肠外营养(parenteral nutrition, PN)补充, 以满足其能量和蛋白质的供应, 促进蛋白质合成, 调整氮平衡状态, 可有效改善此类患者营养状况. 这种部分营养物质和能量由EN供给, 部分能量和氨基酸通过PN补充的营养支持称之为补充性肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN)[2]. 近年来, 关于SPN对重症患者营养治疗的影响的研究[3-6]见诸文献报道, 结果不尽相同. 我们近年来针对部分重症患者实施EN联合SPN, 取得较好的临床效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2014-06/2016-06浙江省立同德医院收治的108例重症患者的临床资料. 根据是否实施EN联合SPN, 分为单纯EN组(对照组)和EN联合SPN(观察组). 观察组52例, 其中男29例, 女23例, 年龄为45.67岁±10.12岁; 对照组56例, 其中男30例, 女26例, 年龄为47.83岁±10.59岁. 两组患者基础临床资料[病种、营养风险筛查(nutrition risk screening, NRS)评分及急性生理与慢性健康状况Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分]的比较无统计学差异(P>0.05), 资料具有可比性(表1).

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)成年患者(年龄≥18岁); (2)APACHEⅡ评分≥10分; (3)NRS评分≥3分; (4)患者胃肠功能存在, 仅由于愿意或不能进食所致自身营养需求不能满足者. 排除标准: (1)各种原因所致胃肠功能障碍, 不宜实施EN者; (2)各种原因所致不能放

研发前沿
重症患者ICU住院期间的能量缺乏越来越受到临床医生的重视, 迄今为止对于重症患者的营养支持方案仍然存在较多争议.

相关报道
据文献报到, 多种营养支持模式相结合, 可尽早达到危重患者营养治疗的目标, 并改善其临床结局.

创新盘点
营养支持模式是重症患者营养支持的焦点, 作者近年来针对部分重症患者实施肠内营养(enteral nutrition, EN)联合补充性肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN), 取得较好的临床效果.

表 1 两组患者一般临床资料的比较

临床资料	观察组(n = 52)	对照组(n = 56)	χ^2/t值	P值
性别				
男	29	30	0.053	0.819
女	23	26		
年龄(岁)	45.67 ± 10.12	47.83 ± 10.59	0.341	0.843
病种				
重症肺炎	33	35	0.011	0.918
慢性阻塞性肺疾病	9	11	0.097	0.755
脑卒中	6	5	0.201	0.654
高处坠落伤	4	5	0.054	0.816
NRS评分	4.38 ± 0.64	4.25 ± 0.51	0.017	0.892
APACHE Ⅱ评分	15.08 ± 2.35	14.82 ± 2.56	0.124	0.798

置或不宜长期放置鼻饲管者; (3)生命体征不平稳者; (4)特殊类型患者, 如合并妊娠、恶性肿瘤等.

1.2 方法

1.2.1 营养液及给药方法: EN液: EN混悬液(纽迪希亚制药有限公司), 500 mL/瓶(500 kcal). PN液: 丙氨酰谷氨酰胺注射液(北京双鹤药业股份有限公司), 50 mL/瓶; 复方氨基酸注射液(北京双鹤药业股份有限公司), 250 mL/袋.

对照组: 1500-2000 mL, 口服或管饲喂养. 入院当天即启动EN, EN混悬液500 mL/瓶(500 kcal), 总量按20-25 kcal/kg•d计算, 口服者: 每小时口服100-150 mL营养液; 管饲者: 持续EN泵, 滴速为100 mL/h. 喂养期间观察患者是否存在腹胀、腹泻、胃储留等不良反应发生, 若发生不良反应者行相应对症处理.

观察组: 入院第1-3天同对照组给予EN液, 入院第4天开始, 在EN基础上, 补充丙氨酰谷氨酰胺注射液100 mL及复方氨基酸注射液500 mL静脉输注.

1.2.2 观察指标: 收集患者入院时、入院4 d及分组治疗1 wk时的血浆白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、上臂围等营养评估指标, 各组患者感染发生率、死亡率及住院时间等资料.

统计学处理 应用SPSS22.0统计软件包进行数据分析. 计量资料经正态检验符合正态分布, 用mean±SD表示, 组间两两比较采用t检验. 计数资料组间两两比较采用χ^2检验. P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 营养评估指标比较 对照组与观察组患者入院第1天血浆白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、上臂围的比较无统计学差异(P>0.05); 入院第4天血浆白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、上臂围的比较无统计学差异(P>0.05). SPN治疗1 wk后, 观察组血浆白蛋白、前白蛋白及血红蛋白水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 两组患者上臂围的比较无统计学差异(P>0.05, 表2).

2.2 临床结局指标比较 观察组感染发生率及住院时间明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 观察组及对照组患者死亡率的比较, 差异无统计学意义(P>0.05, 表2).

3 讨论

重症患者ICU住院期间的能量缺乏越来越受到临床医生的重视, 迄今为止对于重症患者的营养支持方案仍然存在较多争议. 国内外较多学者研究认为, 针对需要营养支持的危重患者, 若有条件者, 首选EN; 并且只要病情允许, 应早期实施EN. 然而, 目前正面临着由于EN不耐受所导致的不能提供充分的营养需求的困难. 例如, 腹泻是EN不耐受的最常见症状之一, 与ICU住院患者不可或缺的大量(超过60%)的能源需求和抗生素的使用密切相关[7]. PN仍然是危重患者极其重要的营养方式, 国际上对PN实施时间的指南有所差异, 欧洲肠外肠内营养学会(European Society for Parenteral Nutrition, ESPEN)推荐, 在进入ICU 2 d内给予不能经肠内途径行营养支持的危重症患者实施PN[8]; 而美国肠外肠内营养学会则推荐应在1 wk后开始给予PN[9].

近年研究[10]发现, 针对EN的不耐受所导

应用要点
SPN能有效改善患者的营养不良状态, 减少感染性并发症发生率, 缩短住院时间.

表 2　两组患者营养指标及临床结局指标的比较

指标	观察组(n = 52)	对照组(n = 56)	χ^2/t值	P值
前白蛋白				
第1天	154.22 ± 21.45	153.38 ± 20.91	0.041	0.829
第4天	157.86 ± 21.07	156.92 ± 21.13	0.072	0.818
第10天	209.95 ± 26.57	172.28 ± 25.56	15.538	0.000
白蛋白				
第1天	29.24 ± 4.58	29.85 ± 4.71	0.052	0.827
第4天	30.09 ± 5.16	30.53 ± 5.46	0.067	0.823
第10天	38.79 ± 4.97	34.23 ± 4.11	8.128	0.007
血红蛋白				
第1天	91.15 ± 17.21	92.74 ± 17.92	0.021	0.881
第4天	93.35 ± 18.27	95.57 ± 18.01	0.037	0.852
第10天	135.22 ± 23.65	116.17 ± 20.05	11.178	0.000
上臂围				
第1天	22.01 ± 1.17	22.24 ± 1.33	0.046	0.830
第4天	22.54 ± 1.64	23.12 ± 1.58	0.022	0.881
第10天	23.81 ± 1.89	23.57 ± 1.74	0.030	0.863
感染发生率	6	19	7.598	0.006
肺部	3	15	8.575	0.003
泌尿系	2	3	0.139	0.709
导管	1	1	0.003	0.958
死亡率	2	3	0.139	0.709
住院时间	16.83 ± 3.52	21.29 ± 4.46	t9.387	0.000

名词解释

补充性肠外营养(SPN): 部分营养物质和能量由EN供给, 部分能量和氨基酸通过肠外营养补充的营养支持.

致的能量功能不足, 最佳的补救措施即为SPN. 一旦重症患者的血流动力学稳定且胃肠道的耐受性良好时, 应尽早实施EN. 一般来说, 随着重症患者入住ICU 3-4 d后分解代谢反应消退, 能量供给应适当增加以达到能量需求状态[11-13]. 据文献报道[14], 多中心临床研究结果显示, EN与SPN相结合的营养支持模式可尽早达到危重患者营养治疗的目标, 并改善其临床结局. Heidegger等[2]研究指出, 若EN无法达到危重症患者营养目标量(少于总能量需求的60%)超过3 d时, 应实施SPN支持, 直至EN支持可达到目标量后方可逐步撤除SPN. SPN可通过提供足够的能量需求, 从而减少重症患者后期交叉感染性的发生率及机械通气率[11].

营养评价的方法很多, 迄今为止国内外没有形成规范的指南. 2002年ESPEN制定了NRS评分, NRS评分≥3分即认为存在营养不良, 需行营养支持治疗, 且NRS评分对提示患者预后、并发症、住院口及住院费用等方面比许多种营养评估方法更具有显著优越性[15]. 因此, 本研究所纳入患者均为实际存在营养不良(NRS≥3分)的患者, 且APACHE Ⅱ评分平均值均>10分, 符合重症患者的标准. 纳入两组患者的NRS及APACHE Ⅱ评分等基础资料的比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

本研究发现, 入院第1-4天时, 两组患者血浆白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、上臂围的比较无统计学差异(P>0.05), 且上述指标均处于较低水平, 存在营养不良的表现. 但入院第4天时上述指标均较第1天上有所上升, 说明早期启动EN对改善患者的营养不良状态有一定的作用. 经SPN治疗1 wk后, 观察组血浆白蛋白、前白蛋白及血红蛋白水平均明显高于对照组(P<0.05), 说明原有EN的基础上, 联合实施SPN能较好的改善患者的营养不良状态. 同时, 研究发现SPN治疗前后两组患者上臂围的比较无显著差异, 且所观察时间点也无明显变化, 我们认为可能与短期内患者上臂围变化水平不明显有关, 在后续的研究中我们会延长观察时间窗或通过随访进一步探讨其变化趋势.

两组患者临床结局指标的比较, 观察组感染发生率及住院时间明显低于对照组(P<0.05); 两组患者死亡率比较无统计学差异差异(P>0.05). 说明SPN治疗能减少住院患者

同行评价

本研究比较单纯EN与EN联合SPN对重症患者营养改善及临床结局的不同影响, 旨在探讨SPN对重症患者的临床应用价值, 选题较好. 研究结果为SPN应用于临床重症患者提供了一定的实践依据.

感染性并发症的发生率, 缩短住院时间. 其原因可能是适当补充性营养支持能有效改善患者营养状态、增强机体免疫力, 减少并发症的发生.

总之, SPN能有效改善患者的营养不良状态, 减少感染性并发症发生率, 缩短住院时间.

4 参考文献

1 李宁. 重症外科病人营养问题. 中国实用外科杂志 2012; 32: 101-103

2 Heidegger CP, Romand JA, Treggiari MM, Pichard C. Is it now time to promote mixed enteral and parenteral nutrition for the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2007; 33: 963-969 [PMID: 17468845 DOI: 10.1007/s00134-007-0654-7]

3 Bost RB, Tjan DH, van Zanten AR. Timing of (supplemental) parenteral nutrition in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care* 2014; 4: 31 [PMID: 25593747 DOI: 10.1186/s13613-014-0031-y]

4 Akinkuotu AC, Nuthakki S, Sheikh F, Cruz SM, Welty SE, Olutoye OO. The effect of supplemental parenteral nutrition on outcomes of necrotizing enterocolitis in premature, low birth weight neonates. *Am J Surg* 2015; 210: 1045-1049; discussion 1049-1050 [PMID: 26518162 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.004]

5 Ridley EJ, Davies AR, Parke R, Bailey M, McArthur C, Gillanders L, Cooper DJ, McGuinness S. Supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a study protocol for a phase II randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 587 [PMID: 26703919 DOI: 10.1186/s13063-015-1118-y]

6 Wang D, Lai X, Liu C, Xiong Y, Zhang X. Influence of supplemental parenteral nutrition approach on nosocomial infection in pediatric intensive care unit of Emergency Department: a retrospective study. *Nutr J* 2015; 14: 103 [PMID: 26443996 DOI: 10.1186/s12937-015-0094-0]

7 Thibault R, Graf S, Clerc A, Delieuvin N, Heidegger CP, Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Crit Care* 2013; 17: R153 [PMID: 23883438 DOI: 10.1186/cc12832]

8 Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28: 387-400 [PMID: 19505748 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.024]

9 Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 2009; 37: 1757-1761 [PMID: 19373044 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a40116]

10 Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, Thibault R, Pichard C. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013; 381: 385-393 [PMID: 23218813 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61351-8]

11 Oshima T, Heidegger CP, Pichard C. Supplemental Parenteral Nutrition Is the Key to Prevent Energy Deficits in Critically Ill Patients. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 432-437 [PMID: 27256992 DOI: 10.1177/0884533616651754]

12 Oshima T, Pichard C. Parenteral nutrition: never say never. *Crit Care* 2015; 19 Suppl 3: S5 [PMID: 26728859 DOI: 10.1186/cc14723]

13 Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Finfer SR, Cooper DJ, Heighes PT, Davies AR, O'Leary M, Solano T, Peake S. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 2130-2138 [PMID: 23689848 DOI: 10.1001/jama.2013.5124]

14 Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, Heyland DK. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1728-1737 [PMID: 19572118 DOI: 10.1007/s00134-009-1567-4]

15 Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415-421 [PMID: 12880610 DOI: 10.1016/S0261-5614(03)00098-0]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 649-654

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.649

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

不同年龄段慢性便秘患者的慢病管理干预

卜 佳, 阮慧杰, 吉 辉, 许翠萍

卜佳, 阮慧杰, 吉辉, 许翠萍, 山西医科大学第一医院消化内科 山西省太原市 030001

卜佳, 在读硕士, 主要从事功能性胃肠病的研究.

作者贡献分布: 本课题研究过程、统计分析及论文写作由卜佳完成; 许翠萍设计课题并指导审校; 阮慧杰与吉辉收集整理病例资料.

通讯作者: 许翠萍, 主任医师, 硕士生导师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院消化内科. cuipingxu@hotmail.com

收稿日期: 2016-12-22
修回日期: 2017-01-11
接受日期: 2017-01-17
在线出版日期: 2017-03-08

Efficacy of chronic disease management in chronic constipation patients with different ages

Jia Bu, Hui-Jie Ruan, Hui Ji, Cui-Ping Xu

Jia Bu, Hui-Jie Ruan, Hui Ji, Cui-Ping Xu, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Cui-Ping Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cuipingxu@hotmail.com

Received: 2016-12-22
Revised: 2017-01-11
Accepted: 2017-01-17
Published online: 2017-03-08

Abstract

AIM

To assess the efficacy of chronic disease management (CDM) in chronic constipation (CC) patients with different ages.

METHODS

Seven hundred and sixteen patients with CC treated at the First Hospital of Shanxi Medical University were divided into young, middle-aged and elderly groups according to age and asked to complete a questionnaire, based on which we designed a comprehensive management plan for patients with individual characteristics. A concept called "CDM" was used to give individualized interventions involving diet, exercise, and defection management. The patients were followed for a total of 6 mo (28 d per month), and during this period, a "defecation dairy" was performed to record the symptoms. Bowel symptoms, concomitant symptoms, laxative use and symptom improvement were compared and evaluated before and after the intervention.

RESULTS

After intervention, the defecation frequency, fecal character and the degree of difficulty in defecation were improved significantly ($P < 0.01$); concomitant symptoms in young and middle-aged patients were relieved ($P < 0.05$), but the elderly group had no significant changes ($P > 0.05$); laxative dependence was significantly lower ($P < 0.01$); and constipation was significantly improved ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Individualized intervention based on CDM mode can effectively relieve bowel symptoms and concomitant symptoms, reduce laxative use, and improve constipation in patients with CC.

背景资料

随着现代生活方式的转变和人口老龄化的发展, 慢性便秘(chronic constipation, CC)患病率逐年提高, 患者就医意识虽逐步增强, 但对CC的病因、治疗认识仍不足, 泻药滥用等问题层出不穷, 目前尚未有对CC患者综合系统的治疗方法及管理模式.

同行评议者

范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科; 郑建勇, 副教授, 副主任医师, 第四军医大学西京消化病医院消化外科

研发前沿
应用“慢病管理(chronic disease management, CDM)”理念对CC试行个体化干预及定期随访, 内容包括饮食、运动、排便指导等综合管理, 疗效显著, 并在此基础上对CC的CDM全字塔模式进一步探讨, 旨在有效并长期缓解便秘症状.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic constipation; Chronic disease management; Individualized intervention

Bu J, Ruan HJ, Ji H, Xu CP. Efficacy of chronic disease management in chronic constipation patients with different ages. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 649-654 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/649.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.649

摘要

目的
对不同年龄段慢性便秘(chronic constipation, CC)患者进行慢病管理(chronic disease management, CDM)干预并观察其疗效.

方法
选取就诊于山西医科大学第一医院门诊及住院部符合CC诊断标准的患者716例, 按年龄分为青年组、中年组、老年组, 填写调查问卷表, 据此制定针对CC患者个体化特征的综合干预方案, 方案包括饮食、运动、排便指导等方面, 应用“CDM”理念对患者进行个体化干预并随访6 mo, 每月按28 d计, 在随访时填写“排便日记表”以记录便秘症状、伴随症状和泻剂使用情况. 评价干预前后患者便秘症状和伴随症状的改善情况、泻剂依赖情况, 及病情严重程度改善情况.

结果
(1)干预后患者的排便次数、排便困难程度、粪便性状均较干预前明显改善(P<0.01); (2)干预后患者伴随症状较前有所缓解(P<0.05); (3)干预后青中年组患者泻剂依赖程度较前明显降低(P<0.01), 但老年组患者干预前后泻剂使用情况无明显差异(P>0.05); (4)干预后各组患者病情严重程度均较前有所改善(P<0.05).

结论
个体化干预的CDM模式可有效缓解CC患者的便秘症状及伴随症状, 降低泻剂依赖, 改善病情.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性便秘; 慢病管理; 个体化干预

核心提要: 慢性便秘(chronic constipation, CC)病因复杂, 病程迁延, 患病率高, 严重影响患者的生活质量, 如何有效缓解症状仍是目前治疗面临的困境. 慢病管理(chronic disease management, CDM)作为新的治疗模式在慢性病的预防与治疗中起重要作用, 期待CDM模式应用于CC奏效.

卜佳, 阮慧杰, 吉辉, 许翠萍. 不同年龄段慢性便秘患者的慢病管理干预. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 649-654 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/649.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.649

0 引言
慢性便秘(chronic constipation, CC)是消化系统常见的临床病症, 指排便次数减少、粪便干硬和/或排便困难, 病程至少为6 mo[1]. CC起病隐匿, 病因复杂, 病程迁延, 全球患病率为0.7%-79.0%[2], 可诱发或合并诸多慢性疾病. 临床常规治疗综合与远期效果均差, 严重影响患者的生活质量并间接增加死亡率[3,4], 亟待规范系统个体化的干预与管理. 现代医疗模式逐渐由“治疗为主”向“预防为主”转变, 慢病管理(chronic disease management, CDM)[5]应运而生, CDM是医疗团队为慢病患者提供的全面、连续、主动的管理, 以期延缓慢病进程、减少并发症、降低伤残率、提高生活质量并降低医药费用的医疗模式. 目前国内外已陆续开展针对高血压病、糖尿病、肿瘤等的CDM模式, 尚未涉及功能性胃肠病领域. 鉴于此, 将CDM模式应用于CC是大势所趋[6]. 本研究选取716例CC患者为研究对象, 进行连续主动的综合个体化干预, 观察其对CC患者的综合和远期疗效, 探讨适合中国CC患者的CDM模式.

1 材料和方法
1.1 材料 选取2015-05/2016-10就诊于山西医科大学第一医院门诊及住院部CC患者716例, 其中男231例, 女485例, 男∶女比例为1∶2.09, 年龄18-87岁, 平均年龄50.32岁±16.85岁, 平均病程6.50年±4.91年. 入选标准: 符合“罗马III: 功能性便秘”[7]的诊断标准; 排除标准: 肠梗阻引起的便秘、妊娠妇女、严重视听障碍及精神病患者. 并依据症状的严重程度分为轻、中、重三度[1]: 轻度指症状较轻, 不影响生活, 经一般处理能好转, 无需用药或少用药; 重度是指便秘症状持续, 患者异常痛苦, 严重影

相关报道
Arnold Wald对目前关于便秘诊断和治疗的最新进展进行了较为全面的综述, 包括对特发性便秘的新型通便药和阿片类诱导的便秘的新疗法, 以及如何对标准泻药无反应的便秘患者中鉴别功能性排便障碍.

表 1 3组慢性便秘患者一般资料比较

分组	n	男	女	男：女	平均年龄(岁)	病程(年)
青年组	218	74	144	1：1.95	29.78±6.08	3.96±2.33
中年组	312	83	229	1：2.75	51.69±5.87	6.65±5.11
老年组	186	79	107	1：1.35	72.10±4.27	9.21±5.28

创新盘点

本文在治疗CC传统疗法的基础上，结合国内外CDM的既有CDM模式，试行CC的个体化干预，综合和远期疗效显著，并对面向CC患者的金字塔管理模式进一步探讨.

响生活, 不能停药或治疗无效; 中度则鉴于两者之间. 依据中国对年龄组的划分标准, 分为3组: 18-40岁为青年组, 共218例; 41-65岁为中年组, 共312例; >65岁为老年组, 共186例. 各组之间一般资料无统计学差异(P>0.05, 表1).

1.2 方法

1.2.1 问卷调查, 制定个体化干预方案, 建立电子档案: 对符合入选条件的CC患者, 征求入组同意并签署经山西医科大学第一医院伦理委员会审查批准的“知情同意书”后, 由专业调查员询问并填写“CC调查问卷表”(调查问卷表参考北京协和医院慢性便秘调查问卷、罗马III便秘诊断标准、CSI评分[8]-便秘严重度评估量表和PAC-SYM量表[9]-便秘症状自评量表等自行设计): 包含一般资料、饮食生活习惯、便秘症状及伴随症状、泻剂使用情况、辅助检查、家族史、既往史及其他等8方面内容. 每例患者行CC危险因素评估, 针对不同特征, 制定个体化的干预方案. 方案包括: (1)CC基本知识的健康宣教; (2)排便姿势与排便习惯的指导; (3)饮食习惯干预; (4)运动指导; (5)辅助使用通便药物; (6)积极治疗合并症等.

1.2.2 定期随访: 每2 wk对CC患者进行电话/微信/门诊随访, 填写排便日记表, 并及时调整干预方案, 随访时间共6 mo, 以每月28 d计. 排便日记表由便秘症状(包括排便次数、排便困难程度、粪便性状)、伴随症状及泻剂使用情况三方面构成, 用以记录评价疗效. 患者可随时拨打电话/微信咨询.

1.2.3 评价标准: (1)便秘症状: 排便次数以1 wk的排便次数计; 排便困难程度以患者自觉程度为标准分为4个等级, 费力计4分, 较费力计3分, 稍费力计2分, 不费力计1分; 粪便性状以Bristol大便性状分型[10]为标准进行评分, 1型为分离硬便, 7型为水样便, 1-7型分别计为6、5、4、3、2、1分, 其中4型、5型为正常粪便, 均计为3分; (2)伴随症状: 比较干预前后各组出现伴随症状的例数占该组总例数的百分比; (3)泻剂使用情况: 比较干预前后泻剂使用例数占该组总例数的百分比; (4)病情严重程度: 比较干预前后各组CC患者轻中度便秘例数与重度便秘例数各占该组总例数的百分比.

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件进行统计学分析, 两组之间计量资料比较采用t检验, 以mean±SD表示; 计数资料比较采用χ^2检验, 以n(%)表示; 多组之间比较采用方差分析. 以P<0.05为检验水准, 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 干预前后CC患者便秘症状比较 3组CC患者便秘症状在干预前后均有明显差异(P<0.01). 青年组、中年组、老年组CC患者干预后排便次数均较干预前明显增多(P<0.001), 排便困难程度评分和粪便性状评分均较干预前明显降低(P<0.01). 青年组平均起效时间为1.64 mo±0.89 mo, 中年组平均起效时间为2.09 mo±0.83 mo, 老年组平均起效时间为2.16 mo±0.83 mo, 各组间起效时间无明显差异(P>0.05, 表2).

2.2 干预前后CC患者伴随症状比较 3组CC患者伴随症状在干预前后均有差异(P<0.05). 腹胀、腹痛、嗳气、口腔异味、纳差是CC常见的伴随症状, 青年组发生率较低, 以腹胀为主; 中老年组发生率较高, 以腹胀、嗳气、纳差为主, 经干预后症状较前有所改善(图1).

2.3 干预前后CC患者泻剂使用情况比较 3组CC患者在泻剂使用中性别无明显统计学差异(P>0.05), 干预前后泻剂使用存在差异(P<0.05), 青年组在不用、偶尔、间断、长期使用泻剂情况下干预前后存在明显差异(χ^2 = 20.14, P<0.01); 中年组在上述4种情况下干预前后也有差异(χ^2 = 25.60, P<0.01); 但老年组干预前后并不存在差异(P>0.05). 干预前完全不使用泻剂者仅占全部例数的4.9%, 长期使用泻剂者老年组占比例最大, 间断使用泻剂者中年组可达50.6%. 干预后不使用泻剂者的比例有

应用要点
以CC的个体化干预为基础构思CC的CDM模式, 实现对CC患者的长期规范化管理, 以提高综合和远期疗效, 为治疗CC提供新思路, 指导临床诊疗.

表 2　3组慢性便秘患者干预前后便秘症状比较

分组	排便次数/wk		排便困难程度		粪便性状	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
青年组	2.92 ± 0.89	4.42 ± 0.68[b]	2.42 ± 0.77	1.98 ± 0.65[b]	4.48 ± 0.68	4.16 ± 0.60[b]
中年组	2.76 ± 0.86	3.89 ± 0.86[b]	2.76 ± 0.72	2.03 ± 0.64[b]	4.68 ± 0.67	4.18 ± 0.65[b]
老年组	2.44 ± 0.85	3.47 ± 0.82[b]	3.01 ± 0.66	2.73 ± 0.48[b]	5.05 ± 0.58	4.54 ± 0.59[b]

[b]*P*<0.01 *vs* 本组干预前.

表 3　3组慢性便秘患者干预前后泻剂使用情况比较 [*n*(%)]

分组	不用		偶尔		间断		长期	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
青年组	15(6.9)	35(16.1)[b]	112(51.4)	131(60.1)[b]	43(19.7)	24(11.1)[b]	48(22.0)	28(12.8)[b]
中年组	13(4.3)	34(10.9)[b]	101(32.3)	138(44.2)[b]	158(50.6)	107(34.3)[b]	40(12.8)	33(10.6)[b]
老年组	7(3.8)	9(4.8)	73(39.2)	89(47.8)	60(32.3)	51(27.5)	46(24.7)	37(19.9)

[b]*P*<0.01 *vs* 本组干预前.

表 4　3组慢性便秘患者干预前后病情严重程度比较 [*n*(%)]

分组	轻度		中度		重度	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
青年组	108(49.54)	137(62.84)[a]	84(38.53)	67(30.73)[a]	26(11.9)	14(6.42)[a]
中年组	119(38.14)	143(45.83)[a]	170(54.49)	158(50.64)[a]	23(12.4)	11(3.53)[a]
老年组	71(38.17)	92(49.46)[a]	88(47.31)	79(42.47)[a]	27(14.52)	15(8.06)[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 本组干预前.

所增加, 各组患者间断和长期使用泻剂的CC患者均较干预前有所减少(表3, 图2).

2.4 干预前后CC患者病情严重程度比较　干预前后3组CC患者病情严重程度均存在差异(*P*<0.05), 干预后较干预前病情严重程度均有改善, 有统计学差异(*P*<0.05). 干预后青年组重度CC患者所占比例下降了5.51%, 轻中度CC患者比例增加, 较干预前改善(χ^2 = 3.96, *P*<0.05); 中年组重度CC患者所占比例下降了8.84%, 较干预前改善(χ^2 = 4.48, *P*<0.05); 干预后老年组重度CC患者也下降了6.46%, 较干预前改善(χ^2 = 3.86, *P*<0.05, 表4).

3 讨论

饮食结构和生活方式的改变导致以高血压病、糖尿病等为主的慢性非传染性疾病, 简称慢病(non-communicable chronic diseases, NCD)成为21世纪危害人类健康的重大公共问题, 个体生活方式是影响其发生发展的重要因素, 主动积极的健康生活方式干预可产生明显的效果, 是减少和控制NCD的有效途径[11]. CC可诱发诸多疾病, 病程迁延、病因复杂, 发生、发展与生活方式密切相关, 属于NCD的范畴, 应当进行积极主动的CDM, 但目前国内尚无应用于临床的针对CC行之有效的管理模式.

本研究试行CC的个体化干预, 结果显示: (1)本研究纳入CC患者716例, 男：女比例为1：2.09, 提示女性患病率高于男性. 国外相关流行病学调查显示CC发病率男：女比例为1：2.02[12], 国内研究显示比例为1：2.15[13], 与国内外调查结果均一致, 可能与男女性生理结构及激素水平差异、社会生活角色差异及心理状态相关; (2)老年组CC患者平均病程和干预起效时间均较青、中年组CC患者长, 可能与老年组CC患者胃肠功能减弱、运动量减少、基础疾病多、服用多种药物等相关. 近年来,

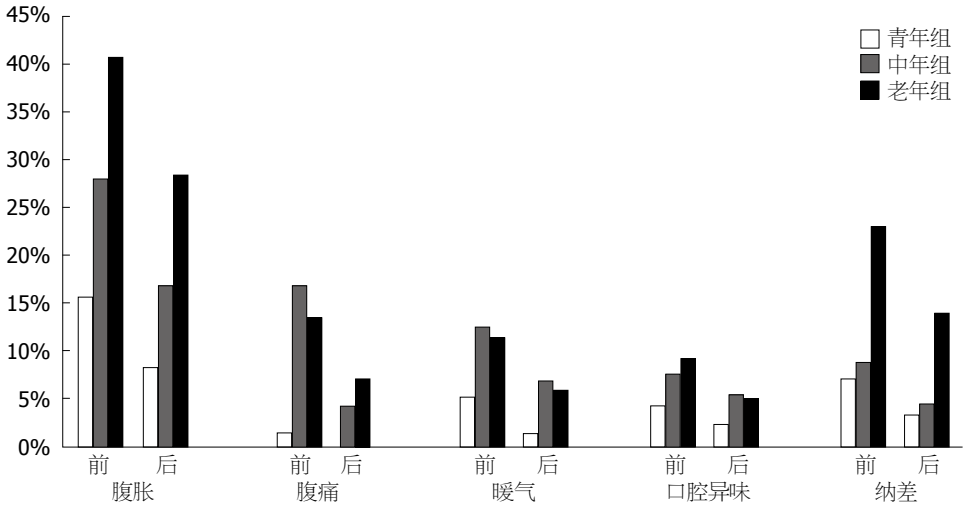


图 1　3组慢性便秘患者干预前后伴随症状比较.

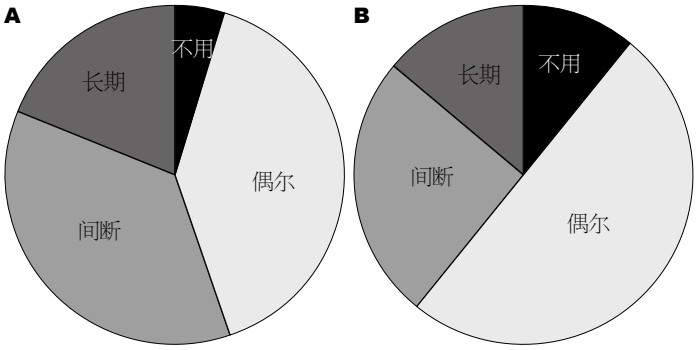


图 2　3组慢性便秘患者干预前后泻剂使用情况比较. A: 干预前; B: 干预后.

青年CC患病率呈逐渐增高趋势, 本研究青年组患者达218例, 可能与饮食起居不规律、久坐、工作压力大等相关[14]; (3)本研究依据CC患者个体特征实施综合干预方案, 3组CC患者干预后便秘症状较前均有明显改善, 排便次数明显增多(P<0.001), 排便困难程度和粪便性状评分较干预前明显降低(P<0.01). 由于排便次数、排便困难程度及粪便性状三者互相影响, 通过饮食、运动、排便指导等生活方式干预不但可以软化大便, 改善粪便性状, 使之容易通过肠道顺利排出, 降低排便困难程度, 还可以增强胃肠动力, 增加排便次数; 通畅的排便可以减少粪便在肠道中的停留时间, 减少毒素吸收, 避免肠道菌群紊乱, 腹胀、嗳气等伴随症状也可随之好转, 以上均提示个体化干预在改善便秘症状及伴随症状方面可以起到良好效果; (4)本研究通过定期组织CC知识健康宣教, 帮助患者树立自我预防意识; 采用电话/门诊/微信等多种方式定期随访, 以便及时调整干预方案. 本研究显示干预前后泻剂使用存在差异(P<0.05), 干预后不使用泻剂者有所增加, 间断和长期使用泻剂的3组CC患者均较干预前有所减少, 可见在长期个体化干预下, CC患者依据个人特点加强自我管理, 促使其养成良好的饮食、运动及排便习惯, 从而恢复自主排便、减少泻剂使用, 提高了CC的综合和远期疗效. 值得注意的是, 老年组干预前后差异不明显, 考虑其原因可能是(1)该组样本量较小; (2)老年人胃肠功能减退, 病程长, 使用泻剂久, 基础疾病多, 短期的单独生活方式干预并不能很好改善便秘症状, 仍有部分老年CC患者依赖泻剂排便, 可能需要更长时间的综合干预. 总之, 个体化干预的CDM模式可有效缓解CC患者的便秘症状及伴随症状, 降低泻剂依赖, 改善病情.

临床实践中在实施CC患者的CDM时, 也可参照CDM金字塔模式进行(图3), 分为3层: 急症管理、病例管理、自我管理, 其中自我管

名词解释

慢病管理(CDM): 是指组织慢病专业医生、药师及护理人员, 为慢病患者提供全面、连续、主动的管理, 以达到促进健康、延缓慢病进程、减少并发症、降低伤残率、延长寿命、提高生活质量并降低医药费用的一种科学管理模式.

同行评价
本文有较好的科学性、创新性和可读性, 能较好地反映我国胃肠病学临床先进水平.

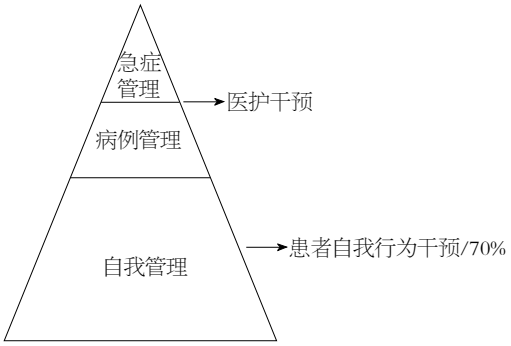


图 3 慢病管理金字塔.

理是CDM金字塔的基石[15], 其核心在于主动的行为干预. 制定行为干预策略时可遵循以下思路: (1)评估危险因素, 确定可转变的行为和态度. 详细准确记录病史是评估危险因素的重要前提, 有助于分析病例特征, 确定哪些行为和态度可以转变, 为制定个体化干预方案提供依据; (2)细化管理对象. 以调查问卷为基础, 依据性别、年龄、病程长短、严重程度等将CC患者分类管理, 在进行健康宣教和行为干预时依据患者特征有所侧重, 更能加强影响; (3)制定干预计划. 患者初诊时进行CC知识的健康宣教, 树立预防意识. 以2 wk为1周期, 规定每日进餐时间、饮食种类、饮水量、运动量、排便时间等, 不耐受者可循序渐进, 同时需结合患者条件综合考虑; (4)选择有效的管理途径. 患者的主动依从性是CDM成功与否的决定性因素, 定期组织CC相关讲座、成立自我管理小组、组织小组活动均可使患者主动积极地参与到CC的自我管理中; 树立正确的预防意识后, 定期与患者有效互动, 可及时发现问题, 更改完善治疗方案.

本研究的不足之处: 鉴于医疗团队和信息技术团队建设不足, CDM的长期性和建立电子档案工作的繁重性, 传统的电话、门诊等随访方式费时费力等问题, 希望在以后的研究工作中应用“移动医疗”、“数据库”等现代化移动互联网技术, 成立多学科团队评估, 探讨高效便捷的管理方法, 以形成针对中国CC患者的CDM模式.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会胃肠动力组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 33: 291-297
2 Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010]
3 Mearin F. [Impact of chronic constipation on quality of life: Much more important than it seems]. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 467-472 [PMID: 23769426 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.11.009]
4 Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 514-550 [PMID: 21356503 DOI: 10.1016/S1543-5946(10)80003-0]
5 葛卫红. 浅谈慢病管理. 2014年全国医院药学(药物安全性与评价)学术会议论文汇编, 2014
6 卜佳, 许翠萍. 慢性便秘与慢病管理. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4162-4168
7 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
8 Varma MG, Wang JY, Berian JR, Patterson TR, McCrea GL, Hart SL. The constipation severity instrument: a validated measure. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 162-172 [PMID: 18172725 DOI: 10.1007/s10350-007-9140-0]
9 Frank L, Kleinman L, Farup C, Taylor L, Miner P. Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 870-877 [PMID: 10522604 DOI: 10.1080/003655299750025327]
10 Arhan P, Devroede G, Jehannin B, Lanza M, Faverdin C, Dornic C, Persoz B, Tétreault L, Perey B, Pellerin D. Segmental colonic transit time. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 625-629 [PMID: 7318630 DOI: 10.1007/BF02605761]
11 楼君芳, 宋平, 潘建清, 丁元林, 孔丹莉. 慢病高危人群的健康生活方式干预效果评价. 中国慢性病预防与防治 2012; 20: 324-326
12 Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 750-759 [PMID: 15089911 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04114.x]
13 王瑾, 佘君, 张彦亭, 高麦仓, 贾淼, 张军. 慢性便秘患者临床特征的研究. 胃肠病学与肝病学杂志 2013; 22: 818-822
14 孙园园, 许翠萍, 张娜, 申宇宏. 不同年龄段慢性便秘患者病因特点分析. 胃肠病学 2014; 19: P360-362
15 刘月星, 宇文红, 王伟, 严非. 基于慢病管理模式的新型慢病管理模式应用的SWOT分析. 中国全科医学 2013; 16: 4078-4080

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): 655-658

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.655

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

病例报告 CASE REPORT

原发性胃鳞状细胞癌3例及文献复习

李科技, 张谢夫, 董新华

李科技, 张谢夫, 董新华, 郑州大学第一附属医院胃肠外科 河南省郑州市 450052

李科技, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的相关研究.

作者贡献分布: 此课题由李科技与张谢夫共同设计; 李科技负责临床资料与既往文献的收集、分析; 董新华分析研究相应病理、影像学数据; 论文写作由李科技、张谢夫及董新华共同完成.

通讯作者: 张谢夫, 教授, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院胃肠外科.
zhangxiefu@medmail.com.cn

收稿日期: 2016-12-23
修回日期: 2017-01-09
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-08

Primary squamous cell carcinoma of the stomach: A report of three cases and literature review

Ke-Ji Li, Xie-Fu Zhang, Xin-Hua Dong

Ke-Ji Li, Xie-Fu Zhang, Xin-Hua Dong, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xie-Fu Zhang, Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zhangxiefu@medmail.com.cn

Received: 2016-12-23
Revised: 2017-01-09
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-08

Abstract

Primary squamous cell carcinoma of the stomach is rare, and it is found mainly in men beyond 60 years old. The upper stomach is always involved. About 100 cases have been reported throughout the world. The etiology and pathogenesis are unclear. Compared with adenocarcinoma of the stomach, primary squamous cell carcinoma of the stomach has no special clinical manifestation. The diagnosis depends on histopathology. Surgery is the preferred therapy, and there is still controversy over the prognosis. Here we report three cases of primary squamous cell carcinoma of the stomach and performed a literature review to summarize its clinical characteristics, therapy and prognosis.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Squamous cell carcinoma; Stomach; Literature review

Li KJ, Zhang XF, Dong XH. Primary squamous cell carcinoma of the stomach: A report of three cases and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(7): 655-658 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/655.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.655

摘要

原发性胃鳞状细胞癌临床罕见, 多为胃上部受累, >60岁男性多见, 国内外共报道约百余例. 病因及发病机制不详, 较之胃腺癌无特异性临床表现, 诊断依赖病理, 治疗首选手术, 预后尚存争议. 本文报道郑州大学第一附属医院经治3例并复习相关文献以加深对其临床、治疗及预后特点的认知.

背景资料
原发性胃鳞状细胞癌(primary squamous cell carcinoma of the stomach, PSCCS)临床罕见, 国内外共报道约一百余例, 但无相对特异临床表现, 病理为诊断金标准, 首选手术治疗, 预后信息因临床罕见而缺少相应研究数据支撑.

同行评议者
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 臧潞, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

研发前沿
本文旨在报道郑州大学第一附属医院经治3例PSCCS的基础上复习既往已发表文献, 对其进行相对全面的回顾性分析, 以期相对全面的阐述其临床诊疗及预后等特点, 不足之处是郑州大学第一附属医院病例随访时间较短, 预后相关信息相对缺乏.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 鳞状细胞癌; 胃; 文献复习

核心提要: 本文报道3例罕见的原发性胃鳞状细胞癌并复习了相关参考文献, 相对全面地阐述了该疾病临床、治疗及预后特点. 该病多为胃上部受累, >60岁男性多见, 病因及发病机制不详, 较之胃腺癌无特异性临床表现, 诊断依赖病理, 治疗首选手术, 预后尚存争议.

李科技, 张谢夫, 董新华. 原发性胃鳞状细胞癌3例及文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 655-658 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/655.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.655

0 引言

原发性胃鳞状细胞癌(primary squamous cell carcinoma of the stomach, PSCCS)十分罕见, 仅占全部原发性胃肿瘤<0.5%[1]. 自1895年Rörig等首次报道以来, 国内外共报道约一百余例[2]. 具体发病机制不详, 预后尚存争议[3]. 本文报道郑州大学第一附属医院经治3例PSCCS, 以加深对该病理解.

1 病例资料

病例1: 患者, 男, 66岁, 以“上腹部间断性疼痛20 d”为主诉. 20 d前无明显诱因出现间断性上腹部疼痛, 饱餐后腹痛加重, 2-3 h后自行缓解. 无恶心、呕吐、腹胀、腹泻等症状. 当地查胃镜示: 胃溃疡; B超示: 左上腹低回声肿块; 给予奥美拉唑肠溶胶囊及抗炎药物治疗, 效差. 发现“心脏早搏”4年, 间断服用速效救心丸等, 病情稳定. 其父生前有肝硬化病史, 其母有脑动脉硬化病史. 入院后行电子胃镜: (1)慢性食管炎; (2)胃黏膜下肿物(图1A). 腹部CT: (1)胃小弯占位; (2)肝左叶血管瘤; 行腹腔镜辅助根治性全胃切除术(Roux-en-Y吻合术)+淋巴结1/20. 术后病理示: 胃鳞状细胞癌(图2A); 免疫组织化学: P40(+)、P63(+)、CK5/6(+)、CK7(弱+)、Ki-67(+60%)、S-100(-)、Syn(-)、CD56(-). 术后2 wk, 病情恢复良好出院. 术后2 mo复查上腹部CT示病情平稳, 现随访中.

病例2: 患者, 男, 54岁, 以“腹痛1 mo, 加重10 d”为主诉. 1 mo前无明显诱因出现腹痛, 呈间断性胀痛, 进食后症状明显, 无恶心、呕吐、反酸、烧心, 无后背放射痛, 无吞咽不利、无哽咽感等, 自服药物(不详)治疗后症状减轻, 近10 d症状加重, 进食后卧位腹部胀痛可减轻, 当地医院查胃镜示: 胃鳞状细胞癌? 既往体健, 无相似家族病史. 入院后行无痛胃镜示: (1)慢性食管炎; (2)胃癌(图1B); 行胃镜下活检病理示: (胃底)鳞状细胞癌. 腹部CT: (1)胃小弯占位; (2)腹膜后及肝胃间多发肿大淋巴结; (3)双下肺炎症(图3A). 行根治性胃癌切除术+淋巴结4/26, 术后病理示: 低分化鳞状细胞癌(图2B). 术后查胸部CT示: (1)胃癌术后; (2)双肺炎症; (3)左侧胸壁肿胀并积气; (4)双侧胸膜局限性增厚; 继续给予抗生素等药物应用2 wk后双肺炎症消退, 病情好转后出院. 术后2 mo复查上腹部CT示病情平稳(图3C), 现随访中.

病例3: 患者, 女, 54岁, 以“间断上腹部不适2 mo”为主诉. 2 mo前无明显诱因间断出现上腹部不适, 偶有上腹部隐痛, 无纳差、恶心、呕吐等, 间隔时间不等, 约10 min可自行缓解. 4 d前至河南省中医院查胃镜: 胃角溃疡(性质待定), 行胃镜下活检病理示: 胃黏膜低分化内分泌腺癌带排除. 乳腺增生病史10余年, 半年前因肠息肉行肠镜下结肠息肉切除术. 无类似家族病史. 入院后行胸部及全腹部CT: (1)胸部MSCT平扫未见异常; (2)胃体小弯

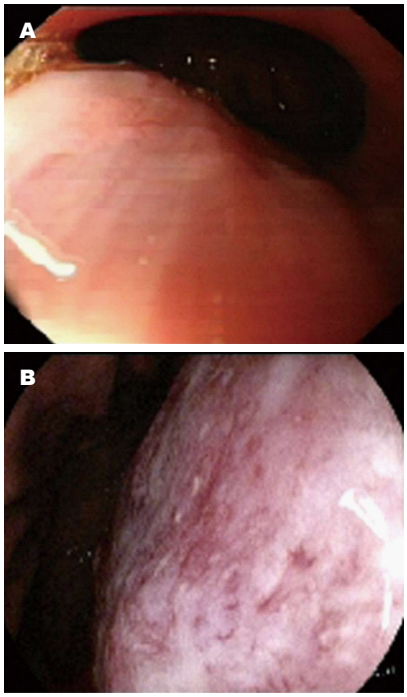


图 1 电子胃镜. A: 胃底大弯处可见半球形隆起; B: 胃底前壁可见一巨大隆起, 表面糜烂坏死, 周边黏膜不规则.

相关报道
对国内外已发表文献复习后发现, 其多能较全面的阐述PSCCS患者相关的术前病史、诊断等相关信息, 但本病例缺乏相应的临床特异性表现, 而忽视术后进一步随访信息, 致使该病目前相关预后信息尚存较多争议.

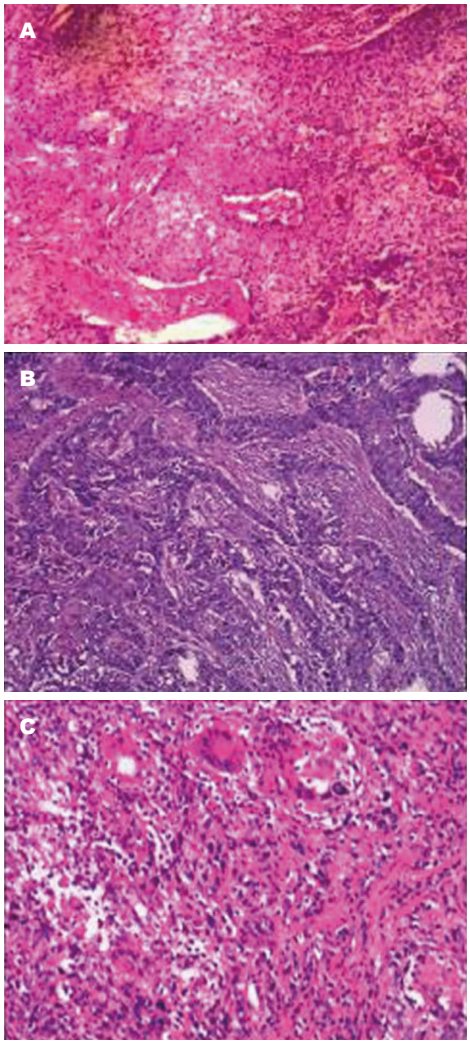


图 2　组织病理表现. A: 病例1; B: 病例2; C: 病例3(HE×100).

侧黏膜局限性增厚(图3B); (3)肝内微囊肿; (4)子宫饱满; (5)双附件囊肿; 行腹腔镜辅助根治性远端胃切除术(Roux-en-Y吻合术), 术后病理示: (远端胃)低分化鳞状细胞癌(图2C), 免疫组织化学: CK(+)、CEA(灶+)、P53(约40%+)、CAM5.2(+)、P40(+)、CK5/6(+)、Ki-67(约80%+)、LCA(-)、P63(+)、CK-L(+)、CK7(-)、CK20(+). 术后2 wk, 病情恢复良好出院. 给予奥沙利铂及替吉奥化疗6个疗程, 术后8 mo复查上腹部CT示病情平稳(图3D), 现随访中.

2 讨论

PSCCS临床罕见, 1895年由Rörig等首次报道, 目前国内外共约百余例[2]. 60岁以后多发, 男∶女为5∶1[1]. 常累及胃上部, 诊断时多瘤体较大、分期较晚[4]. 本文3例PSCCS, 2男1女, 平均年龄58岁, 且均为胃底或胃小弯处受累, 同既往报道基本一致.

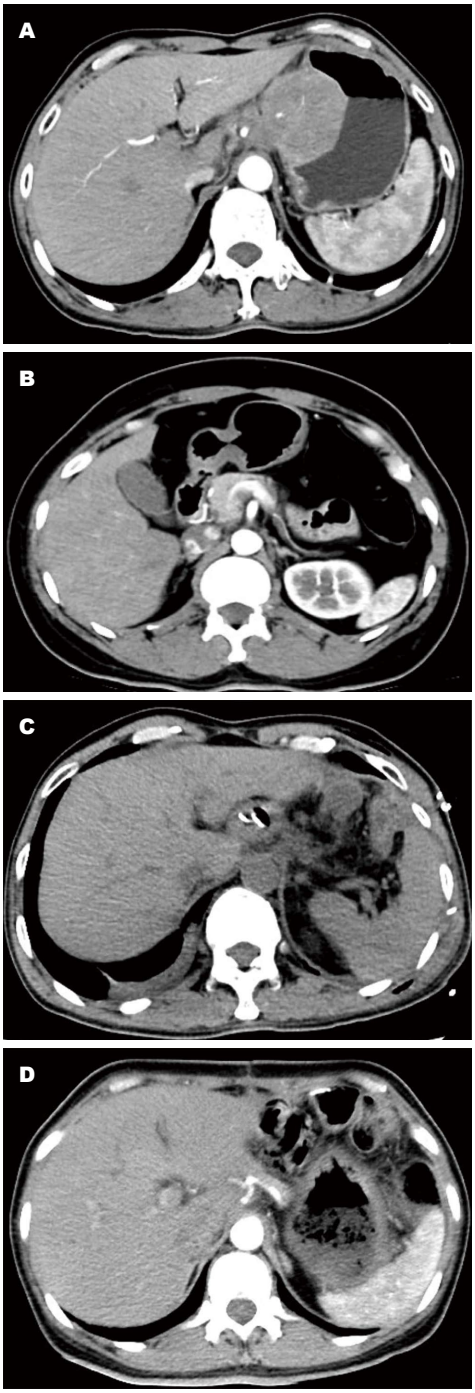


图 3　腹部CT. A: 胃小弯侧团块状软组织密度影, 呈外生性生长, 强化明显; B: 胃窦黏膜局限性增厚, 强化明显; C: 胃癌术后改变; D: 胃癌术后改变.

具体发病机制不详, 目前多认为属黏膜增生炎症背景下的恶性转化, 起源于胃黏膜异位鳞状上皮化生的未分化黏膜干细胞, 胃溃疡、三期或先天性梅毒、腐蚀性烧伤、化疗及长期环磷酰胺治疗等或为常见诱因[3,4]. 此外, 1969年Straus等[5]亦提出了一下几种可能: (1)胃腺癌的鳞状分化; (2)胃黏膜或血管的鳞状化

创新盘点

本文报道3例PSCCS, 病史、诊断及随访等临床资料详实, 且进一步对既往文献进行了复习, 相对全面、系统的总结了该病的临床诊疗特点等.

应用要点

本文在报道郑州大学第一附属医院经治3例PSCCS的基础上复习了既往已报道文献, 对该病的临床诊疗及预后等信息进行了全面而详实的总结, 具有相当的临床指导意义.

名词解释

Roux-en-Y吻合术: 指在胃大部分切除术后, 将十二指肠上段缝合成盲端, 将其包埋在腹膜腔外, 并将十二指肠下段至空肠上段的肠管上提, 打开一个吻合口, 并与胃下段吻合.

生; (3)胃黏膜中的鳞状细胞岛; (4)胃黏膜存在多向分化干细胞.

PSCCS较之胃腺癌无临床特异性表现, 出血或为常见主要症状. 内镜下常表现为黏膜下肿物而易误诊为胃肠间质瘤或胃恶性淋巴瘤[4]. 巨大外生性生长、白细胞增多症及高钙血症少有报道[6]. 本文3例均以间断性腹部疼痛或不适为主诉, 内镜或影像学检查均示胃黏膜下隆起性肿物, 同既往报道一致.

PSCCS诊断要求病损全部位于胃黏膜, 食管黏膜无受累, 基于此Parks等[7]提出了该病的诊断标准, 即: (1)肿瘤局限于胃黏膜内; (2)食管无受累; (3)身体别处无原发病灶. 1965年Boswell等[8]提出了该病的组织病理诊断标准, 即(1)角化细胞团形成角珠; (2)镶嵌细胞边界锐利; (3)高倍镜下可见细胞间桥; (4)细胞内含有角蛋白. 1999年日本胃癌学会制定该病诊断标准要求(1)肿瘤整体均为鳞状细胞成分; (2)有肿瘤起源于胃黏膜的直接证据[4]. 免疫组织化学常示P63、K903及CK5/6阳性, CK7及CK20阴性[4].

治疗首选手术, 给予根治性胃切除术及充分的淋巴结清扫[4,6]. PSCCS侵袭性强, 易于侵犯淋巴血管组织[9], 因临床报道病例有限, 预后尚存争议[3]. 2001年Schmidt等[10]报道1例PSCCS在术后给予放疗及化疗(5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、顺铂及依托泊苷)实现了5年的无症状生存. 2005年Yildirim等[11]报道1例伴邻近器官侵袭的PSCCS患者给予5-氟尿嘧啶及顺铂化疗后存活3年. 多项研究[4]显示新辅助化疗对该病治疗有效. 本文3例均给予手术治疗, 其中女性患者还给予奥沙利铂及替吉奥化疗化疗6个疗程, 随访结果示短期预后尚可, 长期预后目前正在随访中.

同行评价

本文报道了3例罕见的PSCCS, 并复习相关文献后, 阐述了该疾病临床、治疗及预后特点的认知. 立题新颖, 资料夯实, 具有一定的临床指导意义.

3 参考文献

1 Callacondo D, Ganoza-Salas A, Anicama-Lima W, Quispe-Mauricio A, Longacre TA. Primary squamous cell carcinoma of the stomach with paraneoplastic leukocytosis: a case report and review of literature. *Hum Pathol* 2009; 40: 1494-1498 [PMID: 19467693 DOI: 10.1016/j.humpath.2009.02.014]

2 Altshuler JH, Shaka JA. Squamous cell carcinoma of the stomach. Review of the literature and report of a case. *Cancer* 1966; 19: 831-838 [PMID: 5939052 DOI: 10.1002/1097-0142(196606)19:6<831::AID-CNCR2820190613>3.0.CO;2-6]

3 Gülçiçek OB, Solmaz A, Özdoğan K, Erçetin C, Yavuz E, Yiğitbaş H, Çelebi F, Altınay S. Primary squamous cell carcinoma of the stomach. *Ulus Cerrahi Derg* 2016; 32: 221-223 [PMID: 27528817 DOI: 10.5152/ucd.2015.2811]

4 Chang YS, Kim MS, Kim DH, Park S, You JY, Han JK, Kim SH, Lee HJ. Primary Squamous Cell Carcinoma of the Remnant Stomach after Subtotal Gastrectomy. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 120-124 [PMID: 27433399 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.2.120]

5 Straus R, Heschel S, Fortmann DJ. Primary adenosquamous carcinoma of the stomach. A case report and review. *Cancer* 1969; 24: 985-995 [PMID: 5353950 DOI: 10.1002/1097-0142(196911)24:5<985::AID-CNCR2820240518>3.0.CO;2-4]

6 Wu XD, Zhou Y, Fan RG, Zhou B, Shi Q, Jia J. Primary squamous cell carcinoma of the stomach presenting as a huge retroperitoneal tumor: a case report. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 283-284 [PMID: 26181433 DOI: 10.17235/reed.2015.3795/2015]

7 Parks RE. Squamous neoplasms of the stomach. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1967; 101: 447-449 [PMID: 6045404 DOI: 10.2214/ajr.101.2.447]

8 Boswell JT, Helwig EB. Squamous cell carcinoma and adenoacanthoma of the stomach: A clinicopathologic study. *Cancer* 1965; 18: 181-192 [PMID: 14254074 DOI: 10.1002/1097-0142(196502)18:2<181::AID-CNCR2820180209>3.0.CO;2-3]

9 Volpe CM, Hameer HR, Masetti P, Pell M, Shaposhnikov YD, Doerr RJ. Squamous cell carcinoma of the stomach. *Am Surg* 1995; 61: 1076-1078 [PMID: 7486450]

10 Schmidt C, Schmid A, Lüttges JE, Kremer B, Henne-Bruns D. Primary squamous cell carcinoma of the stomach. Report of a case and review of literature. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1033-1036 [PMID: 11490793]

11 Yildirim Y, Akcali Z, Bilezikci B, Ozyilkan O. Primary squamous cell carcinoma of the stomach: a case report. *Tumori* 2005; 91: 440-442 [PMID: 16459645]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): I-V

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): I

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年3月8日; 25(7): I-II

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈大伟 主任医师
上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

陈凤媛 主任医师
复旦大学附属上海市第五人民医院消化科

陈建杰 教授
上海中医药大学附属曙光医院肝病科

陈涛 教授
三峡大学医学院党委书记办公室

褚海波 主任医师
解放军第89医院普外中心

邓安梅 教授
长海医院临床检验诊断科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高月求 教授
上海中医药大学附属曙光医院中医肝病

谷敏 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院护理部

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院住院部

郭强 主任医师
云南省第一人民医院消化内科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

林征 教授
南京医科大学第一附属医院护理部

刘成海 教授
上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所

刘金华 副主任医师
大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

伦永志 副教授
大连大学医学院

孟繁杰 教授
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

潘玉凤 副主任护师
福建医科大学附属第一医院内镜室

乔筱玲 副主任护师
山东大学齐鲁医院普外科

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤五科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

孙勇 副主任医师
中国人民解放军第九七医院烧伤科

谭周进 教授
湖南中医药大学医学院

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王红 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

志谢

王俊平 教授
山西省人民医院消化科

王庆华 副教授
滨州医学院护理学院

王蔚虹 教授
北京大学第一医院消化内科

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

魏睦新 教授
南京医科大学第一附属医院

吴晓玲 副主任医师
成都军区总医院消化内科

夏敏 教授
中山大学营养学

谢义民 副主任医师
重庆三峡中心医院儿外二科

薛海燕 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院护理部

阳学风 教授
南华大学附属南华医院消化内科

杨云英 主任护师
广州中医药大学第一附属医院护理学

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系

袁红霞 教授
天津中医药大学消化

张海蓉 教授
昆明医科大学第一附属医院消化内科

张连阳 教授
第三军医大学大坪医院创伤外科

张明辉 教授
河北省唐山市人民医院传染病

郑盛 副教授
云南省第三人民医院消化内科

支巧明 主治医师
苏州大学附属第一医院普外科

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

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



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 3 月 18 日　　第 25 卷　　第 8 期　　(Volume 25 Number 8)



8/2017

ISSN 1009-3079
08>
9 771009 307056

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

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一七年三月十八日　第二十五卷　第八期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

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

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年3月18日 第25卷 第8期 (总第556期)

述评

659 丙型肝炎直接抗病毒药物安全性应用进展

杨颖, 党双锁

670 非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展与现状

池肇春

基础研究

684 miR-944在食管鳞癌中的表达及其对Eca109细胞增殖、侵袭的影响

邓鑫, 罗茂

691 *KDM5C*基因shRNA重组慢病毒载体的构建及其对肝癌HepG2细胞的增殖和迁移的影响

胡敏敏, 詹浩炼, 刘丽璇, 项梦琦, 蒲泽锦, 李国平, 吴灵飞

文献综述

702 环氧合酶-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响及作用机制

刘洁, 阳学风

709 腹部外科围手术期过度炎症反应的调控

孙宝房, 陈强谱

716 附子理中汤在消化系统疾病中的应用

汪瑶

研究快报

722 清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对2型糖尿病患者血液生化指标及体质的影响

严海燕

临床经验

726 茵栀黄注射液对自身免疫性肝炎患者临床疗效和肝纤维指标的影响

蔡熙, 翁宏华, 缪利娅

732 医学指导下的护理干预对妊娠晚期肝功能异常患者妊娠结局的影响

郑燕飞

738 转酮醇酶1在胃癌及胃癌前病变中的表达及临床意义

王春晖, 翟科, 李勇, 张琦

743 儿童嗜酸细胞性胃肠炎的诊治体会并文献复习

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 朱进

750 呼吸三通管联合呼吸胸廓带对右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应及疼痛程度的影响

尚志杰, 余露露, 李应杰, 王丽萍, 张建华, 赵琛, 赵新

755 治疗性ERCP术后十二指肠乳头出血与原发疾病的关系

徐洪根, 马进

病例报告

760 植入用缓释氟尿嘧啶致腹壁下包裹性积液合并慢性腹痛1例

姚爱华, 吕陵, 王平, 成峰

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

669　《世界华人消化杂志》修回稿须知
683　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
701　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
715　《世界华人消化杂志》外文字符标准
731　《世界华人消化杂志》正文要求
737　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
749　《世界华人消化杂志》栏目设置
762　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 郭津生, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院消化内科. 上海市中西医结合器官纤维化学组副主任委员. 1992年毕业于复旦大学上海医学院(原上海医科大学所属)进入中山医院工作至今. 曾获亚太肝病年会青年研究者奖; 曾作为肝纤维化研究课题的主要完成人获教育部科技进步奖、中华医学科技奖、上海市医学奖、上海市科技进步奖等5项奖项. 主要从事肝纤维化及肝硬化基础与临床研究. 主持上海市浦江人才计划以及多项国家自然科学基金资助课题.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-03-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 8 March 18, 2017

EDITORIAL

659 Safety of direct antiviral agents for treatment of hepatitis C virus infection

Yang Y, Dang SS

670 Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

Chi ZC

BASIC RESEARCH

684 Expression of miR-944 in esophageal squamous cell carcinoma and its role in cell proliferation and invasion in human esophageal carcinoma cell line Eca109

Deng X, Luo M

691 Construction of a recombinant lentiviral vector expressing shRNA targeting *KDM5C* gene and its effect on proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma HepG2 cells

Hu MM, Zhan HL, Liu LX, Xiang MQ, Pu ZJ, Li GP, Wu LF

REVIEW

702 Role of cyclooxygenase-2 in immune response in liver fibrosis and mechanisms involved

Liu J, Yang XF

709 Management of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery

Sun BF, Chen QP

716 Applications of Fuzi Lizhong decoction in digestive system diseases

Wang Y

RAPID COMMUNICATION

722 Effect of heat-clearing and dampness-expelling therapy combined with rosuvastatin on blood biochemical parameters and physical fitness in patients with type 2 diabetes mellitus

Yan HY

CLINICAL PRACTICE

726 Yinzhihuang injection for treatment of patients with autoimmune hepatitis: Clinical efficacy and impact on hepatic fibrosis indexes

Cai X, Weng HH, Miao LY

732 Effect of nursing intervention under medical guidance on pregnancy outcome in patients with liver dysfunction in late pregnancy

Zheng YF

738 Clinical significance of expression of TKTL1 in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions

Wang CH, Zhai K, Li Y, Zhang Q

743 Diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis in children: A report of 10 cases and literature review

Liu B, Zhang GQ, Li ZY, Li J, Yu ZS, Zhu J

750 Impact of oxygen inhalation *via* a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band on stress response and pain in patients receiving dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment

Shang ZJ, Yu LL, Li YJ, Wang LP, Zhang JH, Zhao C, Zhao X

755 Relationship between postoperative duodenal papilla hemorrhage and primary disease in patients after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Xu HG, Ma J

CASE REPORT

760 Abdominal encapsulated effusion with chronic pain induced by misuse of sustained-release fluorouracil implants

Yao AH, Lv L, Wang P, Cheng F

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 8 March 18, 2017

APPENDIX
Ⅰ - Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2017

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jin-Sheng Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 18, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 659-669

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.659

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

述评 EDITORIAL

丙型肝炎直接抗病毒药物安全性应用进展

杨 颖, 党双锁

杨颖, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

党双锁, 教授, 博士生导师, 主要从事病毒性肝脏疾病的临床和基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81500453.

作者贡献分布: 本文综述由杨颖与党双锁完成; 党双锁审校.

通讯作者: 党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市新城区西五路157号, 西安交通大学第二附属医院感染科.
dang212@126.com
电话: 029-87679688
传真: 029-87679688

收稿日期: 2016-11-01
修回日期: 2016-11-27
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-03-18

Safety of direct antiviral agents for treatment of hepatitis C virus infection

Ying Yang, Shuang-Suo Dang

Ying Yang, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of School of Medicine of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81500453.

Correspondence to: Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of School of Medicine of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xincheng District, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2016-11-01
Revised: 2016-11-27
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-03-18

Abstract

Antiviral drugs for treatment of hepatitis C have grown dramatically in recent years. The emergence of direct antiviral agents (DAAs) is a major advance in hepatitis C treatment. Since the first generation DAAs appeared in 2011, two more generations of DAAs have been approved by the Food and Drug Administration in only five years. With the advantages of coverage of all genotypes, high availability and easy administration, DAAs have been widely used worldwide in recent years. DAAs have nearly solved the main problems encountered in hepatitis C antiviral therapy. However, adverse events associated with DAAs use have been reported constantly, and the safety of DAAs has attracted more and more attention. According to recent reports, the adverse reactions of DAAs have been gradually reduced from the first generation to the third generation. When combined with other drugs, the drug-drug interactions (DDIs) need special attention. In addition, the usage of DAAs in special patient groups should be cautious. In this paper, we will summarize the adverse effects and DDIs of DAAs as well as their usage in the general population and special patient groups.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis C; Direct antiviral drugs; Safety

Yang Y, Dang SS. Safety of direct antiviral agents for treatment of hepatitis C virus infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 659-669 URL: http://www.

■背景资料
既往治疗慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的标准方案是干扰素联合利巴韦林方案. 自2011年第一代直接抗病毒药物(direct antiviral agent, DAA)问世来, 由于其高有效性及全基因覆盖性, 迅速在全球部分地区广泛使用. 然而近年来时有不安全事件报道, 其安全性问题逐渐引起了人们的注意.

■同行评议者
范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科; 汤静, 副主任药师, 上海交通大学附属第一人民医院药学部

研发前沿
临床医生在使用DAA治疗CHC时, 应注意密切观察DAA应用中的不良反应及药物间相互作用问题(drug-drug interaction, DDI), 应及时处置并尽力预防.

wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/659.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.659

摘要

近年来丙型肝炎抗病毒药物进展迅速, 直接抗病毒药物(direct antiviral agent, DAA)是丙型肝炎治疗史上最大的标志性事件. 自2011年第一代DAA上市以来, 5年间先后又有两代DAA通过食品及药物管理局批准上市. 由于具有全基因型覆盖、高有效性、服用方便等特性, DAA自应用来迅速在全球部分地区广泛使用. 可以发现, DAA几乎已经解决了丙型肝炎抗病毒治疗领域的主要问题. 但自其应用以来, 不良事件时有报道, 甚至出现了个例严重的不良事件, 其安全性问题越来越引起大家的关注与重视. 基于此, 本文尽可能全面地叙述了自DAA临床应用以来发生的不良发应, 重点关注了DAA使用中的药物间相互作用问题, 希望能借此引起临床医生的注意.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 丙型病毒性肝炎; 直接抗病毒药物; 安全性

核心提要: 自直接抗病毒药物(direct antiviral agent, DAA)问世来, 其治疗慢性丙型肝炎的高有效性及全基因覆盖性使其在临床上得到了广泛的应用. 与此同时, 不安全事件时有报道. 本文尽可能全面地叙述了自DAA临床应用以来发生的不良发应, 重点关注了其使用中的药物间相互作用问题.

杨颖, 党双锁. 丙型肝炎直接抗病毒药物安全性应用进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 659-669 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/659.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.659

0 引言

据最新统计, 目前全球约有1亿8千万慢性丙型病毒性肝炎感染者. 2011年官方发布文章显示, 全球由丙型肝炎引发的死亡人数已超过艾滋病死亡人数, 丙型肝炎感染已成为全人类重大疾病负担之一[1]. 由于没有相应的疫苗, 丙型肝炎的临床抗病毒治疗是现今最主要的防治手段. 在过去的许多年里, 聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN) 联合利巴韦林(ribavirin, RBV), 即P/R方案是慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)抗病毒治疗的“标准方案”, 其疗效与患者基因型密切相关. 基因1型(genotype 1, GT-1)丙型肝炎在治疗后24 wk的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率约为42%-46%, GT-2/3型的应答率稍高, 约为76%-82%[2,3]. 可以看到, 标准P/R方案对于这些患者并不能起到特别好的抗病毒作用. 除此以外, P/R方案没有靶向性, 只有不到50%的患者可以获得治愈, 还存在着不良反应大、患者耐受性差、治疗周期长(48-72 wk)、失代偿期丙型肝炎患者无法使用等问题[4], 其应用受到了很大的限制. 多年来, 学者们对于研究更有针对性的抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)药物的努力从未停止过. 近些年, 针对性更强、更为有效、不良反应更小的药物应运而生, 这类药物就是直接抗病毒药物(direct antiviral agent, DAA). DAA在临床应用中的有效性被广泛认可, 他的问世为丙型肝炎抗病毒治疗带来了革命性的变化. 但是随着应用病例的增加以及时间的延伸, 人们越来越多地发现、报道DAA的不良事件问题, 引起了临床使用的高度警觉和关注. 基于此, 本文试图搜集目前DAA应用以来所有的不良事件报道, 尽可能全面叙述DAA的不良反应, 重点关注DAA在使用中的药物间相互作用问题(drug-drug interaction, DDI), 希望能为DAA临床应用中相关的安全性问题提供重要的资讯.

1 DAA的问世及临床应用

DAA是通过抑制非结构蛋白的功能从而发挥抗病毒作用的. HCV侵入肝细胞后, 丙型肝炎病毒核糖核酸(HCV ribonucleic acid, HCV RNA)在肝细胞内复制, 产生与之互补的反义链, 该反义链将作为模板合成子代HCV RNA正义链, 子代HCV RNA合成之后到达内质网和高尔基体进行组装, 完成组装后的成熟病毒体再被运输到肝细胞膜并进行释放[5]. HCV RNA编码产生多聚蛋白前体, 该蛋白前体可裂解产生10种蛋白, 其中4种为结构蛋白, 参与组装HCV病毒体; 其余6种为非结构蛋白(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B)参与调控HCV病毒周期[6,7]. 这些非结构区是DAA治疗的靶点(图1).

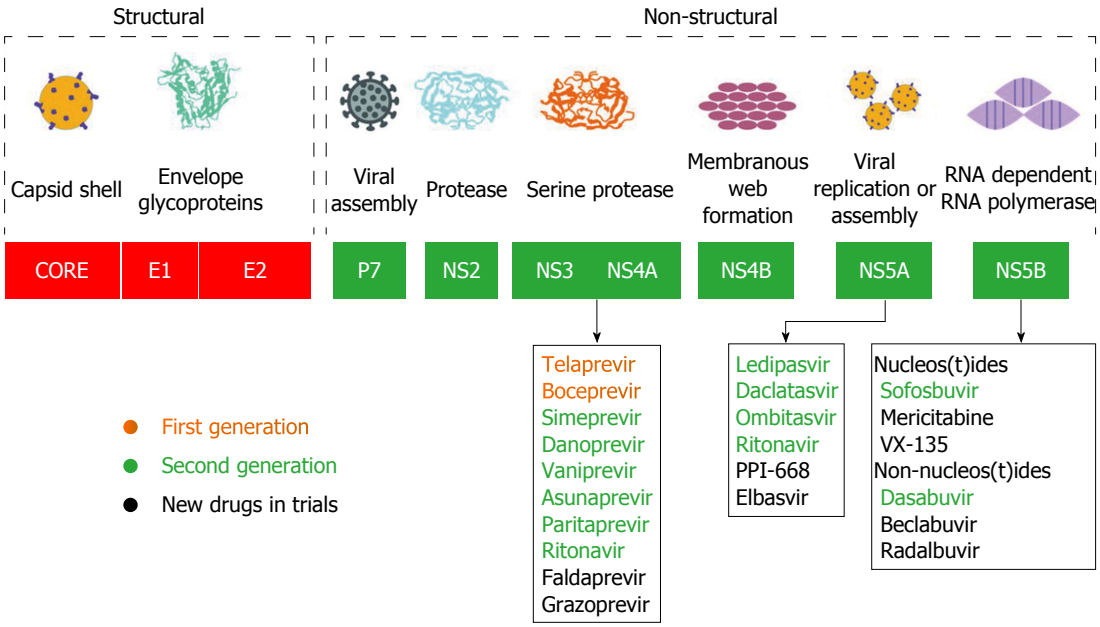


图 1 DAAs作用位点示意图. DAAs: 直接抗病毒药物.

相关报道

2015-03, FDA警告: 胺碘酮与丙型肝炎抗病毒药物合用增加严重心动过缓风险. 2015-10, FDA警告: Viekira和Technivie可能增加严重肝损伤风险. 2016-10, FDA黑框警告: 乙、丙型肝炎病毒共感染患者, 采用DAAs方案进行丙型肝炎抗病毒治疗时, 需警惕乙型肝炎病毒的再激活.

上述非结构蛋白中结构被最先研究清楚的是NS3/4A蛋白, 这个区域也成为第一个DAAs治疗的靶点. 第一代NS3/4A抑制剂Telaprevir(Vertex公司)与Boceprevir(默沙东公司)于2011-05隆重上市. 这2种药物虽然也需与IFN及RBV联合使用, 但其SVR率已经有了明显的提高, 疗程明显缩短, GT-1 CHC应用12 wk SVR率提高至70%-80%[8]. 但是, 以第一代DAA为基础的混合制剂治疗CHC的治疗流程过于复杂, 价格昂贵且不良反应大, 以上种种因素制约了第一代蛋白酶抑制剂的应用.

2013-10, 强生公司的第二代丝氨酸蛋白酶抑制剂Simeprevir问世. 同年年底, 美国吉列德公司研发的NS5B核苷酸聚合酶抑制剂Sofosbuvir为代表的第二代DAA获得食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准紧随其后上市. NS5B是RNA依赖性的RNA聚合酶, 以NS5B为靶点的聚合酶抑制剂按结构分为核苷类和非核苷类2类, 这2类药物作用机制不同, 可以联合应用. Sofosbuvir是一种核苷类聚合酶抑制剂, 他对全基因型的HCV有效, 耐药屏障高, Sofosbuvir的出现首次使全口服免IFN治疗丙型肝炎成为现实. Lawitz等[9]发现, 对于初治的GT-1/4感染, 使用Sofosbuvir联合PEG-IFN及RBV治疗12 wk SVR可达到90%. 使用Sofosbuvir联合RBV治疗GT-2/3型丙型肝炎患者可分别获得接近100%及91%的SVR率. Lawitz[10]还发现, 即使是经治患者, 无论是否处于肝硬化状态, 使用Sofosbuvir联合PEG-IFN及RBV都能获得可喜的效果. 治疗12 wk后, GT-2型患者SVR12高达96%, GT-3型稍差, 也有83%. 从数据中可以看到, 丙型肝炎至此已经接近治愈. 虽然目前DAA发展迅速, 各种新型DAA或DAA复合制剂层出不穷, 但Sofosbuvir仍然是丙型肝炎治疗发展史上最为耀眼的明星. 由于其令人满意的有效性及易获得性, 目前Sofosbuvir联合RBV在大部分发展中地区仍是GT-2/3型患者的首选治疗方案.

2014-10-10, 吉利德公司的真正全口服药物Harvoni上市. Harvoni是Sofosbuvir和蛋白酶NS5A抑制剂Ledipasvir的混合制剂, 也是第二代DAAs. 他是第一个被FDA批准用于治疗GT-1型丙型肝炎感染且不需要联合用药的全口服抗丙型肝炎方案. 他既可以单剂使用, 也可以和其他口服制剂联合使用. Harvoni不仅使不良反应减少, 疗程也大大缩短. 临床研究[11]显示, GT-1患者接受Harvoni治疗8 wk或12 wk, 治愈率可达95%-99%, Ioannou等[12]报道, 即使是肝硬化的GT-1型患者使用Harvoni的SVR也达到了90.6%. 但关于Harvoni有效性的双盲实验暂缺.

2014-12-19, 艾伯维公司的全口服抗丙型肝炎复方制剂Viekira Pak获FDA批准上市. 该药物包括Ombitasvir、Paritaprevir、Ritonavir,

创新盘点
本文选题新颖, 临床结合紧密. 目前尚无全面叙述直接抗病毒安全性的中、英文论著.

包括或不包括Dasabuvir, 即3D方案, 是继Harvoni后的第2种免IFN全口服制剂. 该混合制剂可以用于治疗GT-1型CHC患者, 也可用于治疗HIV/HCV-1混合感染患者和肝移植患者. *JAMA*[13]最新研究指出, 以Viekira Pak为基础治疗GT-1型初治、非肝硬化丙型肝炎12 wk, SVR12率可达90%-100%, 治疗GT-1型经治非肝硬化患者12 wk后的SVR12基本在96%以上. 可见, Viekira Pak的出现也许可以让丙型肝炎患者的治疗费用有所下降, 但疗效上的进步相较之前并不大.

2015-07, FDA批准施贵宝公司的全口服CHC药物Daclatasvir上市, 同时, Daclatasvir是欧盟批准的第一个NS5A抑制剂. Daclatasvir建议与Sofosbuvir联用, 对全基因型的CHC成年感染者均有效, 口服Daclatasvir联合Sofosbuvir在临床试验中的治愈率可达100%[14,15], 其中包括晚期肝病、GT-3型和既往使用DAA制剂治疗失败的难治性患者. 除此之外还有一些药物正在研发或临床试验中, 本文不作讨论.

DAA一直是丙型肝炎领域最大的热点. 他为丙型肝炎的治疗带来了可喜的成果. 但是随着DAA临床应用的不断扩大, 其安全性问题也随之凸显.

2 DAA的安全性

2.1 药物的不良反应 每个药物都有不良反应, DAA最常见的不良反应主要有皮疹、贫血、疲乏、瘙痒. 这些不良反应在药物试验中就已经显现, 在临床应用中也时有报道.

第一代DAA不良反应较大. Teleprevir最严重的不良反应为肾功能损害[16]及致命的皮肤损害. Falcão等[17]观察到一例应用Teleprevir、RBV及IFN后, 出现了严重的、全身性的红色痒疹, 伴颈淋巴结肿大、发热、嗜酸性粒细胞增多等症状, 停药并使用大剂量激素后好转. 应用Teleprevir的患者还会出现恶心、呕吐、痔疮、肛门或直肠刺激、疼痛等[18]. Teleprevir上市后, 自从人们发现他可能引起嗜酸性粒细胞增多症、Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死溶解症等皮肤问题后, 其销售额开始迅速下降. 同为第一代DAA的Boceprevir不良反应也较多, 他最严重的不良反应为贫血和中性粒细胞减少. 腹泻、抑郁、转氨酶升高、皮疹、牙龈炎、长QT间期、水肿、严重的呼吸困难、味觉障碍以及严重乏力也较常见[19,20]. Ilyas等[21]还观察到一例用Boceprevir疗程中眼压升高的案例.

第二代DAA相较于第一代不良反应有所减少. Simeprevir最常见的不良反应是高胆红素血症, 但无丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高[22]. 除常见不良反应外, 服用Simeprevir的患者报道较多的不良反应有头痛、皮疹、失眠、尿失禁、肌痛及呼吸困难等[23]. Sofosbuvir常与其他药物合用. 当Sofosbuvir与RBV合用时, 常见的不良反应包括乏力和头痛; 当与PEG-IFN合用时, 常见的不良反应包括恶心、睡眠困难、严重抑郁以及红细胞计数减少[24]. 有报道[25]显示若Sofosbuvir与胺碘酮合用, 可能出现严重的缓慢型心律失常.

更新的第二代DAA不良反应相对较少. Daclatasvir在Ⅱ期临床试验中最常见的不良反应仅为腹泻、轻度头痛和疲乏. Ledipasvir主要与Sofosbuvir合用, 组成Harvoni合剂. 2015年有学者[26]报道, 一个60岁美国非裔CHC合并高血压、2型糖尿病女性使用Harvoni治疗后出现急性肾损伤, 这是第一例Harvoni(Ledipasvir+Sofosbuvir)导致急性肾损伤的案例. 另外, Baumann等[27]报道了一例应用Harvoni联合RBV治疗CHC患者治疗24 wk后诱发肺动脉高压最终导致右心衰死亡的案例. Harvoni的其他不良反应并无特异性, 如乏力、头痛、恶心、失眠等. Viekira Pak的不良反应与上述药物基本相同, 当不与RBV合用时, 不良反应将大大减少, 偶现诸如恶心、瘙痒及失眠等非特异性症状; ALT升高的患者人数较少, 但也有因为ALT升高而暂时中止治疗的案例.

某些DAA还具有肝毒性. Dyson等[28]报道了2例由于使用DAA导致的严重肝损伤的病例. 第1例病例为艾滋病及丙型肝炎(human immunodeficiency virus/hepatitis C virus, HIV/HCV)混合感染合并肝硬化失代偿期患者, 采用Sofosbuvir/Ledipasvir/RBV及抗逆转录病毒联合治疗方案, 在治疗后第15天, 血清胆红素从基线的91 μmol/L升高到273 μmol/L, 治疗后18 d胆红素升高到401 μmol/L. 停止DAA治疗后, 经肝活检证实为药物性肝损伤. 随后患者并发肺炎克雷伯菌感染, 38 d后死于多器官功能衰竭. 第2例病例为GT-3型肝硬化并高血

压、甲状腺功能减退、多囊卵巢综合征和IgA肾病患者, 采用Sofosbuvir/Daclatasvir/RBV治疗方案, 治疗3 wk后, 病情明显恶化, 总胆红素一度高达313 μmol/L, 随后的肝活检显示为药物性肝损伤. 该患者停止了抗病毒治疗, 但病情继续恶化, 总胆红素最高达499 μmol/L. 37 d后该患者接受了肝移植后恢复良好. 目前也有少数其他报道证实[29]. 对于失代偿性肝病患者应用DAA如Viekira Pak和Technivie应格外慎重. 另外FDA[30]已发出警告, 对于Child-Pugh分级B级和C级的有基础肝脏疾病的患者, Paritaprevir、Ombitasvir、Dasabuvir、Ritonavir和RBV合用有可能导致急性肝损伤.

2.2 药物的相互作用 DDI指2种或2种以上的药物同时应用时所发生的药效变化, 即产生协同作用、叠加作用或拮抗作用. 当DAA与其他药物联合用药时, 一方面可能改变该联合用药的药物浓度, 一方面自身的血药浓度也会受影响. 这种双重作用可能增加副反应发生的可能性, 还可能导致其他不良事件的发生, 限制DAA的使用. 因此, DAA的DDI逐渐引起了人们的注意. 目前DAA药物间反应已见报道的有: 他汀类降脂药、地高辛等心血管药物、抑酸剂、抗逆转录病毒药物、利福平、抗癫痫药物及其他中枢神经系统药物、毒品及免疫抑制剂以及某些草药等. 目前认为, 大多数交互作用发生都与代谢(如细胞色素P450-3A4酶, CYP3A4), 或肝肠转运体如有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)及P-糖蛋白(P-glycoprotein , P-gp)相关. 少部分与BCRP转运体及葡萄糖醛酸转移酶(UDP glucuronosyltransferase, UGT)代谢相关. 不同DAA导致DDI的可能性不同. 一项大型队列研究显示, 复合制剂发生DDI的概率明显高于单药治疗; 单药中, Simeprevir与其他药物DDI发生概率最大; Sofosbuvir发生DDI的风险最低. 由于是P-gp和/或CYP3A4的酶底物及抑制剂, 3D方案最容易发生DDI, 其次是Daclatasvir, Simeprevir以及Ledipasvir[31].

药物可以通过肠细胞上的流出转运体如P-gp重新回到肠道内, 即P-gp可以控制药物的吸收. Sofosbuvir和Ombitasvir是P-gp的酶底物, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir, Ledipasvir, Daclatasvir及Simeprevir既是P-gp的酶底物也是其抑制剂. 当联用P-gp酶底物及P-gp抑制剂时, 会阻碍P-gp的作用, 从而导致底物的吸收增加. 当联用P-gp酶底物及P-gp诱导剂时, 底物浓度会减少[32]. 地高辛是心血管常用药物, 是P-gp底物, 因此当与Simeprevir、Daclatasvir、Ledipasvir或3D方案联用时, 地高辛的曲线下面积将分别增加39%、27%、34%及36%[33], 因此当需合并使用地高辛时, 药物应从小剂量用起, 并随时检测其血药浓度. 除此之外, 胺碘酮不应与Daclatasvir、Sofosbuvir、Sofosbuvir/Ledipasvir或3D方案合用, 其他心血管系统用药也应谨慎. 已经有很多案例[34]报道Sofosbuvir与胺碘酮合用, 出现了严重的心动过缓及传导障碍. 利福平是P-gp诱导剂, 当与Ledipasvir/Sofosbuvir等P-gp抑制剂合用时, 会导致Sofosbuvir和Ledipasvir曲线下面积下降.

OATP1B1是肝细胞上的流入转运体. 某些降脂的他汀类药物如普伐他汀、瑞舒伐他汀均通过此转运体代谢. Simeprevir、Dclatasvir、Ledipasvir、Paritaprevir及Ritonavir都是OATP1B1转运体的基质及抑制剂. 当瑞舒伐他汀与Simeprevir或Dclatasvir合用时, 瑞舒伐他汀的曲线下面积会增加至之前的1.5-3倍, 因此当与以上药物合用时, 他汀类药物应减量.

乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)限制肠道吸收低渗性基质药物及调节胆汁分泌的药物和代谢产物. 柳氮磺胺吡啶即BCRP的基质药物, 拉帕替尼是BCRP的抑制剂; Sofosbuvir、Ombitasvir和Simeprevir是BCRP的基质药物, 但目前并没有柳氮磺胺吡啶、拉帕替尼与任何DAA合用的报道, 且此转运体常与其他转运体协同工作, 因此彼此之间交叉、覆盖, 资料较少.

人体中大部分生物代谢都包括细胞色素P450家族的同工酶, 尤其是CYP3A4, Budha等[35]发现, 有效血药浓度较窄的药物如免疫抑制剂比宽的药物更容易引起DDI. Tischer等[36]发现, 肝脏移植术后合并GT-1型的患者使用免疫抑制剂的同时, 使用Boceprevir和Telaprevir为基础的抗病毒方案进行治疗, 虽可使SVR明显提高, 但不良反应例如贫血(100%)、感染(30%)、肾毒性(20%)的发生概率同时提高. Coilly等[37]也发现, 蛋白酶抑制剂合并PEG-IFN/RBV治疗肝移植术后患者, 其SVR明显提高, 且重病患者的治疗效果更好. 同时, 试验

应用要点

DAA已经在全球部分地区广泛使用, 不久将在中国上市. 本文通过搜集自DAA治疗CHC患者以来所发生的不良事件, 尽可能予以全面展示, 以期为广大临床医生就DAA临床应用中相关的安全性问题提供重要的资讯, 从而更有效、更安全的使用DAA.

名词解释
药物间相互作用问题(DDI): 指2种或2种以上的药物同时应用时所发生的药效变化, 即产生协同作用、叠加作用或拮抗作用.

还观察到, 贫血发生的概率明显提高, DDI发生的概率也较高. HIV/HCV混合感染患者需要同时使用多种药物. 核苷类逆转录酶抑制剂与DAA的DDI较少. 3D方案是强CYP3A4抑制剂, 全部的HIV蛋白酶抑制剂均不应与3D方案合用[38]. 当Atazanavir、Darunavir及Rilpivirine与3D方案合用时, 需特别关注患者各项指标. Sofosbuvir与Ledipasvir并不通过CYP3A4代谢, 因此其混合制剂与大部分HIV用药合用时并不会产生DDI, 这也为HIV/HCV混合感染患者抗HIV的同时抗HCV治疗提供了可行的方案[39]. Simeprevir是CYP3A4的底物, 同时是中度抑制剂, 当与某些镇静安眠类药物如咪达唑仑合用, 会使咪达唑仑曲线下面积增加. Patel等[40]发现, 使用Sofosbuvir治疗单纯HCV感染发生DDI概率小于使用Simeprevir治疗. 抗抑郁和抗焦虑药物主要与Simeprevir及3D方案有潜在的药物交互作用[41]. 大部分毒品都会和3D方案有潜在的相互作用, 其中大麻、可卡因、羟基丁酸、氯胺酮和苯环己哌啶都会与3D方案有潜在的交互作用.

但并不是所有的DDI都与理论上相同. 如Simeprevir与环孢霉素合用时, 将环孢霉素的曲线下面积提高了而不是降低[42]. 这可能是因为药物代谢的通路彼此重叠, 彼此干扰, 更多的解释有待探索和发掘. 因此, 在给需要合并用药的患者制定治疗方案时, 应充分评估DDI, 任何合并用药都不应被忽视, 都应密切监视其DDI的发生. 在治疗期间及治疗后都应密切监测合并用药的疗效和毒性, 注重临床用药血药浓度的检测. 如果可能的话, HCV治疗期间应停止应用已知有严重相互作用的合并用药, 或者转换为具有较少相互作用或没有相互作用的合并用药, 以减少副反应的发生、药物有效血药浓度的变动或治疗失败的发生.

2.3 DAA在特殊人群中的作用 特殊人群往往意味着特殊的生理、病理状态, 他们使用DAA的安全性更应该特别地关注.

目前3岁及以上儿童CHC的标准疗法为PEG-IFNα-2a/2b+RBV, 临床效果优于成人, 但GT-1/4患者的SVR同成人一样较低. 儿童HCV感染的DAA抗病毒治疗尚有争议. DAA在儿童中的应用困难更多, 例如除了不良反应及DDI外, Telaprevir和Boceprevir还必须与高脂肪食物同服, 且需服用3次/d. 种种不利因素决定了儿童患者很难使用Telaprevir和Boceprevir, 尤其是二者与PEG-IFN+RBV联用时[43], 其他DAA也是一样. 目前18岁以下儿童临床使用DAA的相关数据尚未见报道[44]. 儿童患者应用DAA治疗CHC还有很长的路要走.

与儿童患者类似, 孕妇及哺乳期妇女使用DAA的数据也尚未见报道. 虽已有动物实验证实, Boceprevir和Telaprevir均不会对胚胎造成任何影响, 但由于Boceprevir和Telaprevir需与PEG-IFN及RBV组成三联合剂, 而RBV已被证实有不孕、致畸的作用, 因此Boceprevir和Telaprevir均应避免对孕妇使用. 不仅如此, 服药期间及服药后至少半年, 育龄期妇女及其性伴侣都应做好充分的避孕措施[45]. Sofosbuvir作为应用最广的第二代DAA, 其孕期安全性受到了广泛地关注. 但在孕妇特殊的生理状态下, Sofosbuvir的血药浓度是否会变化, 是否能通过胎盘屏障等孕期用药相关问题均缺少相关数据阐明. 尽管如此, 指南指出, 单独使用Sofosbuvir时, 其FDA孕期用药安全等级为B级, 也就是说Sofosbuvir是相对安全的. 因此当Sofosbuvir不与RBV合用时, 他可以成为感染HCV孕妇的抗病毒选择之一. 与Sofosbuvir不同, Simeprevir是不适合孕期妇女及哺乳期妇女使用的. 已有动物实验证实, 当给予孕鼠4倍标准剂量的Simeprevir时, 有流产和致畸风险; 另外Simeprevir还有通过乳汁排泄、血药浓度受肝脏状况影响大、药物间作用多等缺点, Simeprevir的FDA孕期用药安全等级为C级. Daclatasvir在4-16倍常规剂量时, 在动物实验中被证实有胚胎毒性和致畸作用, 其FDA孕期用药安全等级尚未给出. Ledipasvir药代动力学参数好, 对于非孕动物, Ledipasvir有减少黄体数量及减少着床位置的作用, 但对于孕期动物仅观察到体质量改变. Ledipasvir不与RBV合用时, 其FDA孕期用药安全等级为B级. Ledipasvir和Sofosbuvir对于孕期妇女都相对安全, 因此当与Sofosbuvir合用时(即Harvoni), 是目前感染HCV孕妇更好的选择[46]. 目前尚无应用DAA阻止母婴垂直传播的统一方案[47].

60岁以上的老年人整体器官机能较差, 合并症多, 肝脏基础状态较差且耐受性差, 出现DDI的风险更高, 影响也更大[48]. 但已有数据显示, 使用DAA进行抗病毒治疗的效果与年轻人及中年人并无差异. 虽然寿命年和质量调整寿

命年随着年龄的增大而增幅减低, 但即使是处于肝纤维化期的老年丙型肝炎患者, 治疗后质量调整寿命年也比未治疗的高[49].

合并肾损害患者对含RBV的治疗方案耐受性差, 即使减量, 仍无法耐受. 合并肾损害的患者首选的是无Interferon和无RBV的DAA治疗方案, 药物选择与单纯CHC患者相同. 如果患者的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)>60 mL/min, DAA无需调整剂量; 如果患者的GFR<30 mL/min或已经处于终末期肾病状态, 一般不能应用DAA[50]. 但也有学者[51]认为, Grazoprevir联合Elbasvir可以应用于GFR<30 mL/min患者的治疗. 终末期肾脏病状态的DAA治疗尚有争议.

乙、丙型肝炎病毒(hepatitis B virus/hepatitis C virus, HBV/HCV)混合感染临床较为常见. 有研究表明, 当患者同时感染HBV及HCV时, HCV常常占主导地位, HBV的复制被抑制, 表面抗原的呈现也被抑制. 此时如仅使用DAA, 会导致乙型病毒性肝炎加重甚至肝衰竭. Takayama等[52]报道了一项案例, 一位HBV/HCV混合感染患者在使用Daclatasvir及Asunaprevir第15天, ALT升高至237 IU/mL, HBV-DNA由基线的2.5 log copies/mL升高至7 log copies/mL, HBV再激活. 第50天, Takayama用Entecavir控制住了HBV的再激活. 2016-10, FDA已经发出黑框警告: HBV/HCV共感染患者采用DAA方案进行抗病毒治疗时, 需警惕HBV的再激活. 采用DAA治疗前应进行HBV筛查, 治疗期间及治疗后的随访应密切监测HBV的爆发.

由于感染途径类似, HIV/HCV混合感染越来越常见, 因此HIV/HCV混合感染患者的治疗问题一直是目前学者关注的焦点. 标准IFN治疗方案仅能获得30%左右的HCV清除率. 目前, 有越来越多的HIV/HCV混合感染患者开始使用DAA进行抗HCV的治疗[53]. 可以看到, 使用DAA治疗与标准IFN方案相比SVR明显提高, 但HIV-HCV混合感染患者的DDI问题也应引起足够的重视.

2.4 其他问题 除上述问题外, DAA仍有其他潜在问题.

个体化治疗指出, 现代医学应根据每一位患者的特点调整医学治疗措施, 即根据患者的特定疾病易感性不同、所患疾病生物学基础和预后不同, 以及对某种特定治疗的反应不同, 而将患者分为不同亚群, 从而给予不同的治疗方案. DAA上市仅有几年, 还有更多的DAA尚在研发阶段, 其个体和群体的量效曲线和毒量曲线尚未建立, 无法给予每位患者精准化、个体化的治疗.

有数据显示, 口服DAA治疗HCV感染的肝硬化患者, 虽没有升高患者发生肝细胞癌的风险, 但是这些药物会导致现有的或既往未发现的肝细胞癌恶化或更加难以治疗. Alberti等[54]展开了一项大型前瞻性研究, 研究结果显示, 整体肝癌发生率1.64%, 18 mo随访期间累计发病率稳定增加2.5%. 因此, 接受DAA治疗的晚期肝病患者应当常规检测肝癌.

另有数项个例报道指出, 肝癌治疗后进行DAA再治疗, 肝癌复发率高. Reig等[55]报道, 2014-2015年, 经过筛选, 有58例已经确诊肝癌的患者, 接受手术、射频消融治疗或肝动脉栓塞化疗后, 经影像学证实肝脏病变已经消失. 口服DAA治疗平均半年后, 其中27.6%的患者经影像学证实肝癌复发, 且HCV清除率越高, 肝癌复发率越高. 目前类似的结果已有数例报道, 但结果的真实性还需更大规模的试验证实.

DAA的价格及其获取渠道也是阻碍其临床广泛应用的重大问题. 在美国, 28片/瓶装索非布韦片的批发商采购成本费用为2.8万美元, 即每片1000美元(约6000多人民币), 大多数患者需要治疗12 wk, 一个疗程总费用就高达8.4万美元. 近期Chen等[56]一项调查模型显示, 对于经治患者, 除了中国东部地区外(64%), 其余地区支付得起Harvoni的患者不超过50%. 高昂的治疗费用对于绝大多数人来说都是难以承受的. 另外DAA的获取渠道也是阻碍DAA在肝炎患者中应用的障碍之一. 以中国为例, 患者只能自行去印度或其他渠道购买DAA, 过高的门槛让许多患者望而却步, 综合经济原因, DAA的使用受到了极大的限制.

另外, DAA与合并症合并用药问题的探讨并不系统, 除了合并症用药, 具有各国特色的合并用药例如中药是否会带来更多的不良反应及DDI? 除此之外, DAA对肝硬化、肝癌患者的治疗方法尚不清晰; 使用DAA时保肝方案有待商榷, 诸如此类种种问题都亟待解决.

同行评价

DAA的抗HCV作用及效果令人鼓舞, 也是近年来丙型肝炎领域最重要的进展. 随着DAA应用越来越广泛, 以及将在中国上市, 其所可能带来的药物不良反应有的已在临床显现, 有的应该引起大家的高度关注, 非常重要. 本文对这一问题进行了较为详尽的介绍, 所收集、分析资料较为完善, 具有极好的临床指导意义.

3 总结与展望

DAA从上市至今仅5年多时间, 就已经为慢性丙型病毒性肝炎的治疗带来了翻天覆地的变化, 他的高有效性得到了肝病医生的确认, 使得治愈丙型肝炎成为可能, 但安全性的问题显然应该引起注意. 本文的目的就在于此. 除了DAA临床试验中已经发现不良反应外, 如急性肾损伤、高胆红素血症、严重皮肤反应、肝功能损害等不良事件也相继报道. 我们推测, 随着DAA的广泛使用及时间的推进, 未来有意想不到的不良事件发生应该是大概率事件. DAA与其他药物同时应用时的交互作用问题, 如今已经得到大家关注, 但与HCV感染的合并症并不限于这些比较常见的HBV、HIV、脂肪肝、酒精性肝炎、自身免疫性肝炎等, 也就是说, DAA可能会与更多药物产生DDI. 国内医生比较喜欢使用中药、草药用于保护肝脏的治疗, 虽目前尚无相关文献报道. 但DAA在中国上市后, 与不同中药的联合使用中的交互问题, 估计很难提前预判, 只有在临床应用中密切观察, 及时发现, 也许才是降低用药后DDI的良策.

此外, 文中有关DAA在特殊人群中应用的资料不多, 有待后续观察发现. 但应该再次强调HBV/HCV患者单纯使用DAA治疗患者不能获益, 当同时治疗时, 应格外注意监测病毒的早期再活化, 从而阻止乙型肝炎爆发及肝衰竭的发生.

除此之外, 患者停药后长期获益还有待观察: 如是否有病毒变异的出现以及治疗后获得SVR后长期有效性和安全性问题; 还有对于降低肝硬化甚至肝癌的发生率还缺乏相关数据的分析. 但不管怎样, DAA的发现和使用, 再次证明了人类可以战胜疾病的高超智慧, 人们的收获和自信良多. 只是在高兴之余, 更应注意用药的安全性, 最为合理、恰当的使用DAA才能是人们获取最大利益的上策.

4 参考文献

1 Tang L, Marcell L, Kottilil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infect Agent Cancer* 2016; 11: 29 [PMID: 27222662 DOI: 10.1186/s13027-016-0076-7]

2 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965 [PMID: 11583749 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06102-5]

3 Zopf S, Kremer AE, Neurath MF, Siebler J. Advances in hepatitis C therapy: What is the current state - what come's next? *World J Hepatol* 2016; 8: 139-147 [PMID: 26839638 DOI: 10.4254/wjh.v8.i3.139]

4 McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580-593 [PMID: 19625712 DOI: 10.1056/NEJMoa0808010]

5 Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61: S58-S68 [PMID: 25443346 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.012]

6 Tamori A, Enomoto M, Kawada N. Recent Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 1-11 [PMID: 27022210 DOI: 10.1155/2016/6841628]

7 Elbaz T, El-Kassas M, Esmat G. New era for management of chronic hepatitis C virus using direct antiviral agents: A review. *J Adv Res* 2015; 6: 301-310 [PMID: 26257927 DOI: 10.1016/j.jare.2014.11.004]

8 Wu S, Kanda T, Nakamoto S, Imazeki F, Yokosuka O. Hepatitis C virus protease inhibitor-resistance mutations: our experience and review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8940-8948 [PMID: 24379619 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.8940]

9 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-1887 [PMID: 23607594 DOI: 10.1056/NEJMoa1214853]

10 Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61: 769-775 [PMID: 25322962 DOI: 10.1002/hep.27567]

11 Wilder JM, Jeffers LJ, Ravendhran N, Shiffman ML, Poulos J, Sulkowski MS, Gitlin N, Workowski K, Zhu Y, Yang JC, Pang PS, McHutchison JG, Muir AJ, Howell C, Kowdley K, Afdhal N, Reddy KR. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir in black patients with hepatitis C virus infection: A retrospective analysis of phase 3 data. *Hepatology* 2016; 63: 437-444 [PMID: 26547499 DOI: 10.1002/hep.28334]

12 Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, Su F, Berry K. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients

With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology* 2016; 151: 457-471.e5 [PMID: 27267053 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.05.049]
13 A 4-drug combination (Viekira Pak) for hepatitis C. *JAMA* 2015; 313: 1857-1858 [PMID: 25965236 DOI: 10.1001/jama.2015.4562]
14 Keating GM. Daclatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C. *Drugs* 2016; 76: 1381-1391 [PMID: 27550544 DOI: 10.1007/s40265-016-0632-x]
15 Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015; 61: 1127-1135 [PMID: 25614962 DOI: 10.1002/hep.27726]
16 Kohjima M, Kurokawa M, Enjoji M, Yoshimoto T, Nakamura T, Ohashi T, Fukuizumi K, Harada N, Murata Y, Matsunaga K, Kato M, Kotoh K, Nakamuta M. Analysis of renal function during telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C. *Exp Ther Med* 2016; 11: 1781-1787 [PMID: 27168803 DOI: 10.3892/etm.2016.3133]
17 Falcão EM, Trope BM, Godinho MM, Carneiro LH, de Araujo-Neto JM, Nogueira CA, Ramos-E-Silva M. Cutaneous Eruption due to Telaprevir. *Case Rep Dermatol* 2015; 7: 253-262 [PMID: 26500538 DOI: 10.1159/000439264]
18 Kumada H, Suzuki F, Kamiya N, Orihashi M, Nakayasu Y, Yamada I. Efficacy and safety of telaprevir with pegylated interferon α-2a and ribavirin in Japanese patients. *Hepatol Res* 2016 Apr 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27062488 DOI: 10.1111/hepr.12722]
19 Bakulin I, Pasechnikov V, Varlamicheva A, Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: Efficacy and safety. *World J Hepatol* 2014; 6: 326-339 [PMID: 24868326 DOI: 10.4254/wjh.v6.i5.326]
20 Ferenci P, Caruntu FA, Lengyel G, Messinger D, Bakalos G, Flisiak R. Boceprevir Plus Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Genotype 1 Patients: International Phase IIIb/IV TriCo Trial. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 113-124 [PMID: 27228998 DOI: 10.1007/s40121-016-0110-5]
21 Ilyas F, Singh H, Anand N, Ahmed II. Intraocular pressure rise in the course of peginterferon alpha-2a, ribavirin, and boceprevir therapy for hepatitis C. *Can J Ophthalmol* 2015; 50: e112-e114 [PMID: 26651317 DOI: 10.1016/j.jcjo.2015.08.013]
22 Lenz O, Verbinnen T, Fevery B, Tambuyzer L, Vijgen L, Peeters M, Buelens A, Ceulemans H, Beumont M, Picchio G, De Meyer S. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *J Hepatol* 2015; 62: 1008-1014 [PMID: 25445400 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.032]
23 Asselah T, Moreno C, Sarrazin C, Gschwantler M, Foster GR, Craxí A, Buggisch P, Ryan R, Lenz O, Scott J, Van Dooren G, Lonjon-Domanec I, Schlag M, Buti M. An Open-Label Trial of 12-Week Simeprevir plus Peginterferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve Patients with Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 (GT1). *PLoS One* 2016; 11: e0158526 [PMID: 27428331 DOI: 10.1371/journal.pone.0158526]
24 Abraham GM, Spooner LM. Sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C: new dog, new tricks. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 411-415 [PMID: 24748524 DOI: 10.1093/cid/ciu265]
25 Lagrutta A, Zeng H, Imredy J, Balasubramanian B, Dech S, Lis E, Wang J, Zhai J, DeGeorge J, Sannajust F. Interaction between amiodarone and hepatitis-C virus nucleotide inhibitors in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes and HEK-293 Cav1.2 over-expressing cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 308: 66-76 [PMID: 27520758 DOI: 10.1016/j.taap.2016.08.006]
26 Wanchoo R, Thakkar J, Schwartz D, Jhaveri KD. Harvoni (Ledipasvir With Sofosbuvir)-Induced Renal Injury. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 148-149 [PMID: 26785666 DOI: 10.1038/ajg.2015.391]
27 Baumann L, Haen S, Berg C, Artunc F, Riessen R, Spengler W, Fend F, Haap M. An unexpected cause of pulmonary hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 1102 [PMID: 27464283 DOI: 10.1055/s-0041-109874]
28 Dyson JK, Hutchinson J, Harrison L, Rotimi O, Tiniakos D, Foster GR, Aldersley MA, McPherson S. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use. *J Hepatol* 2016; 64: 234-238 [PMID: 26325535 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.041]
29 Marchan-Lopez A, Dominguez-Dominguez L, Kessler-Saiz P, Jarrin-Estupiñan ME. Liver failure in human immunodeficiency virus - Hepatitis C virus coinfection treated with sofosbuvir, ledipasvir and antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2016; 64: 752-753 [PMID: 26682727 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.033]
30 FDA Drug Safety Communication. FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie. 2015. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm
31 Höner Zu Siederdissen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, Cornberg M, Back D, Wedemeyer H. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 561-567 [PMID: 26611779 DOI: 10.1093/cid/civ973]
32 Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, Chennell P, Châtenet FT, Nicolas C, Sautou V, Abergel A. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 269-293 [PMID: 27530469 DOI: 10.1111/bcp.13095]
33 Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, Wang H, Hu B, Coakley EP, Podsadecki TJ, Awni WM, Dutta S. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir,

and dasabuvir. *J Hepatol* 2015; 63: 20-29 [PMID: 25646891 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.026]
34 Brainard DM, McHutchison JG. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med* 2015; 373: 1888 [PMID: 26535532 DOI: 10.1056/NEJMc1505967]
35 Budha NR, Ji T, Musib L, Eppler S, Dresser M, Chen Y, Jin JY. Evaluation of Cytochrome P450 3A4-Mediated Drug-Drug Interaction Potential for Cobimetinib Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 1435-1445 [PMID: 27225997 DOI: 10.1007/s40262-016-0412-5]
36 Tischer S, Fontana RJ. Drug-drug interactions with oral anti-HCV agents and idiosyncratic hepatotoxicity in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014; 60: 872-884 [PMID: 24280292 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.013]
37 Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S, Pageaux GP, Si-Ahmed SN, Guillaud O, Antonini TM, Haïm-Boukobza S, Roque-Afonso AM, Samuel D, Duclos-Vallée JC. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014; 60: 78-86 [PMID: 23994384 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.018]
38 Khatri A, Wang T, Wang H, Podsadecki TJ, Trinh R, Awni WM, Dutta S, Menon RM. Drug-Drug Interactions of the Direct Acting Antiviral Regimen of ABT-450/r, Ombitasvir and Dasabuvir with HIV Protease Inhibitors [abstract V-484] [Abstract presented at the 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)]. Washington, DC, 2014
39 El-Sherif O, Khoo S, Solas C. Key drug-drug interactions with direct-acting antiviral in HIV-HCV coinfection. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10: 348-354 [PMID: 26248122 DOI: 10.1097/COH.0000000000000185]
40 Patel N, Nasiri M, Koroglu A, Bliss S, Davis M, McNutt LA, Miller C. A Cross-Sectional Study Comparing the Frequency of Drug Interactions After Adding Simeprevir- or Sofosbuvir-Containing Therapy to Medication Profiles of Hepatitis C Monoinfected Patients. *Infect Dis Ther* 2015 Jan 28. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25708155 DOI: 10.1007/s40121-015-0058-x]
41 Rowan PJ, Bhulani N. Psychosocial assessment and monitoring in the new era of non-interferon-alpha hepatitis C virus treatments. *World J Hepatol* 2015; 7: 2209-2213 [PMID: 26380046 DOI: 10.4254/wjh.v7.i19.2209]
42 Ouwerkerk-Mahadevan S, Snoeys J, Peeters M, Beumont-Mauviel M, Simion A. Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 197-208 [PMID: 26353895 DOI: 10.1007/s40262-015-0314-y]
43 Ohmer S, Honegger J. New prospects for the treatment and prevention of hepatitis C in children. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 93-100 [PMID: 26709684 DOI: 10.1097/MOP.0000000000000313]
44 Mohan N, González-Peralta RP, Fujisawa T, Chang MH, Heller S, Jara P, Kelly D, Mieli-Vergani G, Shah U, Murray KF. Chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 123-131 [PMID: 20038846 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181c61995]
45 European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236 [PMID: 25911336 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025]
46 Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol* 2016; 8: 557-565 [PMID: 27134703 DOI: 10.4254/wjh.v8.i12.557]
47 Kanninen TT, Dieterich D, Asciutti S. HCV vertical transmission in pregnancy: New horizons in the era of DAAs. *Hepatology* 2015; 62: 1656-1658 [PMID: 26238474 DOI: 10.1002/hep.28032]
48 Vermehren J, Peiffer KH, Welsch C, Grammatikos G, Welker MW, Weiler N, Zeuzem S, Welzel TM, Sarrazin C. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 856-865 [PMID: 27549000 DOI: 10.1111/apt.13769]
49 Maor Y, Malnick SD, Melzer E, Leshno M. Treatment of Chronic Hepatitis C in the Aged - Does It Impact Life Expectancy? A Decision Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0157832 [PMID: 27410963 DOI: 10.1371/journal.pone.0157832]
50 Bhamidimarri KR, Martin P. Finally, safe and effective treatment options for hepatitis C in hemodialysis patients. *J Hepatol* 2016; 65: 7-10 [PMID: 27072190 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.003]
51 Smolders EJ, de Kanter CT, van Hoek B, Arends JE, Drenth JP, Burger DM. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Hepatitis C Virus Drugs in Patients with Liver and/or Renal Impairment. *Drug Saf* 2016; 39: 589-611 [PMID: 27098247 DOI: 10.1007/s40264-016-0420-2]
52 Takayama H, Sato T, Ikeda F, Fujiki S. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. *Hepatol Res* 2016; 46: 489-491 [PMID: 26297529 DOI: 10.1111/hepr.12578]
53 Cotte L, Pugliese P, Valantin MA, Cuzin L, Billaud E, Duvivier C, Naqvi A, Cheret A, Rey D, Pradat P, Poizot-Martin I. Hepatitis C treatment initiation in HIV-HCV coinfected patients. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 345 [PMID: 27450098 DOI: 10.1186/s12879-016-1681-1]
54 2016 Hepatology referees (volumes 63 and 64). *Hepatology* 2016; 64: 2280-2285 [PMID: 27859505 DOI: 10.1002/hep.28910]
55 Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A, Vilana R, Darnell A, Varela M, Sangro B, Calleja JL, Forns X, Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65: 719-726 [PMID: 27084592 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.008]
56 Chen GF, Wei L, Chen J, Duan ZP, Dou XG, Xie Q, Zhang WH, Lu LG, Fan JG, Cheng J, Wang GQ, Ren H, Wang JP, Yang XX, Jia ZS, Fu QC, Wang XJ, Shang J, Zhang YX, Han Y, Du N, Shao Q, Ji D, Li F, Li B, Liu JL, Niu XX, Wang C, Wu V, Wong A, Wang YD, Hou JL, Jia JD, Zhuang H, Lau G.

Will Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni) Be Cost-Effective and Affordable for Chinese Patients Infected with Hepatitis C Virus? An Economic Analysis Using Real-World Data. *PLoS One* 2016; 11: e0155934 [PMID: 27276081 DOI: 10.1371/journal.pone.0155934]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 670-683

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.670

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

述评 EDITORIAL

非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展与现状

池肇春

背景资料

已往对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病机制一直沿用由Day倡导的二次打击学说, 近几年随着研究的深入提出多次打击学说, 当前认为性别、种族、遗传背景、细胞因子、基因多态性及基因受体、肠道菌群生态失衡等在NAFLD发生发展上有重要作用, 拓宽了对NAFLD发病机制的认识, 值得进一步研究.

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的临床与研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. c.z.chow@163.com
电话: 0532-88786091

收稿日期: 2017-02-09
修回日期: 2017-02-23
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-03-18

Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. c.z.chow@163.com

Received: 2017-02-09
Revised: 2017-02-23
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-03-18

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common and important chronic liver disease in the world. As the prevalence of obesity increases in adults and children, the incidence of NAFLD has increased rapidly, reaching 17% to 33%. NAFLD is clinically divided into two forms: simple fatty liver (SFL) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), with NASH accounting for 1/3-1/2 of all NAFLD cases. The probability of developing cirrhosis is 0.6%-3.0% in patients with SFL for 10-20 years, and as high as 15%-25% in patients with NASH for 10-15 years. Approximately 1% of cirrhosis cases develop hepatocellular carcinoma each year. The pathogenesis of NAFLD is still not completely clear. It is generally believed that age, sex, obesity, insulin resistance, cytokines, gene polymorphism, and intestinal microflora are involved in the pathogenesis of NAFLD. An in-depth understanding of the pathogenesis of NAFLD can provide a basis for treatment of this disease. In recent years, cytokines or genes have been reported as targets for NAFLD treatment with appreciated effects. Since there is currently no specific treatment for NAFLD, targeted therapy may have a profound impact on the prognosis of the disease.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Non-alcoholic steatohepatitis; Pathogenesis; Obesity; Insulin resistance; Cytokines; Gene polymorphism; Bacterial ecological imbalance

Chi ZC. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 670-683 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/670.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.670

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是全世界最多见和最重要的慢性肝病, 由于成人和儿童肥胖流行率增加, 其发病率迅速增加, 发病率高达17%-33%, 且有逐年上升趋势. 其中1/3-1/2

同行评议者

姜春萌, 教授, 主任, 大连医科大学附属第二医院消化科; 涂相林, 主任医师, 南昌市第九医院(南昌大学附属感染病医院)

可能为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 单纯性脂肪肝随访10-20年发展为肝硬化的概率为0.6%-3.0%, NASH随访10-15年肝硬化的发生率高达15%-25%. 发生肝硬化后每年1%病例发生肝细胞癌. 有关NAFLD的发病机制迄今尚不完全明了. 普遍认为年龄、性别、肥胖、胰岛素抵抗、细胞因子、基因多态性、肠道微生物是主要的发病机制. 因此如能全面深入的了解发病机制, 可为治疗提供依据. 近几年陆续报道用细胞因子或基因为靶点, 对NAFLD治疗取得一定疗效, 在当前NAFLD尚无特效治疗的情况下, 基因或靶向治疗对疾病的预后有可能产生深远的影响. 应当着进一步深入的研究.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝炎; 发病机制; 肥胖; 胰岛素抵抗; 细胞因子; 基因多态性; 细菌生态失衡

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的重要性在于非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)由于炎症可进展到肝纤维化、肝硬化, 以致发生肝细胞癌. NAFLD是当前世界上最常见的肝病, 值得注意的是尽管单纯性脂肪肝预后良好, 但近年越来越多证据表明, 他在代谢综合征及2型糖尿病的发生发展中起关键作用, 而且他也可向NASH演变, 因此摸清NAFLD发生机制, 寻求有效的治疗方法显得极其重要.

池肇春. 非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 670-683 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/670.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.670

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性为主要特征的临床病理综合征. 包括单纯性脂肪肝(simple fatty liver, SFL)和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)2种, NAFL在一定条件下可向NASH演变. 早期NASH: 无或轻度(F0-F1)纤维化; NASH: 显著(≥F2)纤维化或进展期(≥F3, 桥接)纤维化; 少数患者进展为肝硬化甚至肝细胞癌.

NAFLD呈全球化流行的趋势, 已成为发达国家和中国沿海地区慢性肝病的首要病因. SFL随访10-20年发展为肝硬化的概率为0.6%-3.0%, NASH随访10-15年肝硬化的发生率高达15%-25%, 其中30%-40%将会死于肝癌、肝功能衰竭和移植后复发[1-3]. NAFLD在无肥胖、无超重[体质量指数(body mass index, BMI)<25 kg/m^2]有7%的人发生NAFLD, 而超体质量者28%, 两者有显著差异, 也说明不是发生NAFLD的唯一因素. 用超声诊断NAFLD在美国流行率为18.8%-30.2%[4,5]. 有关NASH的流行率亚洲为1.1%-2.2%, 美国为2.6%, 且流行率还有性别和种族上的差异[6].

NAFLD的发病与肥胖或超重有密切关系, NAFLD的检出率随BMI的增加而增高[7]. 多种代谢紊乱并存者, NAFLD发病率更高, 而且NASH引起肝硬化的可能性更大[8]. 我国成人超重率为22.8%, 肥胖率为7.1%[9]. 在今后10年内可能会显著增加. 肥胖也是小儿人群全球重要的健康问题. 儿童NAFLD亦与肥胖和糖尿病密切相关, 常累及青少年, 但亦可在5-10岁发病. NAFLD的发病机制至今还不完全明了, 可能与遗传易感性、基因、基因多态性、肥胖、胰岛素抵抗、细胞因子、肠菌生态失衡等多个因素共同作用所致.

1 遗传易感性与NAFLD

NAFLD发病率及NASH的发生与种族、民族和家庭密切相关, 因此认为NAFLD是一种遗传-代谢应激相关性疾病. 近年来的研究表明, 免疫紊乱, 特别是固有的淋巴细胞(ILC)在肥胖和代谢紊乱中发挥调控作用. 其中, ILC2在NAFLD发病中有保护作用, 而ILC2亚群的缺失ILC或异常突变会促进慢性炎症和疾病的进展[10]. NAFLD的种族差异提示了在脂肪肝发病过程中存在遗传因素.

1.1 表观遗传学与NAFLD 表观遗传学是研究不涉及DNA系列改变的基因表达和调控的可遗传的变化, 或者说是研究从基因演绎为表型的过程及其机制的一门遗传学分支, 近几年的研究提示他与许多疾病(包括肿瘤)的发生有关. 在NAFLD时无DNA系列改变, 通过遗传表型影响基因表达, 证实在NAFLD发病机制上是一个新视觉, 可逆的表观遗传在转录水平上发生改

研发前沿
有关NAFLD的发病机制的研究主要在动物模型中进行, 遗传背景、基因和细胞因子、生活方式和饮食结构、肠道菌群生态失衡是当前研究的热点, 但尚无重大突破, 随着认识的不断深入, 基因和靶向治疗的开展, 将会给治疗带来新模式.

创新盘点
通过对NAFLD发病机制认识的提高, 提出基因或靶向治疗新途径、新见解, 改善预后.

变, 且证明宿主和环境之间的一个表型连结. 近年的研究提出, 表观遗传学作用在NAFLD像是病理机制、生化标记和治疗的靶[10,11].

1.2 Apo-B基因多态性与NAFLD *Apo-B*基因位于人类第2号染色体短臂的23-24区, 全长34 kb, 含有28个内含子和外显子, 其基因结构有丰富的多态性. NAFLD时BMI、腰臀比、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇和Apo-B均显著升高, 提示存在严重的脂质代谢紊乱, 并有种族差异.

Apo-B7673C/T多态性位点少见等位基因在NAFLD时分布异常, 可能其并非NAFLD的易感基因. 中性粒细胞衍生的载脂蛋白2经CXCR2(G蛋白偶联受体超家族成员)诱导通过中性-巨噬细胞途径, 介导NASH发生[12].

1.3 Apo-C3和ApoE基因多态性与NAFLD Apo-C3是一种水溶性蛋白质, 由79个氨基构成的糖蛋白, 由肝及小肠合成, 主要分布于血浆高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、超低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)和乳糜微粒(chylomicron, CM)中. Apo-C3在富含三酰甘油酯蛋白如VLDL、CM的代谢中起着重要作用, 由于脂肪肝是以血TG和脂肪酸的增加为主, 因此考虑Apo-C3与脂肪肝有一定的关系. 人Apo-C3位于染色体11q23.3, 长340q bp, 含4个外显子和3个内含子. Apo-C3 3175G/C多态性位点与NAFLD的关系及其作用途径尚待进一步研究. 但有报告Apo-C3的过度表达易于发生脂肪变性以及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的发生[13].

ApoE是CM及VLDL的组成部分, 其含量与血清TG的水平呈负相关, E2、E3、E4构成了*ApoE*基因的多态性, 与肥胖和NAFLD的发生有关[14].

1.4 与肥胖和IR有关的基因 代表内脏的BMI和腰围与NAFLD的存在呈正相关, 尤其是内脏肥胖与NASH有密切关系. 人类肥胖相关基因有300多个, 除Y染色体外的所有染色体均分布有肥胖相关基因, 但与人类肥胖密切相关的基因多分布在2, 5, 10, 11和20号染色体上. 这类基因所编码的产物决定着脂肪沉积的形式、程度以及IR的发展, 在SFL、NASH和纤维化的发生发展中起重要作用. 过度表达11β羟基类固醇脱氢酶-1(11β hydroxysteroid dehydrogenase-1, 11β HSD-1)的转基因, 引起11β HSD-1活性增强是将无活性的肾上腺皮质激素可的松转化成有活性的氢化可的松, 糖皮质激素可增加脂肪细胞内脂肪生成和脂肪合成代谢, 可引起腹型和一系列代谢综合征的表现.

性腺功减退在NAFLD的发生上相关, 发现在男性由于性腺功能减退NAFLD的流行率增高, 包括性腺萎缩性腺功能减退症以及女性在经绝期后. 在这些情况下雌激素受体拮抗治疗或有Turner综合征, 雌激素在肝脂质平衡发挥关键作用. 鼠模型显示雌性激素降低和低浓度的血清睾丸酮是发生NAFLD的独立因子, 并将开发新的治疗NAFLD疾病的疗法[13]. 肠激素调节多种生物功能, 在NAFLD的发病机制上发挥作用. 他受食物摄取、体质量和IR的影响[15,16].

与IR相关的基因有过氧化物酶体增殖物激活受体γ2(peroxisome proliferator-activated receptor γ2, PPARγ2)基因Pro12A1α多态性, 他能提高胰岛素敏感性, 降低2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的敏感性, 在维护葡萄糖和脂质平衡上发挥关键作用[17]. 脂联素可减轻IR, 与NAFLD相关的AdiopQ基因多态性有rs266729(C>G)和rs2241766(T>G)2个位点. 有关rs266729G等位基因突变对NAFLD发病的影响研究报告不一, 多数研究认为可通过抑制脂肪酸和三酰甘油的分解代谢, 促进NAFLD的发生和发展[18]. *FoxO1*基因细胞是调节细胞氧化应激反应及细胞增殖、细胞凋亡、细胞自噬、代谢和免疫反应等多种生理作用的转录因子. FoxO1转录因子是Fox家族中Fox亚家族主要成员, 广泛表达于成人各级强器官中. 目前认为FoxO1为其活性形式, 定位于细胞核, 可调节糖脂代谢相关的多因表达[19]. IR使血清中游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)增多, 当过量的FFA超出肝脏通过线粒体氧化反应及LDL形式排入血的代谢能力时, 将导致脂肪变性发生.

1.5 影响脂肪代谢的基因 NAFLD常有脂肪酸氧化不足, 此时肝脏脂肪即可在肝脏沉积引起脂肪肝. 肝脏三酰甘油的合成、贮存转运、氧化的基因将会影响脂肪变的强度, 并影响NASH和肝硬化的进程.

肝内脂肪酸及酸主要来源于: (1)肝窦中CM的“残骸”; (2)循环中FFA; (3)肝内由乙酰辅酶A(NADPH)和H^+合成, 硬脂酰基辅酶A脱氢酶将饱和FFA转化成单饱和FAA, 这在肝脏合成TG以及脂肪肝的形成均起关键作用.

固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)为转录因子, 可增强自身的转录活性, 并上调多个脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)生成相关酶(如ACC1/FAS/SCD1等)的基因表达, 从而增强FA和TG的合成. 在NAFLD时, 胰岛素对SREBP-1c表达异常增高[20]. 胆固醇代谢与NAFLD的发病机制和严重性密切相关. 胆固醇通过基因因子影响流动膜和蛋白功能膜, 并可展现蛋白反应, 且生成毒性oxysterol, 游离胆固醇作用于肝Kupffer细胞和星状细胞产生炎症细胞因子和胶原, 可损伤肝细胞和激活Kupffer细胞[21,22].

新近发现了与血脂代谢相关的遗传基因, 即TM6SF2, 其是一个异义E167K (rs58542926C/T)突变与NAFLD相关. TM6SF2在体内参与肝细胞脂肪代谢, 与VLDL分泌有关. TM6SF2 rs58542926 E167K突变导致核蛋白功能丧失, 引起TG过度积累, 导致NAFL发生[23]. KK/HIJ小鼠的研究[24]发现, 赖氨酸和大黄酸可降低肝细胞炎症和脂肪浸润, 对肝脏有保护作用. 可显著降低SOD和GSH-px的作用.

1.6 影响脂肪酸氧化的基因 脂肪酸的氧化代谢在脂肪肝的发生和发展中有重要的作用. 酰基辅酶A氧化酶是β氧化系统的始动酶, 是脂肪氧化反应的关键酶, 当酰基辅酶A氧化酶基因缺陷可引起严重的NASH. 活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化物生成增加, 后两者可直接造成细胞损伤, 亦可通过激活炎性反应, 引起NASH和肝纤维化[25].

PPARα在脂质代谢的动态平衡中起着重要作用. 主要作用为促进FA氧化分解, 减轻组织脂质沉积. PPARα是一种由配体激活的转录因子, 能启动一系列与脂质有关的酶和蛋白的基因转录, 主要包括脂酰辅酶A氧化酶、脂酰辅酶A合成酶、中链脂酰辅酶A脱氢酶、细胞色素450、微粒体CYP4A、脂肪酸ω羟化酶和脂肪酸结合蛋白等. ω可上调中链脂酰辅酶A脱氢酶和长链脂酰辅酶A脱氢酶的表达, 从而增强线粒体的β氧化[26]. PPARα还抑制Apo-C3, 增加VLDL分解[27].

1.7 影响氧化应激的基因 氧化应激是指机体来自分子氧的游离基或细胞内ROS过度产生和/或抗氧化防御功能减弱, 造成组织细胞损伤的一种状态. 在人体抗氧化防御系统中, 有2种蛋白发挥重要作用, 一个是线粒体超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 他是体内最重要的抗氧化酶, 是对抗ROS第一道防线, 其基因多态性与NAFLD患者肝纤维化程度有关, 另一个是线粒体解偶联蛋白2(uncoupling proteins 2, UCP2), 也有抗氧化作用, 脂肪肝时UCP2表达上调, 对ROS生成有抵制作用. 当肝细胞氧化应激反应所产生的损害超过肝脏自身防御和时, 肝脏就可能会从SFL发展为NASH和肝纤维化[28,29].

随着氧化应激的产生和发展, Kupffer细胞和巨噬细胞的活化, 细胞因子和趋化因子的产生在NAFLD进展中发挥着核心作用[30,31]. 线粒体锰超氧化物歧化酶(Mn-superoxide dismutase, MnSOD)是线粒体消除自由基的关键酶, 当线粒体异常无法清除体内超氧阴离子, 使得肝细胞直接受到氧化损伤时, 就会导致NAFLD的发生. NAFLD的男性患者肝内MnSOD含量减少, 他可增加氧化应邀反应和肝病的进展[32].

2 IR与NAFLD

NAFLD是代谢综合征组分, 且常是IR的最初迹象, 约98%的NAFLD表现胰岛素对抗.

NAFLD发病机制的Day二次打击学说一直被引用, 近年提出多次打击学说. IR是NAFLD的始动及中心环节. 关于IR、葡萄糖诱导的高胰岛素血症、血清三酰甘油水平升高和肝脂肪变性之间的关系有许多研究, 目前认为IR是通过脂解作用和高胰岛素血症2种机制引起[33,34].

已有研究表明preptin与IR相关性疾病的发生关系密切. preptin是新近发现的一种多肽类激素[35], NAFLD的多元回归分析表明, 腰围、FINS和HOMA-IR(稳定模型IR指数)是影响preptin水平的危险因素, 且preptin水平随着BMI增加而逐渐增高[36]. 有多囊卵巢综合征的NAFLD患者血清preptin显著升高, 且随着脂肪肝程度的加重而增高, 血清preptin水平与HOMA-IR、FINS等IR相关指标呈正相关[37].

肥胖、T2DM和高脂血症被认为是NAFLD的重要危险因子. 然而NAFLD是IR的结果还是NAFLD引起IR仍不完全清楚. 近年来也普遍关注脂肪肝与IR之间的“不相关”现象. 认为IR并不是发生NAFLD的必备条件. 此外肥胖鼠模型也观察到, 抑制肝TG合成可

应用要点
通过本文了解NAFLD发病机制的复杂性和多元性, 进一步认识肥胖、2型糖尿病、胰岛素抵抗及代谢综合征与NAFLD的相互关系, 为今后NAFLD的治疗提供理论依据.

同行评价
比较全面反映了NAFLD的发病机制研究现状, 展示了新的机制进展, 可为NAFLD的治疗新模式提供理论依据.

减少肝脂肪变, 但并不改变对胰岛素的敏感性, 因此, TG合成减少不一定与三酰甘油含量直接相关. 据报道, TG增高伴GGT、CRP增高而脂联素降低者发生IR的可能性大, 进展为糖尿病的风险也较高[38]. 然NAFLD是IR、脂质代谢紊乱、遗传背景、环境因子等引起的一个多基因疾病的过程[39].

3 细胞因子或激素与NAFLD

3.1 脂联素与NAFLD 脂联素是脂肪组织分泌最为丰富的一种激素, 具有胰岛素敏感性、抗炎症、抗动脉硬化、凋亡前作用和抗细胞增殖作用. 循环脂联素的水平主要取决于基因、饮食、生理活性和腹部脂肪. 近年研究发现脂联素与NAFLD的发生发展密切相关.

3.1.1 脂联素与肝星状细胞: 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)激活是产生肝纤维化的基础. 正常肝HSC处于静止状态, 位于肝窦周间隙和肝细胞隐窝内, 在损伤因素作用下, HSC发生增殖和表型转换, 活化的HSC能分泌大量的Ⅰ、Ⅲ型胶原反应的ECM, 同时通过对胶原酶等的抑制, 使胶原降解减慢, 最终导致ECM在肝内沉积. 脂联素通过胱冬肽酶途径诱导活化的HSC凋亡, 逆转HSC活化, 改变活化HSC的生理功能, 抵制活化HSC成纤维基因表达, 减少HSC增殖, 脂联素能够抑制HSC增殖和迁移, 促进HSC凋亡, 从而抑制了胶原形成和肝纤维化进程. 在NAFLD患者中血清脂联素水平下降越明显肝纤维化程度越严重[40]. 同时通过阻止Smad2核易位, 抑制转化生长因子β1和结缔组织生长因子的合成, 也可抑制HSC的激活, 脂联素还降低α-平滑肌肌动蛋白和核抗原表达. 脂联素介导AMP-激活蛋白激酶α通路涉及抗氧化、抗炎症和脂质代谢[41]. 肥胖是肝纤维化主要的风险因子和低脂联素密切相关. 脂联素调节水-甘油跨膜输送的蛋白通道, 改变肝HSC功能状态. 研究指出, 脂联素是HSC激活的有力抑制剂, 脂联素引起水-甘油跨膜输送的蛋白基因和蛋白在人星状细胞表达上调, 所以低血清脂联素水平可能是肥胖影响HSC功能状态的机制[42]. 肥胖患者显示脂联素缺乏和对抗, 结果导致肥胖相关肝纤维化发生[43]. 脂联素基因敲除小鼠中, 过表达脂联素可减弱HSC的增殖及促进其凋亡, 显著拮抗NASH相关肝纤维的进展[44].

3.1.2 脂联素多态性与NAFLD: 至目前为止已发现脂联素基因多种标记的单核苷酸, 包括rs182052、rs16861205、rs822396、rs7627128、rs1501299、rs2241767、rs3774261、rs266729、RS822393等. 现已确定rs2241767、rs1501299和rs3774261是个体易感和NAFLD进展的易感因子[45]. 单倍体分析指出, A-T-A单倍体是NAFLD的保护因子, 而G-G-A单倍体是NAFLD的风险因子, 包括rs2241767、rs1501299和rs3774261与NAFLD易感性之间相关[46,47]. rs266729(-11377G/C)和rs822393(-4522C/T)多态性发生NAFLD的风险增加[48].

脂联素基因多态性与冠心病发生有相关性, 脂联素266729G等位基因发生冠心病的风险增加. 脂联素基因多态性与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)并存时, 脂联素基因促进子-11391G/A, 细胞外*SOD*基因是高风险发生NAFLD. 在NAFLD的发病机制上基因型与*H. pylori*相互作用. 因此, 有效的预防NAFLD发生, 将考虑根除*H. pylori*或调控基因表达[49].

新近报道[50]指出, 高脂肪饮食的鼠实验证实, 补充HLF(山楂叶黄酮)可显著降低体质量、肝质量、肝/体质量比率, 改善血清参数和肝功能异常, 显著降低肝脂肪蓄积, 此外, HLF增加循环脂联素水平, 上调肝脂联素尤其是脂联素受体2的表达, 激活AMPK, 提出HLF改善肝脂肪变是脂联素/AMPK通路增强所致, 临床上可见NASH缓解.

3.1.3 脂联素与IR和T2DM: 脂联素对胰岛素有调节作用, 生理浓度的脂联素能明显增加肝脏、骨胳肌对胰岛素的敏感性, 增加脂肪酸的β氧化, 降低循环中的FFA, 阻止脂质在巨噬细胞中积聚, 抵制肝脏糖原异生及肝糖输出. 应用RT-PCR法检测NAFLD患者脂肪组织中脂联素mRNA的表达水平, 用稳态模型法计算IR指数, 探讨NAFLD患者IR与脂肪组织脂联素基因表达的关系. 结果发现IR与脂联素基因表达、血浆脂联浓度呈负相关、与血清三酰甘油呈正相关[51]. 噻唑烷二酮药物可增强脂联素的表达, 给予NASH患者胰岛素增效剂后, 可见纤维化减轻, 提示脂联素与胰岛素敏感性和纤维化的消长密切相关.

此外, 研究指出, 10%-20%的NAFLD患者进展到NASH. STK25是关键因子是异位脂肪沉积、葡萄糖和胰岛素体内平衡的关键调节.

鉴于STK在NASH发病机制上的多种作用, 因此, 将来研究开发STK25抑制剂来防治NASH具有重要意义[52].

3.2 瘦素与NAFLD 瘦素是一个重要的脂肪因子, 由167个氨基酸组成的脂肪源性多肽激素, 人类瘦素主要由白色脂肪组织分泌, 棕色脂肪、骨骼肌、胃黏膜、胎盘、HSC等组织也可分泌. 机体的体脂肪量是影响瘦素分泌的主要因素, 尤其是腹部脂肪[53]. 促进瘦素分泌的因子尚有胰岛素、肾上腺素、TNF-α、IL-2β和大肠杆菌胞壁脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 而禁食、β-受体阻滞剂、环一磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、睾酮、生长激素则抑制其分泌.

瘦素能够促进HSC的纤维化发生反应以及增强金属蛋白酶组织抑制剂1的表达, 瘦素发挥促纤维化作用, 部分是通过抑制PPARγ, 他可逆转HSC的活化、维持HSC的静息表型. NASH时通过瘦素介导NADPH氧化酶、Micr-RA21作为调节TGF信号和纤维化的一个关键.

目前认为瘦素与胰岛素之间存在双向调节作用. 一方面瘦素通过对胰腺β细胞的作用而控制胰岛素的分泌, 而另一方面胰岛素又可刺激瘦素产生. 糖尿病前期患者瘦素和胰岛素指数测定, 研究[53]表明瘦素是NAFLD的风险因子 , 并发现有性别上的不同, 男性糖尿病前期NAFLD患者, 血清瘦素与空腹胰岛素、餐后胰岛素和HOMA-IR呈正相关, 与HOMA%S(胰岛素敏感性)呈负相关, 与BMI、TG和HOMA%B(胰岛素分泌功能)呈显著正相关.

研究[54-57]表明, NASH患者有瘦素或其受体基因变异, 因此不能正常发挥其调节肝脏对糖和脂肪代谢的功能, 致使肝细胞内抗氧化分子减少或活性降低, 导致线粒体内ROS过度生成, 而脂质过氧化引起NASH发生. 同时瘦素还参与NASH肝脏间质炎症反应, 致炎症反应加重. 另一方面炎症介质可选择性地使巨噬细胞分泌TNF-α、IL-6、IL-12, 也可促进炎症反应发生.

瘦素受体(leptin receptor, LEPR)多态性与脂质代谢和IR有关, 发现LEPR Q223RA等位基因显著降低, 是发生NAFLD和冠状动脉硬化的风险因子[55]. LEPR基因Gln223Arg(G/G)、MSOD9A1a/Val(V/V)和吸烟是NAFLD的风险因子[56]. 在鼠的试验指出, 二甲双胍像是一个减肥药, 可提高LEPR敏感性, 从而改善脂肪变[57], 瘦素治疗不仅减轻脂肪变, 可减少NASH发生[58], 而瘦素缺乏的肥胖小鼠限制蛋氨酸可防止脂肪变进展. 这是与蛋氨酸降低胰岛素和HOMA比率与Scd1基因下调有关[59]. 在肥胖青少年儿童低adropin是NAFLD独立危险因子, 评估血清adropin浓度可能是一个可靠的脂肪性肝病的标记[60].

总之, 瘦素对NAFLD有双向作用, 一方面瘦素可逆转IR和改善严重肝脂肪变性, 降低血清三酰甘油水平, 降低肝脏和肌肉组织内三酰甘油的比例, 提高机体对胰岛素的敏感性; 另一方面瘦素或其受体自身变异引起瘦素抵抗和高胰岛素血症, 形成高瘦素水平又可诱发IR.

3.3 固醇调节元件结合蛋白-1c与NAFLD 固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)是一类位于内质网上的膜连接蛋白, 是一种核转录因子属于“碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链”超家族的一员. 迄今为止发现3种: 即SREBP-1a、SREBP-1c和SREBP-2. SREBP-1c主要参与脂肪酸的从头合成, SREBP-2促进胆固醇的合成, 而SREBP-1a则同时具有上述两种功能[61].

SREBP-1c是SREBP的一个亚型, 动物体内的SREBP-1 90%由SREBP-1c构成, 他是脂肪合成有关基因转录的决定因子, 故又称脂肪细胞决定和分化因子1(adipocyte determination and differentiation factor 1, ADD1), 主要在肝细胞和脂肪细胞表达. 他是参与脂肪合成基因的主要转录调节因子, 调节脂肪合成, 主要与脂肪酸和糖代谢有关[62]. 他调节的靶基因包括低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)、FAS、硬酯酰辅酶A去饱和酶(SCD)、葡萄糖激酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶等. SREBP-1c是介导胰岛素对葡萄糖激酶基因表达调控作用的转录因子. 基因敲除小鼠将会导致SREBP表达的减少, 最终导致肝脏胆固醇和脂肪酸的合成减少[63].

3.4 肌球蛋白轻链激酶与NAFLD 肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)是免疫球蛋白超家族蛋白质的成员. MLCK使内皮细胞上的肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸化, 导致肠黏膜屏障功能减弱, 在NAFLD发病机制中发挥重要作用.

大量临床及动物实验研究结果显示NAFLD

的疾病进展与肠黏膜机械屏障的受损有关. 肠黏膜机械屏障的损伤主要表现在肠黏膜通透性增高. Brun等[64]研究表明, NASH肥胖小鼠研究显示有肠道通透性增加和门静脉内毒素水平升高, 指出遗传性肥胖小鼠肠道通透性增加 , 导致了严重的门静脉内毒素血症. 提示NAFLD的发生与肠黏膜机械屏障的受损之间存在着紧密联系.

由此可见MLCK在肠道屏障功能形成障碍的机制中发挥核心作用. 由于MLCK表达增加, 肠黏膜机械屏障受损, 导致肠道通透性增加, 可促进《第二次打击》的危险因素更多更快的进入肝脏, 进而加速NAFLD的进展[65].

3.5 Ghrelin与NAFLD Ghrelin为新发现的生长激素促分泌素受体(growthhormone secretagogue receptor, GHSR), 是一种小分子多肽, Ghrelin与脂肪细胞GHSR结合而促进GH的分泌[66], 加速脂肪合成, 抑制脂肪分解, 致使体质量增加. 同时研究还发现低水平Ghrelin可诱发机体代谢紊乱, 导致肥胖、糖尿病等代谢疾病的发生[67].

Ghrelin对NAFLD似有一种保护作用. Cheyuo等[68]发现Ghrelin可能通过T淋巴细胞发挥抗炎作用. Ghrelin还可减少成肌纤维细胞及HSC聚集, 降低氧化应激和炎性反应程度, 减轻肝细胞损伤, 最终达到抑制肝纤维化的作用. 因此, 通过调节Ghrelin水平来干预NAFLD的发生发展将会成为一个新的治疗途径[69].

3.6 视黄醇结合4蛋白与NAFLD 视黄醇结合4蛋白(retinol binding protein, RBP4)是一种新发现的脂肪因子, 不仅参与IR和脂质代谢紊乱, 还可引起炎症因子增高, 可能参与NASH进展. RBP4主要在肝实质细胞的粗面内质网中合成, 近年研究发现RBP4也可由脂肪细胞产生.

目前认为RBP4与IR和NASH进展相关: (1)脂肪分泌的RBP4在IR和NAFLD形成上发挥作用. PI3K是胰岛素刺激葡萄糖转运和摄取的重要介导分子, 胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate, IRS1)酪氨酸磷酸化亦是胰岛素信号传导途径中的重要环节. RBP4直接诱导磷酸烯醇或丙酮酸激酶基因表达, 当PI3K活性下降和IRS1酪氨酸磷酸化水平降低时即会导致IR发. RBP4与肥胖、糖耐量受损和IR水平呈正相关[70,71]; (2)RBP4参与脂质代谢紊形成. 临床研究显示, 血清RBP4浓度g与TG、BMI、NAFLD明显正相关[72]; (3)RBP4可能参与NASH进展. RBP4增高可引起肝铁超载, SI和SF是评估肝铁超载的主要指标. 肝铁超载不仅加重了铁在肝脏中的沉积, 还可通过诱导炎症反应、氧化应激和抑制脂质转运, 从而导致NASH的发生与发展[73]. 但临床研究结果不尽相同, 有待进一步研究证实.

4 基因受体与NAFLD

4.1 Toll样受体与NAFLD Toll样受体(toll-like-receptor, TLR)是一类模式识别受体家族, 可通过病原体相关的分子模式识别激活固有免疫系统发挥关键作用. TLR家族广泛参与机体免疫过程. TLR在肝脏的肝细胞、Kupffer细胞、肝窦内皮细胞、HSC和胆管内皮细胞等细胞中表达[74]. 大量研究[75,76]表明, TLR2、TLR4和TLR9 TLR也参与了NAFLD, 特别是NASH的发生与发展.

NAFLD时. Farhadi等[77]的研究提示, Kupffer细胞可与血液中高水平的TLR配体结合, 继而引发NASH患者的肝损伤. 在动物模型研究中, 发现肠源性内毒素和TLR在NASH发病中起到重要作用. Ye等[78]研究报告指出, TLR4在Kupffer细胞中的病理效应是通过诱导ROS依赖性活化的XBP-1(X盒结合蛋白)来实现的.

NAFLD患者循环中通常存在高水平FFA. 多项研究表明, FFA可通过TLR作用促进NAFLD发生和发展. LPS的脂质组分如中链脂肪酸、月桂酸可诱发巨噬细胞中的TLR4活化. Yamamoto等[79]研究认为棕榈酸可增强TLR2与其配体结合后的生理作用, 棕榈酸可能是TLR表达的启动因素, 通过激活Kupffer细胞/巨噬细胞引起炎症, 导致NASH进展. 新近Kim等[80]报告TLR7在NAFLD的发生上起到关键作用. TLR7信号途径被imiquimod(咪喹莫特, TLR7配体)激活, 通过诱导自噬和肝释放IGF-1可防止NAFLD进展, 提出NAFLD治疗新策略.

4.2 PPARγ2与NAFLD 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)是一类在能量代谢、脂肪细胞分化中起重要作用的核激素受体转录因子, 1990年从小鼠克隆获得, 因被过氧化物酶体增殖物激活后能诱导肝脏过氧化物酶体增殖而得名.

PPAR分α、β、γ 3种亚型, 分别由不同基因编码, 结构和功能各异. 其中PPARγ是脂肪

细胞基因表达和胰岛素细胞信号间传递的主要调节者, 主要参与调节脂肪细胞的分化、脂肪酸的合成与贮存在. 可以减轻脂肪性肝炎, 抑制HSC激活和基质合成, 延缓脂肪肝纤维化的进程, 在NAFLD的发生、发展中具有重要作用. PPARγ有3种亚型, 即PPARγ1、PPARγ2和PPARγ3. PPARγ2特异性表达于脂肪组织中, 并可被高脂饮食所诱导, 也多含于HSC中.

PPARγ对脂肪细胞的增生和分化起着重要作用. PPARγ对脂肪细胞的分化起正向调节作用[80]. PPARγ除了在脂肪细胞分化中起关键作用外, 还在介导脂肪酸氧化及脂质代谢中起重要的作用. PPARγ表达升高诱导成脂性基因转录增多, 从而促进脂肪合成. *PPARγ2*基因C/G多态性与吸烟的协同效应通过增加氧化应激导致NAFLD的发展[81,82]. 研究结果表明, 在L-02肝细胞通过PPARα的抑制SREBP-1c表达上调FFA引起脂质蓄积和氧化应激[83].

NASH一般伴有IR, PPARγ激活物改善NASH的作用, 一方面主要通过脂肪细胞对胰岛素细胞敏感化过程起作用. 另一方面PPARγ可在体内、外抑制HSC的激活和基质合成, 导致肝纤维化的进程减慢. PPARα和PPARγ的双重激活通过一些肝和脂肪组织基因表达的调节对改善NASH有显著疗效[17]. PARP1是一种DNA损伤检测酶, 当这种酶抑制后, 可有效抵制癌症和其他疾病发生. 是一种可以检测并且对于DNA结构损伤进行信息反馈的蛋白. 在高脂肪饮食的鼠PARP1激活, PARP1药理或基因控制足以改变高脂肪包含引起的脂肪变和炎症. PPARα像是PARP1的底物, 介导PPARα的多聚ADP-核糖基抵制他聚集至靶基因启动子和他与Sirt1相互作用[84,85], 这是一个PPARα信号调节的关键, 导致脂肪酸氧化上调的抑制, 而且PARP1在人肝细胞是*PPARα*基因的一个转录抑制物, 且他的激活抑制配位体引起PPARα激活和靶基因表达. NAFLD患者的肝活检显示PARP活性和PPARα多聚ADP-核糖基水平增加. 研究结果提示, 在脂肪肝时PARP1激活, 通过PPARα信号的抑制以防止脂肪酸氧化的最大激活. PARP1的药理抵制可减轻PPARα的抵制, 因此, 对NAFL有治疗潜力[86].

5 MicroRNA与NAFLD

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内生的、长度约为20-24个核苷酸的小RNA, 其在细胞内具有多种重要的调节作用, 每个miRNA可以有多个靶基因, 而几个miRNA也可调节同一个基因. 据推测, miRNA调节着人类三分之一基因. 随着研究的深入, 有关miRNA与NAFLD的报道也逐渐增多, 拓宽了对miRNA的认识, 对NAFLD的发病机制提出了新的见解.

直到目前为止与NAFLD相关的miRNA有miRNA-9、miRNA-124、miRNA-144、miRNA-33a、miRNA-301a-3p、miRNA-34a5p、miRNA-375等, miRNA表达是NAFLD进展的一个鲜明标志. miRNA-301a-3p、miRNA-34a5p表达增加, 并分析指出NAFLD严重性是伴有特殊类型肝miRNA表达, 改变脂质和碳水化合物代谢[87]. miRNA是转录后基因表达的调节者, 与NAFLD进展相关, 循环中miRNA可反映肝组织损害改变, 用于评价NAFLD的严重度[88]. miRNA-124通过TRB3促进肝TG蓄积[89]. miRNA-9与脂肪变之间呈正相关, Onecut2和SIRT1 2个miRNA-9的靶在NAFLD发生上发挥关键作用[90]. miRNA失调涉及各种肝的生化过程包括脂质体内稳定、炎症、凋亡和细胞增殖[88]. 新近许多文献报道miRNA与NAFLD进展有关, 因此, miRNA是评价NAFLD严重度的有力指标. , 为NAFLD的筛查和分期和监测疾病进展有重要价值[91].

miRNA在基因表达的微调上发挥重要作用, 他不仅是一个新的生化标记, 而且是NAFLD处理上的一个治疗工具. miRNA的失调与NAFLD R的不同期有关, 且与疾病的严重性相关[92]. Distefano等[93]也报告循环miRNA测定是在改善NAFLD的诊断和疾病进展的临床监测方法上一个新的发展.

6 肠道细菌与NAFLD

肠道细菌对宿主起着免疫保护、营养物质的消化吸收、黏膜屏障、抗癌等多种作用[94]. 研究证实肠道细菌生态失衡也参与NAFLD的发生发展. 目前多项研究提示肠道菌群的改变可能是引起肥胖、代谢综合征的一个重要的环境因素[95]. 肠细菌生态失衡增加肠的渗透性和增加肝对损伤物质暴露, 增加肝炎症和纤维化, 如同时饮食调控不当, 短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)和乙醇增加, 胆盐耗空, 细菌改变也可引起肠动力障碍, 肠道炎症和肠道免

疫改变可导致肝损伤[96].

研究[97]发现NAFLD患者肠道通透性增高, 小肠细菌过度生长发生率增加. 饮食结构改变和抗菌素干预可调整肠道细菌, 为NAFLD的防治提出了新的挑战[98]. 当肠黏膜通透性增加时, 肠腔内大量细菌释放的内毒素经门静脉系统进入体循环, 形成内毒素血症[99], 后者可促使脂肪储存和IR发生. 另外, 细菌壁外膜上的LPS可通过TRL4作用于脂肪细胞和巨噬细胞, 诱导释放多种炎症细胞因子来诱发IR.

肠道细菌通过合成大量糖苷水解酶, 将植物多糖转变为单糖、SCFA、乙酸、丙酸、丁酸等. SCFA是大肠细菌代谢主要终产物, 主要由厌氧菌发酵难消化碳水化合物而产生. 肠道中的SCFA不仅可以作为营养物质而被吸收还可以影响机体脂类代谢和免疫反应等生物功能. 胰高血糖素样肽-1(glucagons-like peptide-1, GLP-1)是介导SCFA与肝脏脂肪代谢的重要物质, SCFA与存在于肠道内分泌细胞-L细胞膜表面的G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)41和GPCR43结合后, 通过增加细胞内的$CA2^{+}$和cAMP浓度触发并加强L细胞分泌GLP-1与GLP-1受体结合, 达到控制血糖、降低体质量、降低血压、调节血脂、改善内皮细胞功能等多方面的代谢调节作用[100].

肠道细菌可通过胆汁酸的正常代谢间接对NAFLD的发生发展发挥作用. 正常时胆汁酸作为乳化液促进胃肠对脂肪与脂溶性维生素的吸收, 抑制肠道内菌群的过度繁殖和LSP释放, 以及控制肥胖等. 肠道细菌可通过法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联胆汁酸受体(TGR)5调节胆汁酸的代谢, 并且参与有关胆汁酸合成、代谢和重吸收的基因表达. 饮食中的脂肪可改变胆汁酸的成分, 可显著地改变肠道细菌的组成并导致失调[101]. 胆汁酸还具有很强的杀菌作用, 通过与细菌细胞膜上的磷脂结合破坏菌膜, 达到抗细菌黏附并中和内毒素的效果, 抑制小肠细菌过度生长[102].

如上所述, 肠道细菌可通过FXR调节胆汁酸的代谢. FXR和他的下游靶点在调控肝脏脂质新生、HDL/TG输出和血浆TG转化中起到关键作用[103]. 使用TGR激动剂可降低血浆和肝脏TG水平, 从而减轻肝脏脂肪变性[104]. 因此, 通过调节胆汁酸的代谢和FXR/TGR5信号转导, 肠道细菌可直接促进NAFLD的进程[105,106].

益生菌在消化道腔内有黏膜防卫机制作用, 可限制病原菌定植, 把细菌黏连到黏膜表面, 阻止消化道细菌过度生长, 降低肠道菌群失调的发生率, 还可产生抗菌物质. 通过调节肠道菌群影响肠黏膜屏障的不同部分而提高肠道屏障功能, 对预防和延缓NAFLD的进展有重要作用[107]. 益生菌可减轻肝脏氧化应激和炎症损伤[108]. 益生菌治疗后, 不仅降低血清转氨酶水平, 还可改善IR[109]. 新近Sáez-Lara等[110]人的临床试验报告, 益生菌可改善碳水化合物代谢、提高胰岛素敏感性, 改善IR, 降低血浆脂质水平, 使NAFLD和糖尿病获得好转. 目前临床上应用的益生菌种类繁多, 所含菌种不一, 因此, 需要扩大临床对照试验作进一步验证.

7 结论

生活方式、饮食结构、性别和种族、肥胖、IR、遗传与基因多态性、激素和细胞因子、肠道菌群生态失衡等作为NAFLD的发病机制已得到共识, 尽管详细的机制尚未完全明了, 但目前已开始研究NAFLD的基因治疗和靶向治疗. 防治NAFLD不仅是医疗单位的事, 他需要全体民众的参与, 随着发病机制的进一步深入研究, 深信也必将给治疗带来新的曙光.

8 参考文献

1 de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S104-S112 [PMID: 18304679 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.009]

2 European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts* 2016; 9: 65-90 [PMID: 27055256 DOI: 10.1159/000443344]

3 Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 181-190 [PMID: 25739820 DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.020]

4 Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, Srishord M. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* (Baltimore) 2012; 91: 319-327 [PMID: 23117851 DOI: 10.1097/MD.0b013e3182779d49]

5 Schneider AL, Lazo M, Selvin E, Clark JM. Racial differences in nonalcoholic fatty liver disease in the U.S. population. *Obesity* (Silver Spring) 2014; 22: 292-299 [PMID: 23512725 DOI: 10.1002/oby.20426]

6 Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences

in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 274-283 [PMID: 24868321 DOI: 10.4254/wjh.v6.i5.274]
7 Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35: 746-752 [PMID: 11915019 DOI: 10.1053/jhep.2002.32483]
8 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的流行率. 中国医师进修杂志 2006; 29: 1-2
9 池肇春. 非酒精性脂肪性肝病的危险因素. 中国医师进修杂志 2006; 29: 3-4
10 Eslam M, George J. Genetic and epigenetic mechanisms of NASH. *Hepatol Int* 2016; 10: 394-406 [PMID: 26683320 DOI: 10.1007/s12072-015-9689-y]
11 Lee J, Kim Y, Friso S, Choi SW. Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Aspects Med* 2016 Nov 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27889327 DOI: 10.1016/j.mam.2016.11.008]
12 Ye D, Yang K, Zang S, Lin Z, Chau HT, Wang Y, Zhang J, Shi J, Xu A, Lin S, Wang Y. Corrigendum to "Lipocalin-2 mediates non-alcoholic steatohepatitis by promoting neutrophil-macrophage crosstalk via the induction of CXCR2". *J Hepatol* 2017; 66: 669 [PMID: 28063617 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.006]
13 Lee HY, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Jurczak MJ, Kanda S, Popov V, Frederick DW, Zhang D, Guigni B, Bharadwaj KG, Choi CS, Goldberg IJ, Park JH, Petersen KF, Samuel VT, Shulman GI. Apolipoprotein CIII overexpressing mice are predisposed to diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance. *Hepatology* 2011; 54: 1650-1660 [PMID: 21793029 DOI: 10.1002/hep.24571]
14 Karavia EA, Papachristou DJ, Kotsikogianni I, Giopanou I, Kypreos KE. Deficiency in apolipoprotein E has a protective effect on diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *FEBS J* 2011; 278: 3119-3129 [PMID: 21740524 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08238.x]
15 Mintziori G, Poulakos P, Tsametis C, Goulis DG. Hypogonadism and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol* 2016 Nov 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27879963]
16 Koukias N, Buzzetti E, Tsochatzis EA. Intestinal hormones, gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Minerva Endocrinol* 2016 Nov 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27879962]
17 Abd El-Haleim EA, Bahgat AK, Saleh S. Effects of combined PPAR-γ and PPAR-α agonist therapy on fructose induced NASH in rats: Modulation of gene expression. *Eur J Pharmacol* 2016; 773: 59-70 [PMID: 26825546 DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.01.011]
18 Chen H, Zhang L, Li X, Li X, Sun G, Yuan X, Lei L, Liu J, Yin L, Deng Q, Wang J, Liu Z, Yang W, Wang Z, Zhang H, Liu G. Adiponectin activates the AMPK signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 138: 445-454 [PMID: 23994141 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.013]
19 Sparks JD, Dong HH. FoxO1 and hepatic lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 217-226 [PMID: 21037971 DOI: 10.1097/MOL.0b013e32832b3f4c]
20 Lima-Cabello E, García-Mediavilla MV, Miquilena-Colina ME, Vargas-Castrillón J, Lozano-Rodríguez T, Fernández-Bermejo M, Olcoz JL, González-Gallego J, García-Monzón C, Sánchez-Campos S. Enhanced expression of pro-inflammatory mediators and liver X-receptor-regulated lipogenic genes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *Clin Sci* (Lond) 2011; 120: 239-250 [PMID: 20929443 DOI: 10.1042/CS20100387]
21 Ma ZZ, Lu LG. Cholesterol metabolism and non-alcoholic steatohepatitis. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2016; 24: 623-627 [PMID: 27788713]
22 Ioannou GN. The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of NASH. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27: 84-95 [PMID: 26703097 DOI: 10.1016/j.tem.2015.11.008]
23 Sookoian S, Flichman D, Castaño GO, Pirola CJ. Mendelian randomisation suggests no beneficial effect of moderate alcohol consumption on the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1224-1234 [PMID: 27778410 DOI: 10.1111/apt.13828]
24 Wei J, Zhen YZ, Cui J, He FL, Shen T, Hu G, Ren XH, Lin YJ. Rhein lysinate decreases inflammation and adipose infiltration in KK/HlJ diabetic mice with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Pharm Res* 2016; 39: 960-969 [PMID: 27277164 DOI: 10.1007/s12272-016-0770-4]
25 Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 141-150 [PMID: 24798950 DOI: 10.1016/j.diabres.2014.04.006]
26 Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPARα action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 720-733 [PMID: 25450203 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.039]
27 Francque S, Verrijken A, Caron S, Prawitt J, Paumelle R, Derudas B, Lefebvre P, Taskinen MR, Van Hul W, Mertens I, Hubens G, Van Marck E, Michielsen P, Van Gaal L, Staels B. PPARα gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 164-173 [PMID: 25703085 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.019]
28 Kojima H, Sakurai S, Uemura M, Fukui H, Morimoto H, Tamagawa Y. Mitochondrial abnormality and oxidative stress in nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: S61-S66 [PMID: 17331168 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2006.00288.x]
29 Anders LC, Yeo H, Kaelin BR, Lang AL, Bushau AM, Douglas AN, Cave M, Arteel GE, McClain CJ, Beier JI. Role of dietary fatty acids in liver injury caused by vinyl chloride metabolites in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 311: 34-41 [PMID: 27693805 DOI: 10.1016/j.taap.2016.09.026]
30 Henning JR, Graffeo CS, Rehman A, Fallon NC, Zambirinis CP, Ochi A, Barilla R, Jamal M, Deutsch M, Greco S, Ego-Osuala M, Bin-Saeed U, Rao RS, Badar S, Quesada JP, Acehan D, Miller G. Dendritic cells limit fibroinflammatory injury in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2013; 58: 589-602 [PMID: 23322710 DOI: 10.1002/

hep.26267]
31 Zahran WE, Salah El-Dien KA, Kamel PG, El-Sawaby AS. Efficacy of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-10 Analysis in the Follow-up of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression. *Indian J Clin Biochem* 2013; 28: 141-146 [PMID: 24426199 DOI: 10.1007/s12291-012-0236-5]
32 Krautbauer S, Eisinger K, Lupke M, Wanninger J, Ruemmele P, Hader Y, Weiss TS, Buechler C. Manganese superoxide dismutase is reduced in the liver of male but not female humans and rodents with non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Mol Pathol* 2013; 95: 330-335 [PMID: 24161595 DOI: 10.1016/j.yexmp.2013.10.003]
33 Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 670-678 [PMID: 18666225 DOI: 10.1002/hep.22399]
34 Jung TS, Kim SK, Shin HJ, Jeon BT, Hahm JR, Roh GS. α-lipoic acid prevents non-alcoholic fatty liver disease in OLETF rats. *Liver Int* 2012; 32: 1565-1573 [PMID: 22863080 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02857.x]
35 El-Eshmawy M, Abdel Aal I. Relationships between preptin and osteocalcin in obese, overweight, and normal weight adults. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015; 40: 218-222 [PMID: 25675353 DOI: 10.1139/apnm-2014-0338]
36 Ozkan Y, Timurkan ES, Aydin S, Sahin I, Timurkan M, Citil C, Kalayci M, Yilmaz M, Aksoy A, Catak Z. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 236085 [PMID: 24371438 DOI: 10.1155/2013/236085]
37 Celik O, Celik N, Hascalik S, Sahin I, Aydin S, Ozerol E. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. *Fertil Steril* 2011; 95: 314-316 [PMID: 20883990 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.058]
38 Lonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, Carulli L, Ricchi M, Ganazzi D, Adinolfi LE, Ruggiero G, Carulli N, Loria P. Hepatic steatosis and insulin resistance: does etiology make a difference? *J Hepatol* 2006; 44: 190-196 [PMID: 16168516 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.018]
39 Alam S, Mustafa G, Alam M, Ahmad N. Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7: 211-217 [PMID: 27190693 DOI: 10.3349/ymj.2016.57.4.885]
40 Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007; 13: 332-339 [PMID: 17268472 DOI: 10.1038/nm1557]
41 Hong J, Kim S, Kim HS. Hepatoprotective Effects of Soybean Embryo by Enhancing Adiponectin-Mediated AMP-Activated Protein Kinase α Pathway in High-Fat and High-Cholesterol Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Med Food* 2016; 19: 549-559 [PMID: 27266339 DOI: 10.1089/jmf.2015.3604]
42 Tardelli M, Moreno-Viedma V, Zeyda M, Itariu BK, Langer FB, Prager G, Stulnig TM. Adiponectin regulates aquaglyceroporin expression in hepatic stellate cells altering their functional state. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 253-260 [PMID: 27083512 DOI: 10.1111/jgh.13415]
43 Salman A, Hegazy M, AbdElfadl S. Combined Adiponectin Deficiency and Resistance in Obese Patients: Can It Solve Part of the Puzzle in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Open Access Maced J Med Sci* 2015; 3: 298-302 [PMID: 27275239 DOI: 10.3889/oamjms.2015.057]
44 Kamada Y, Matsumoto H, Tamura S, Fukushima J, Kiso S, Fukui K, Igura T, Maeda N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I, Hayashi N. Hypoadiponectinemia accelerates hepatic tumor formation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. *J Hepatol* 2007; 47: 556-564 [PMID: 17459514 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.020]
45 Zhou YJ, Zhang ZS, Nie YQ, Cao J, Cao CY, Li YY. Association of adiponectin gene variation with progression of nonalcoholic fatty liver disease: A 4-year follow-up survey. *J Dig Dis* 2015; 16: 601-609 [PMID: 26334200 DOI: 10.1111/1751-2980.12288]
46 Li HJ, Li CP, Zhang C, Zhong XL, Shi L. Association of Adiponectin gene polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 16676-16681 [PMID: 26629202]
47 Zhang CX, Guo LK, Qin YM, Li GY. Association of polymorphisms of adiponectin gene promoter-11377C/G, glutathione peroxidase-1 gene C594T, and cigarette smoking in nonalcoholic fatty liver disease. *J Chin Med Assoc* 2016; 79: 195-204 [PMID: 26897098 DOI: 10.1016/j.jcma.2015.09.003]
48 Wei Z, Li-Qun Z, Xiao-Ling H, Jian Q, Guo-Yue Y. Association of adiponectin gene polymorphisms and additional gene-gene interaction with nonalcoholic fatty liver disease in the Chinese Han population. *Hepatol Int* 2016; 10: 511-517 [PMID: 26865047 DOI: 10.1007/s12072-015-9687-0]
49 Zhang C, Guo L, Qin Y, Li G. Correlation between Helicobacter pylori infection and polymorphism of adiponectin gene promoter-11391G/A, superoxide dismutase gene in nonalcoholic fatty liver disease. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2016; 41: 359-366 [PMID: 27241145 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.04.004]
50 Li Z, Xu J, Zheng P, Xing L, Shen H, Yang L, Zhang L, Ji G. Hawthorn leaf flavonoids alleviate nonalcoholic fatty liver disease by enhancing the adiponectin/AMPK pathway. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 17295-17307 [PMID: 26770322]
51 Savvidou S, Karatzidou K, Tsakiri K, Gagalis A, Hytiroglou P, Goulis J. Circulating adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus patients with or without non-alcoholic fatty liver disease: Results of a small, open-label, randomized controlled intervention trial in a subgroup receiving short-term exenatide. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 113: 125-134 [PMID: 26803355 DOI: 10.1016/j.diabres.2015.12.003]
52 Amrutkar M, Chursa U, Kern M, Nuñez-Durán E, Ståhlman M, Sütt S, Borén J, Johansson BR, Marschall HU, Blüher M, Mahlapuu M.

STK25 is a critical determinant in nonalcoholic steatohepatitis. *FASEB J* 2016; 30: 3628-3643 [PMID: 27421788 DOI: 10.1096/fj.201600562R]
53 Hossain IA, Akter S, Rahman MK, Ali L. Gender Specific Association of Serum Leptin and Insulinemic Indices with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Prediabetic Subjects. *PLoS One* 2015; 10: e0142165 [PMID: 26569494 DOI: 10.1371/journal.pone.0142165]
54 An BQ, Lu LL, Yuan C, Xin YN, Xuan SY. Leptin Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Atherosclerosis in the Chinese Han Population. *Hepat Mon* 2016; 16: e35055 [PMID: 27257426 DOI: 10.5812/hepatmon.35055]
55 Zhang C, Guo L, Guo X. Interaction of polymorphisms of Leptin receptor gene Gln223Arg, MnSOD9Ala/Val genes and smoking in nonalcoholic fatty liver disease. *Weisheng Yanjiu* 2014; 43: 724-731 [PMID: 25508055]
56 Rodríguez A, Moreno NR, Balaguer I, Méndez-Giménez L, Becerril S, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Portincasa P, Calamita G, Soveral G, Malagón MM, Frühbeck G. Leptin administration restores the altered adipose and hepatic expression of aquaglyceroporins improving the non-alcoholic fatty liver of ob/ob mice. *Sci Rep* 2015; 5: 12067 [PMID: 26159457 DOI: 10.036/srep.12067]
57 Tang X, Li J, Xiang W, Cui Y, Xie B, Wang X, Xu Z, Gan L. Metformin increases hepatic leptin receptor and decreases steatosis in mice. *J Endocrinol* 2016; 230: 227-237 [PMID: 27288055 DOI: 10.1530/JOE-16-0142]
58 Machado MV, Cortez-Pinto H. Leptin in the treatment of lipodystrophy-associated nonalcoholic fatty liver disease: are we there already? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 513-515 [PMID: 23985000 DOI: 10.1586/17474124.2013.814903]
59 Malloy VL, Perrone CE, Mattocks DA, Ables GP, Caliendo NS, Orentreich DS, Orentreich N. Methionine restriction prevents the progression of hepatic steatosis in leptin-deficient obese mice. *Metabolism* 2013; 62: 1651-1661 [PMID: 23928105 DOI: 10.1016/j.metabol.2013.06.012]
60 Sayın O, Tokgöz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 479-484 [PMID: 24468600 DOI: 10.1515/jpem-2013-0296]
61 Jump DB, Botolin D, Wang Y, Xu J, Christian B, Demeure O. Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *J Nutr* 2005; 135: 2503-2506 [PMID: 16251601]
62 Wang H, Kouri G, Wollheim CB. ER stress and SREBP-1 activation are implicated in beta-cell glucolipotoxicity. *J Cell Sci* 2005; 118: 3905-3915 [PMID: 16091421 DOI: 10.1242/jcs.02513]
63 Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109: 1125-1131 [PMID: 11994399 DOI: 10.1172/JCI15593]
64 Brun P, Castagliuolo I, Di Leo V, Buda A, Pinzani M, Palù G, Martines D. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G518-G525 [PMID: 17023554 DOI: 10.1152/ajpgi.00024.2006]
65 Al-Sadi R, Guo S, Dokladny K, Smith MA, Ye D, Kaza A, Watterson DM, Ma TY. Mechanism of interleukin-1β induced-increase in mouse intestinal permeability in vivo. *J Interferon Cytokine Res* 2012; 32: 474-484 [PMID: 22817402 DOI: 10.1089/jir.2012.0031]
66 Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911 [PMID: 11134161 DOI: 10.1210/jcem.85.12.7167]
67 Davies JS, Kotokorpi P, Eccles SR, Barnes SK, Tokarczuk PF, Allen SK, Whitworth HS, Guschina IA, Evans BA, Mode A, Zigman JM, Wells T. Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 914-924 [PMID: 19299444 DOI: 10.1210/me.2008-0432]
68 Cheyuo C, Jacob A, Wang P. Ghrelin-mediated sympathoinhibition and suppression of inflammation in sepsis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: E265-E272 [PMID: 22068604 DOI: 10.1152/ajpendo.00508.2011]
69 Moreno M, Chaves JF, Sancho-Bru P, Ramalho F, Ramalho LN, Mansego ML, Ivorra C, Dominguez M, Conde L, Millán C, Marí M, Colmenero J, Lozano JJ, Jares P, Vidal J, Forns X, Arroyo V, Caballería J, Ginès P, Bataller R. Ghrelin attenuates hepatocellular injury and liver fibrogenesis in rodents and influences fibrosis progression in humans. *Hepatology* 2010; 51: 974-985 [PMID: 20077562 DOI: 10.1002/hep.23421]
70 Seo JA, Kim NH, Park SY, Kim HY, Ryu OH, Lee KW, Lee J, Kim DL, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Kim SG. Serum retinol-binding protein 4 levels are elevated in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2008; 68: 555-560 [PMID: 17941908 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03072.x]
71 Saini L, Brandwein J, Turner R, Larratt L, Hamilton M, Peters A, Wu C, Zhu N, Patterson JM, Bolster L, Mant M, Ritchie B, Liew E, Ghosh S, Sandhu I. The fludarabine, cytarabine, and granulocyte colony-stimulating factor (FLAG) chemotherapy regimen is an alternative to anthracycline-based therapy for the treatment of acute myeloid leukemia for patients with pre-existing cardiac disease. *Eur J Haematol* 2016; 97: 471-478 [PMID: 27028202 DOI: 10.1111/ejh.12757]
72 Yan KK, Palmer CS, Lloyd AR. Relationship of retinol binding protein-4 with liver injury in morbidly obese subjects. *Hepatology* 2009; 50: s789A
73 Malik R, Chang M, Bhaskar K, Nasser I, Curry M, Schuppan D, Byrnes V, Afdhal N. The clinical utility of biomarkers and the nonalcoholic steatohepatitis CRN liver biopsy scoring system in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 564-568 [PMID: 19378390 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05731.x]

74 Miura K, Yang L, van Rooijen N, Brenner DA, Ohnishi H, Seki E. Toll-like receptor 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice. *Hepatology* 2013; 57: 577-589 [PMID: 22987396 DOI: 10.1002/hep.26081]

75 Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, Schnabl B, Aoyama T, Ohnishi H, Olefsky JM, Brenner DA, Seki E. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 323-34.e7 [PMID: 20347818 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.052]

76 Kanuri G, Ladurner R, Skibovskaya J, Spruss A, Königsrainer A, Bischoff SC, Bergheim I. Expression of toll-like receptors 1-5 but not TLR 6-10 is elevated in livers of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 562-568 [PMID: 24351080 DOI: 10.1111/liv.12442]

77 Farhadi A, Gundlapalli S, Shaikh M, Frantzides C, Harrell L, Kwasny MM, Keshavarzian A. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008; 28: 1026-1033 [PMID: 18397235 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01723.x]

78 Ye D, Li FY, Lam KS, Li H, Jia W, Wang Y, Man K, Lo CM, Li X, Xu A. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice. *Gut* 2012; 61: 1058-1067 [PMID: 22253482 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300269]

79 Yamamoto M, Takeda K. Current views of toll-like receptor signaling pathways. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 240365 [PMID: 21197425 DOI: 10.1155/2010/240365]

80 Kim S, Park S, Kim B, Kwon J. Toll-like receptor 7 affects the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2016; 6: 27849 [PMID: 27279075 DOI: 10.1038/srep27849]

81 Cao CY, Li YY, Zhou YJ, Nie YQ, Wan YJ. The C-681G polymorphism of the PPAR-γ gene is associated with susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 253-262 [PMID: 22820754 DOI: 10.1620/tjem.227.253]

82 Yang Z, Wen J, Li Q, Tao X, Ye Z, He M, Zhang W, Huang Y, Chen L, Ling C, Qu S, Hu R. PPARG gene Pro12Ala variant contributes to the development of non-alcoholic fatty liver in middle-aged and older Chinese population. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 348: 255-259 [PMID: 21939732 DOI: 10.1016/j.mce.2011.09.001]

83 Qin S, Yin J, Huang K. Free Fatty Acids Increase Intracellular Lipid Accumulation and Oxidative Stress by Modulating PPARα and SREBP-1c in L-02 Cells. *Lipids* 2016; 51: 797-805 [PMID: 27270405 DOI: 10.1007/s11745-016-4160-y]

84 Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins--emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev* 2006; 20: 2913-2921 [PMID: 17079682 DOI: 10.1101/gad.1467506]

85 Cheng Y, Mai J, Hou T, Ping J. MicroRNA-421 induces hepatic mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease mice by inhibiting sirtuin 3. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 474: 57-63 [PMID: 27107702 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.065]

86 Huang K, Du M, Tan X, Yang L, Li X, Jiang Y, Wang C, Zhang F, Zhu F, Cheng M, Yang Q, Yu L, Wang L, Huang D, Huang K. PARP1-mediated PPARα poly(ADP-ribosyl)ation suppresses fatty acid oxidation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016 Dec 12. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27979751 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.020]

87 Guo Y, Xiong Y, Sheng Q, Zhao S, Wattacheril J, Flynn CR. A micro-RNA expression signature for human NAFLD progression. *J Gastroenterol* 2016; 51: 1022-1030 [PMID: 26874844 DOI: 10.1007/s00535-016-1178-0]

88 He Z, Hu C, Jia W. miRNAs in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med* 2016; 10: 389-396 [PMID: 27680976 DOI: 10.1007/s11684-016-0468-5]

89 Liu X, Zhao J, Liu Q, Xiong X, Zhang Z, Jiao Y, Li X, Liu B, Li Y, Lu Y. MicroRNA-124 promotes hepatic triglyceride accumulation through targeting tribbles homolog 3. *Sci Rep* 2016; 6: 37170 [PMID: 27845424 DOI: 10.1038/srep37170]

90 Ao R, Wang Y, Tong J, Wang BF. Altered microRNA-9 Expression Level is Directly Correlated with Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Targeting Onecut2 and SIRT1. *Med Sci Monit* 2016; 22: 3804-3819 [PMID: 27756894 DOI: 10.12659/MSM.897207]

91 Liu XL, Cao HX, Fan JG. MicroRNAs as biomarkers and regulators of nonalcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis* 2016; 17: 708-715 [PMID: 27628945 DOI: 10.1111/1751-2980.12408]

92 Baffy G. MicroRNAs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med* 2015; 4: 1977-1988 [PMID: 26690233 DOI: 10.3390/jcm4121953]

93 DiStefano JK, Gerhard GS. Circulating microRNAs in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 161-163 [PMID: 26606259 DOI: 10.1586/17474124.2016.1125290]

94 Carter BA, Karpen SJ. Intestinal failure-associated liver disease: management and treatment strategies past, present, and future. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 251-258 [PMID: 17682972 DOI: 10.1055/s-2007-985070]

95 Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5: 782-794 [PMID: 27617201 DOI: 10.1016/j.molmet.2016.06.003]

96 Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 412-425 [PMID: 27273168 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.85]

97 Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-1887 [PMID: 19291785 DOI: 10.1002/hep.22848]

98 Yuan Y, Sun ZM, Zhang Y, Liang FF, He XX. Influence of gut microecology on the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2016; 24: 375-379 [PMID: 27470892]

99 Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients* 2011; 3: 637-682 [PMID:

22254115 DOI: 10.3390/nu3060637]
100 Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 189-196 [PMID: 24789701 DOI: 10.1007/s11154-014-9288-6]
101 Turnbaugh PJ. Microbiology: fat, bile and gut microbes. *Nature* 2012; 487: 47-48 [PMID: 22763552 DOI: 10.1038/487047a]
102 Fouts DE, Torralba M, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. *J Hepatol* 2012; 56: 1283-1292 [PMID: 22326468 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.019]
103 Trauner M, Claudel T, Fickert P, Moustafa T, Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis* 2010; 28: 220-224 [PMID: 20460915 DOI: 10.1159/000282091]
104 Keitel V, Häussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 412-419 [PMID: 22521118 DOI: 10.1016/J.cline.2012.03.008]
105 Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242-249 [PMID: 22972297 DOI: 10.1038/nature11552]
106 Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, Arrese M, Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology* 2017; 65: 350-362 [PMID: 27358174 DOI: 10.1002/hep.28709]
107 Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Cartenì M, Nardone G. Gut--liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 471-476 [PMID: 22546554 DOI: 10.1016/j.numecd.2012.02.007]
108 Esposito E, Iacono A, Bianco G, Autore G, Cuzzocrea S, Vajro P, Canani RB, Calignano A, Raso GM, Meli R. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J Nutr* 2009; 139: 905-911 [PMID: 19321579 DOI: 10.3945/jn.108.101808]
109 Xu RY, Wan YP, Fang QY, Lu W, Cai W. Supplementation with probiotics modifies gut flora and attenuates liver fat accumulation in rat nonalcoholic fatty liver disease model. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 72-77 [PMID: 22247604 DOI: 10.3164/jcbn.11-38]
110 Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E928[PMID: 27304953 DOI: 10.3390/ijms17060928]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 684-690

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.684

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

基础研究 BASIC RESEARCH

miR-944在食管鳞癌中的表达及其对Eca109细胞增殖、侵袭的影响

邓鑫, 罗茂

背景资料

微小RNA(microRNA, miRNA)往往在肿瘤组织表达异常, 同时诸多研究发现异常miRNA对肿瘤细胞的增殖和侵袭能力有重要的调节作用. 多项研究发现, miRNAs在一些肿瘤中异常表达, 提示miRNA可能参与肿瘤的发生发展过程.

邓鑫, 罗茂, 西南医科大学药物研究中心 四川省泸州市 646000

邓鑫, 研究实习员, 主要从事肿瘤分子生物学的研究.

基金项目: 四川省科技厅资助项目, No. 2016RZ0076; 四川省教育厅资助项目, No. 16ZB0208.

作者贡献分布: 邓鑫设计了此课题, 提供了研究所用实验试剂; 研究过程、数据分析及论文写作由邓鑫与罗茂共同完成.

通讯作者: 罗茂, 副研究员, 64600, 四川省泸州市忠山路3段319号, 西南医科大学药物研究中心. luomao20050908@163.com
电话: 0830-3161673

收稿日期: 2016-12-31
修回日期: 2017-01-27
接受日期: 2017-02-13
在线出版日期: 2017-03-18

Expression of miR-944 in esophageal squamous cell carcinoma and its role in cell proliferation and invasion in human esophageal carcinoma cell line Eca109

Xin Deng, Mao Luo

Xin Deng, Mao Luo, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: the Sichuan Science and Technology Program, No. 2016RZ0076; and Sichuan Provincial Department of Education Project, No. 16ZB0208.

Correspondence to: Mao Luo, Associate Researcher, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, 319 Zhongshan Road Sanduan, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. luomao20050908@163.com

Received: 2016-12-31
Revised: 2017-01-27
Accepted: 2017-02-13
Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To detect the expression of miRNA-944 in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and to explore its role in cell proliferation and migration in human esophageal cancer cell line Eca109.

METHODS

ESCC and matched tumor adjacent noncancerous tissue samples were obtained from 36 patients who underwent surgical treatment and were pathologically diagnosed with ESCC. Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression levels of miRNA-944, and the relationship between miRNA-944 and clinical and pathological parameters were then analyzed. Eca109 cells were transfected with miR-944 mimic, inhibitor and negative control using LipofectamineTM2000, and then the expression level of miR-944 was detected by qRT-PCR. Cell proliferation and invasion were assessed by MTT assay and transwell assay, respectively.

RESULTS

The expression level of miR-944 in ESCC tissues was significantly higher than that in tumor adjacent non-cancerous tissues ($P < 0.01$).The up-regulation of miR-944 expression in ESCC was correlated with advanced TNM stage ($P < 0.01$) and lymph node metastasis ($P < 0.01$). Compared to control cells, transfection

同行评议者

耿明, 主任医师, 济南军区总医院病理科; 江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科; 李欣, 教授, 承德医学院基础医学院

of miR-944 mimic and inhibitor up- and down-regulated miR-944 expression in Eca109 cells, respectively ($P < 0.01$). Furthermore, transfection of miR-944 mimic enhanced cell proliferation and invasion, while transfection of miR-944 inhibitor inhibited cell proliferation and invasion ($P < 0.01$).

CONCLUSION

The expression of miR-944 is up-regulated in ESCC and associated with TNM stage and lymph node metastasis, indicating that miR-944 may facilitate ESCC occurrence possibly by promoting the proliferation and invasion of ESCC cells.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer cells; miR-944; Proliferation; Invasion

Deng X, Luo M. Expression of miR-944 in esophageal squamous cell carcinoma and its role in cell proliferation and invasion in human esophageal carcinoma cell line Eca109. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 684-690 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/684.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.684

摘要

目的

探讨miR-944在食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织中的表达与临床意义及其对食管癌细胞Eca109增殖和迁移能力的影响.

方法

收集36例经病理确诊的ESCC患者手术切除癌及癌旁组织, 采用实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测癌组织和癌旁组织中miR-944表达, 并分析miR-944在不同临床病理资料之间的差异. 脂质体法转染miR-944 mimics、inhibitors、无关对照序列(negative control, NC)到Eca109细胞, qRT-PCR检测各组miR-944表达水平, MTT法检测转染后24、48、72、96 h增殖能力, Transwell侵袭实验检测细胞侵袭能力.

结果

miR-944在ESCC组织表达水平显著高于癌旁组织($P<0.01$). 同时, miR-944在癌症组织中的表达水平随患者TNM分期的升高而升高($P<0.01$), 而淋巴结转移阳性组miR-944表达水平显著高于阴性组($P<0.01$). 与NC组相比, miR-944 mimics和inhibitors转染组miR-944表达水平显著升高和细胞增殖能力明显均增强, 而inhibitors组均受到抑制($P<0.01$).

结论

miR-944在ESCC组织表达上调, 并与ESCC TNM分期和淋巴结转移相关, 其可能通过促进癌细胞的增殖和侵袭能力参与ESCC的发生与发展.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管鳞癌; miR-944; 增殖; 侵袭

核心提要: miR-944是新近发现与肿瘤发展密切相关的微小RNA, 在肺癌、宫颈癌、乳腺癌均检测到高表达. 通过对食管鳞癌组织中miR-944表达的检测及其与不同临床资料关系的分析, 推测miR-944在食管癌进程中发挥促癌基因作用, 可能成为抗食管癌的重要靶点.

邓鑫, 罗茂. miR-944在食管鳞癌中的表达及其对Eca109细胞增殖、侵袭的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 684-690 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/684.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.684

研发前沿

miR-944在食管癌中表达下调, 但miR-944在食管癌中的具体作用仍然不明确.

0 引言

食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是我国高发的消化系恶性肿瘤, 严重威胁人类健康[1,2]. 而肿瘤细胞的侵袭和转移是食管癌术后患者致死的主要原因[3,4]. 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性的、19-25个碱基长度的小分子非编码RNA, 他可以通过与靶mRNA的3'-UTR区互补导致其降解或抑制蛋白翻译, 从而在人体生命活动中具有广泛的调控作用[5-7]. 近年研究表明, 部分miRNA广泛参与ESCC的疾病进程, 发挥促进/抑制肿瘤发生的作用. 如He等[8]研究表明miR-143-3p可通过靶向RNA结合蛋白QKI-5在ESCC中发挥抑癌作用; Zhang等[9]研究表明miR-644a在ESCC组织中表达降低, 促进ESCC细胞的侵袭性和干细胞样特性. MiR-944是新近发现与肿瘤相关的miRNA, 首次在人宫颈癌细胞中发现, 位于肿瘤*p63*基因的内含子, 并定位于人染色体3q28[10]. 目前国内外对其功能的研究还比较少, 至今未见miR-944在ESCC

相关报道 新近研究发现miR-944与部分肿瘤密切相关, 如肺癌、宫颈癌、乳腺癌均呈现高表达. 不仅在肿瘤组织中表达异常, 而且还显示其参与某些肿瘤的生物学行为, 具体调控肿瘤基因表达.

的表达情况、患者临床病理特征相关性、肿瘤细胞生物学功能影响的研究报道. 有研究证实miR-944表达上调与肺癌[11]、宫颈癌[12]、乳腺癌[13]发生发展有密切关系. 本研究通过检测ESCC患者癌组织中的miR-944表达, 分析其在不同临床资料之间的表达差异; 同时利用合成的miR-944 mimic和inhibitor转染食管癌Eca109细胞, 探讨和分析miR-944对食管癌细胞增殖和侵袭能力的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2016-06/2016-10西南医科大学附属第一医院心胸外科36例经病理确诊的ESCC患者, 所有病例均经病理确诊为单一鳞状细胞癌, 患者术前未经放疗、化疗, 无其他肿瘤史. 取手术切除的新鲜食管癌组织及相应癌旁组织(距癌组织>5 cm, 经病理证实无肿瘤细胞), 立即用液氮速冻后置于-80 ℃冰箱保存备用. 其中男性20例, 女性16例; 年龄为46-73岁, 平均年龄为59.25岁±7.43岁; 高中分化27例, 低分化9例; 淋巴结转移阳性21例, 淋巴结转移阴性15例; 肿瘤位于胸上段6例, 胸中段20例, 下段10例; TNM分期Ⅰ期5例, Ⅱ期18例, Ⅲ期7例, Ⅳ期6例. 肿瘤分化程度和分期参照国际抗癌联盟第7版食管癌TNM分期标准. 本研究经西南医科大学附院第一医院伦理委员会批准, 全部调查和取样均征得受试者同意并签署知情同意书.

人食管癌细胞株Eca109由西南医科大学附属第一医院医学实验中心保存; RPMI 1640培养基、胎牛血清购自Gibco BRL公司; LipofectamineTM2000、TRIzol购自Invitrogen公司; MTT购自Sigma公司; Matrigel购自BD公司; Transwell板购自Corning公司; Mir-X™ miRNA first-strand synthesis和SYBR® RT-qPCR试剂盒购自Clontech公司; miR-944 mimics(5'-AAAUUAUUGUACAUCGGAUGAG-3'), miR-944 inhibitors(5'-CUCAUCCGAUGUACAAUAAUUU-3'), miRNA NC对照(5'-AAGAUGUCAAUUCGAGUAAUUG-5'), 由上海生工生物有限公司合成.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 液氮罐中取出Eca109细胞, 37 ℃水浴锅复苏, 使用10%FBS RPMI 1640培养基(1×10^5 U/L青霉素、100 mg/L链霉素)培养, 置于5%CO_2、37 ℃饱和湿度培养箱中常规培养.

1.2.2 miR-944转染: 转染前24 h, 取对数生长期Eca109(1×10^5)铺于6孔板中, 待生长至60%-70%汇合时, 更换无血清培养基后同步进行miR-944 mimics(50 nmol/L)、miR-944 inhibitors(100 nmol/L)及其对应无关对照序列(negative control, NC)的转染. 按照lipofectamine2000转染试剂说明书进行, 转染12 h后更换新鲜培养基, 24 h收集细胞提取总RNA.

1.2.3 RT-qPCR检测食管癌组织和Eca109细胞中miR-944表达: 称取食管癌和癌旁各100 mg, 加入1 mL TRIzol充分裂解; 胰酶消化离心收集各组细胞, 每组加入1 mL TRIzol, 反复吹打裂解. 按TRIzol试剂盒步骤提取组织和各实验组的细胞总RNA, 并分别应用Mir-X™ miRNA first-strand synthesis and SYBR® RT-qPCR试剂盒和PrimeScript™ RT reagent kit with gDNA eraser (Perfect Real Time)试剂盒制备cDNA模板. 以U6为内参检测miR-944的达水平. miR-944上游引物为: 5'-GCGGCGGAAATTATTGTACATC-3', 下游引物为: 5'-ATCCAGTGCAGGGTCCGAGG-3'; U6上游引物为: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 下游引物为: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'(引物序列由上海生工合成). 应用SYBR Premix Ex Taq Ⅱ (TaKaRa)进行qPCR检测. 扩展条件为95 ℃预变性10 min; 95 ℃变性10 s, 50-60 ℃复性20 s, 72 ℃延伸30 s, 共进行40个循环, 72 ℃延伸3 min后, 60 ℃到95 ℃绘制融解曲线. 应用$2^{-\triangle\triangle CT}$±SE法计算miR-944的表达量, 设置6个复孔.

1.2.4 MTT检测细胞增殖: 取对数生长期Eca109细胞, 按3×10^3个细胞/孔接种于96孔, 接种12 h后, 根据实验分组用Lipofectamine 2000脂质体转染试剂按说明书步骤进行转染. 转染后24、48、72、96 h, 每孔加入20 μL MTT, 37 ℃孵育4 h后弃上清, 加入150 μL DMSO, 轻微振荡10 min, 490 nm波长下检测各孔吸光度(A)值, 每组设6个复孔, 实验重复3次.

1.2.5 Transwell实验: 实验步骤按照Corning公司Transwell(24孔板)小室说明书进行, Transwell小室加入细胞悬液(200 μL培养液/孔, 1×10^5细胞). 下室加入500 μL含FBS的培养基,

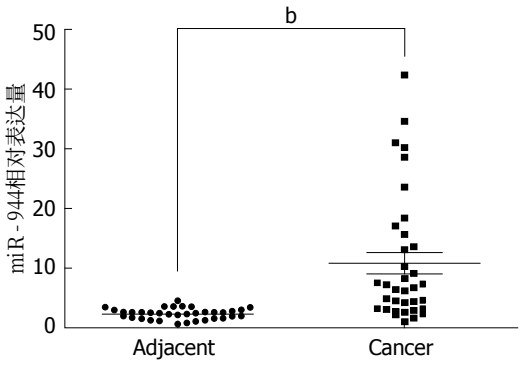


图 1 miR-944在ESCC和癌旁组织的表达. $^{b}P<0.01$ *vs* Adjacent. ESCC: 食管鳞癌.

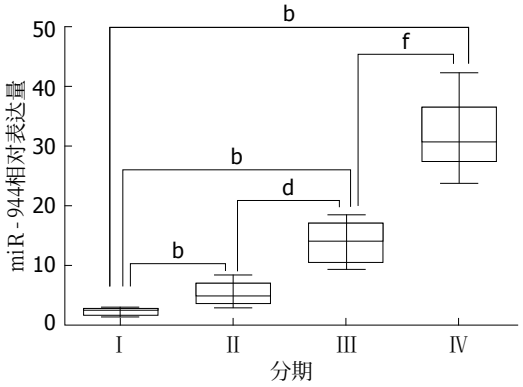


图 2 miR-944在不同TNM分期中的表达差异. $^{b}P<0.01$ *vs* Ⅰ期; $^{d}P<0.01$ *vs* Ⅱ期; $^{f}P<0.01$ *vs* Ⅲ期.

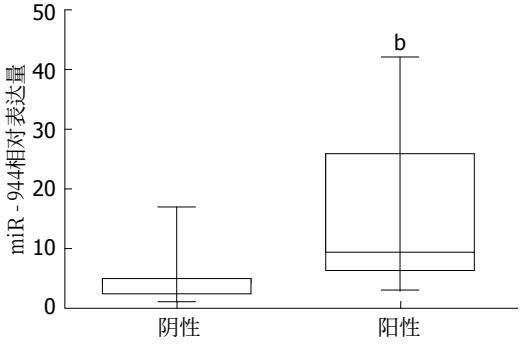


图 3 miR-944在淋巴结转移阴性、阳性组织中的表达差异. $^{b}P<0.01$ *vs* 阴性组.

常规培养48 h, 结晶紫染色, 显微镜观察和拍照, 随机选5个视野, 计数取平均侵袭细胞数.

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件对数据进行分析. 以$P<0.05$表示差异有统计学意义. 用独立样本的t检验分析比较miR-944在食管癌和癌旁组织中的表达差异; miR-944表达水平与食管癌临床病理参数间的关系用非参数检验-两独立样本的秩和检验进行分析, 多组间比较采用Kruskal-Wallis test分析.

2 结果

2.1 miR-944在ESCC组织中的表达 miR-944在36例ESCC组织中的相对表达量显著高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.001$).

2.2 ESCC组织中miR-944表达差异与临床病理资料比较 分析ESCC组织中miR-944与临床病理资料关系, 发现miR-944表达与TNM分期和淋巴结转移发生与否相关, 如图1和图2显示: miR-944表达随TNM分期升高($P<0.01$); 而图3显示: 淋巴结转移阳性组miR-944表达明显高于淋巴结转移阴性组($P<0.01$). miR-944表达和年龄、性别、肿瘤位置、组织分化程度无关(表1).

2.3 miR-944转染效率检测 应用miR-944 mimics, inhibitors和NC直接转染Eca109 24 h后收集细胞并提取总RNA. 经逆转录制备各组cDNA模板后qPCR实验检测表明, 与NC组比较, 转染miR-944 mimics和inhibitors能够分别显著促进和抑制miR-944的表达(miR-944 mimics组 or inhibitors组 *vs* NC, $P<0.05$; miR-944 mimics组 or inhibitors组 *vs* NC组, $P<0.01$), 该步骤转染细胞可进行下一步实验(图4).

2.4 细胞增殖检测 MTT法分析细胞增殖能力变化, 以Eca109细胞在不同时间点的光密度值绘制细胞生长曲线, 结果显示, miR-944 mimics组相比NC组显著升高($P<0.01$), miR-944 inhibitors组相比NC组显著降低($P<0.01$, 图5).

2.5 Tanswell侵袭检测 Tanswell实验检测细胞侵袭能力改变, 用Matrigel胶模仿基底膜检测肿瘤细胞侵袭能力, 结果显示miR-944 mimics组视野平均侵袭细胞个数显著高于NC组(156.2±13.6 *vs* 81.50±11.31), miR-944 inhibitors组视野平均侵袭细胞个数显著低于NC组(51.8±12.5 *vs* 81.50±11.31), 差异有显著性($P<0.05$, 图6).

3 讨论

miRNAs异常表达是ESCC等肿瘤的重要特征, 目前已有诸多研究报道揭示ESCC中的miRNAs异常表达[14-16]. 如Takeshita等[17]研究发现ESCC患者血清中miR-1246、miR-3202、miR-23a、miR-718、miR-3610、miR-4271高表达, 而miR-144、miR-106b、miR-486-5p、miR-93、miR-451低表达; Fu等[18]利用miRNA

创新盘点
本文首次检测到miR-944在食管癌组织高表达, 并与肿瘤分期和转移发生相关. 利用合成的miR-944mimic和inhibitor转染食管癌Eca109细胞, 发现miR-944可调控食管癌Eca109细胞增殖和侵袭能力.

应用要点

MiR-944的显著升高与肿瘤分期和淋巴转移相关, 可为临床诊断提供切实的数据支撑. 未来通过更大规模的样本收集和病理数据分析研究, 可进一步明确其在临床实际运用价值.

表 1 miR-944在ESCC患者不同临床病理资料之间的差异

临床病理资料	*n*	miR-944相对表达量	*P*值
性别			0.858
男	20	11.841±11.637	
女	16	9.482±9.241	
年龄(岁)			0.601
≤60	18	12.239±12.123	
>60	18	9.609±9.206	
肿瘤位置			0.995
上段	6	11.385±12.400	
中段	20	12.405±12.326	
下段	10	7.683±4.661	
组织分化程度			1.000
高中分化	27	11.372±11.658	
低分化	9	9.577±7.464	
TNM分期			<0.001
Ⅰ期	5	2.115±0.670	
Ⅱ期	18	5.189±1.809[b]	
Ⅲ期	7	14.033±3.414	
Ⅳ期	6	31.840±6.346	
淋巴结转移			<0.001
有	21	15.175±11.944	
无	15	4.971±4.114	

ESCC: 食管鳞癌.

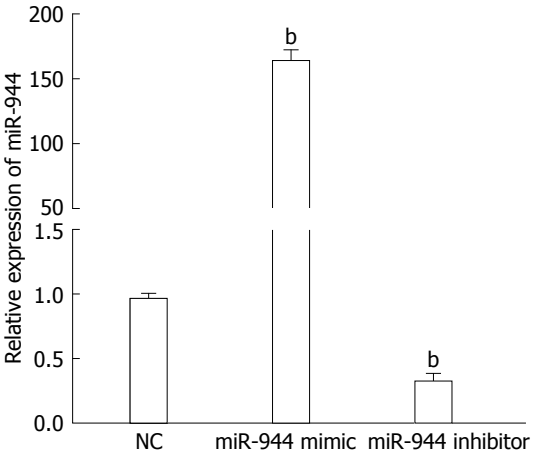


图 4 各转染组miR-944相对表达水平. [b]*P*<0.01 *vs* NC组.

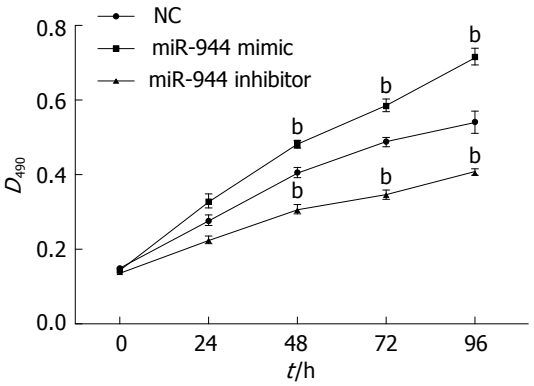


图 5 MTT法检测各组细胞增殖率. [b]*P*<0.01 *vs* NC组.

芯片技术分析34例中国淮安地区ESCC患者癌组织发现miR-1、miR-29c、miR-100、miR-133a、miR-133b、miR-143、miR-145、miR-195低表达, 而miR-7、miR-21、miR-223、miR-1246高表达, 并结合生物信息学分析发现miR-29c、miR-100、miR-133a、miR-133b可能与ESCC侵袭转移相关, miR-7和miR-21可能与ESCC分化相关. 新近研究发现其与多种肿瘤密切相关, 如肺癌[11]、乳腺癌[13]、宫颈癌[12], 并显示其与某些肿瘤的组织学分期和化疗耐药性发生相关. 但尚无相关研究揭示miR-944在ESCC中的表达及其对癌细胞的增殖和侵袭能力的影响.

本研究通过实时荧光定量PCR技术分析了36例ESCC组织及对应癌旁正常组织中miR-944表达情况, 发现癌组织中miR-944表达显著高于癌旁正常组织, 提示miR-944可能参与了ESCC的发生发展过程. 同时, 在其他肿瘤中也有发现miR-944的表达升高. 如Powrózek等[11]研究显示早期肺癌患者联合检测血浆miR-944和miR-3662表达升高水平具有潜在的诊断价值; Xie等[12]研究显示宫颈癌组织和宫颈癌细胞系中miR-944表达显著升高. 这些研究表明miR-944主要在肿瘤疾病进程中发挥促癌作用, 并可能参与ESCC的病理生理过程.

大量研究揭示miRNA表达水平与ESCC患者临床病理资料密切相关[19,20]. 如Chen等[21]分析107例ESCC患者临床资料发现ESCC组织中miR-92a表达升高水平与TNM分期和淋巴结转移发生与否正相关, 并且miR-92a表达上调患者预后往往较差; 而Wu等[22]通过miRNA基因芯片技术发现miR-143和miR-145表达水平在ESCC组织中显著降低, 其表达水平与肿瘤浸润程度相关. 本研究通过进一步分析ESCC患者不同临床病理资料组之间miR-944表达差异, 发现miR-944表达水平与TNM分期和淋巴结转移相关. MiR-944表达水平随ESCC患者TNM分期增加呈逐渐上升趋势, 同时淋巴结转移阳性患者癌组织中的表达高于转移阴性患者. 而在非小细胞癌中Ma等[23]同样发现miR-944表达显著上调, 并与肿瘤分期相关. 以上研究结果提示miR-944可能参与调控ESCC

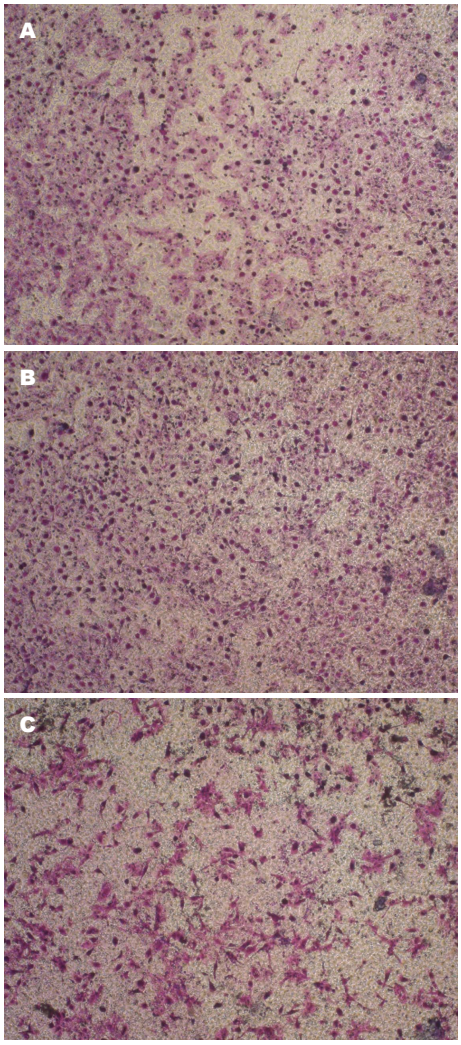


图 6 miR-944 mimic和inhibitor对食管癌细胞Eca109侵袭能力的影响. A: NC组; B: Mimic转染组; C: Inhibitor转染组.

肿瘤细胞的增殖和侵袭转移过程. 此外, 本研究结果显示miR-944表达情况与患者的年龄、性别、肿瘤位置、组织分化程度均无关.

细胞的增殖能力与肿瘤发生密切相关, 而肿瘤的侵袭能力对肿瘤浸润扩散、远处转移又起关键作用[24-27]. 研究[18,28]发现多种miRNAs在肿瘤环境下表达异常, 参与调控肿瘤细胞的增殖和侵袭能力等. 如Xie等[12]研究显示miR-944在宫颈癌中高表达, 可抑制靶基因*HECW2*和*S100PBP*表达, 促进宫颈癌细胞增殖和迁移. 相反, 在一些肿瘤中也有报道miR-944的抑癌作用. 如Flores-Pérez等[29]最新研究发现乳腺癌中miR-944低表达, 可上调靶标基因*SIAH1*和*PTP4A1*表达, 促进乳腺癌细胞MDA-MB-231的迁移和侵袭; Liu等[30]最近报道miR-944在非小细胞肺癌中低表达, 并通过调控靶基因*EPHA7*发挥促进癌细胞增殖的作用. 本研究体外实验证明上调/下调Eca109细胞中miR-944表达可分别促进和抑制细胞的增殖与侵袭能力, 表明miR-944可通过调控癌细胞增殖与侵袭从而参与ESCC的发生发展. 因此, 深入研究miR-944在ESCC中的分子机制, 有助于明确miR-944参与肿瘤疾病进程的机制.

本研究发现miR-944在食管癌组织中表达升高, 其表达水平与淋巴结转移、TNM分期等因素相关, 可能用于预测ESCC恶性程度及淋巴转移发生. MiR-944发挥促癌作用可能是通过调控下游靶基因表达从而促进Eca109细胞的增殖和侵袭能力, 但其具体机制需进一步的实验探究和证明.

同行评价

本文在国内研究中首次探讨了miR-944在食管癌中的表达及其对食管癌细胞增殖和侵袭的影响, 创新性较强, 实验设计基本合理. 此外, 手稿的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国临床和基础研究的水平.

4 参考文献

1 赫捷, 邵康. 中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及担任中华未来对策. 中国癌症杂志 2011; 21: 501-504
2 陈洁君, 周余春, 刘红建, 陈甜甜, 袁子宇, 蒋跃明, 陈兴栋, 吕明. 江苏省泰兴市2003-2010年食管癌发病趋势分析. 复旦学报(医学版) 2014; 41: 22-26
3 李浩淼, 李印, 刘先本, 孙海波, 王总飞, 郑燕. 313例胸段食管鳞癌患者的淋巴结转移特点. 中华肿瘤杂志 2015; 37: 841-844
4 Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 112-120 [PMID: 24834141 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i5.112]
5 Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, Bartel DP, Linsley PS, Johnson JM. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature* 2005; 433: 769-773 [PMID: 15685193 DOI: 10.1038/nature03315]
6 Burroughs AM, Ando Y, de Hoon MJ, Tomaru Y, Nishibu T, Ukekawa R, Funakoshi T, Kurokawa T, Suzuki H, Hayashizaki Y, Daub CO. A comprehensive survey of 3' animal miRNA modification events and a possible role for 3' adenylation in modulating miRNA targeting effectiveness. *Genome Res* 2010; 20: 1398-1410 [PMID: 20719920 DOI: 10.1101/gr.106054.110]
7 Kreth S, Limbeck E, Hinske LC, Schütz SV, Thon N, Hoefig K, Egensperger R, Kreth FW. In human glioblastomas transcript elongation by alternative polyadenylation and miRNA targeting is a potent mechanism of MGMT silencing. *Acta Neuropathol* 2013; 125: 671-681 [PMID: 23340988 DOI: 10.1007/s00401-013-1081-1]
8 He Z, Yi J, Liu X, Chen J, Han S, Jin L, Chen L, Song H. MiR-143-3p functions as a tumor suppressor by regulating cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition by targeting QKI-5 in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2016; 15: 51 [PMID: 27358073 DOI: 10.1186/s12943-016-0533-3]
9 Zhang JX, Chen ZH, Xu Y, Chen JW, Weng HW,

Yun M, Zheng ZS, Chen C, Wu BL, Li EM, Fu JH, Ye S, Xie D. Downregulation of MicroRNA-644a Promotes Esophageal Squamous Cell Carcinoma Aggressiveness and Stem Cell-like Phenotype via Dysregulation of PITX2. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 298-310 [PMID: 27407092 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0414]

10 Lui WO, Pourmand N, Patterson BK, Fire A. Patterns of known and novel small RNAs in human cervical cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 6031-6043 [PMID: 17616659 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0561]

11 Powrózek T, Krawczyk P, Kowalski DM, Winiarczyk K, Olszyna-Serementa M, Milanowski J. Plasma circulating microRNA-944 and microRNA-3662 as potential histologic type-specific early lung cancer biomarkers. *Transl Res* 2015; 166: 315-323 [PMID: 26079400 DOI: 10.1016/j.trsl.2015.05.009]

12 Xie H, Lee L, Scicluna P, Kavak E, Larsson C, Sandberg R, Lui WO. Novel functions and targets of miR-944 in human cervical cancer cells. *Int J Cancer* 2015; 136: E230-E241 [PMID: 25156441 DOI: 10.1002/ijc.29160]

13 He H, Tian W, Chen H, Jiang K. MiR-944 functions as a novel oncogene and regulates the chemoresistance in breast cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 1599-1607 [PMID: 26298722 DOI: 10.1007/s13277-015-3844-x]

14 曹秀峰, 李苏卿. 微小RNA在食管癌诊断预后及治疗中的作用. 中华肿瘤杂志 2011; 33: 161-164

15 贺小停, 曹秀峰. miRNA与食管癌. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2133-2137

16 Harada K, Baba Y, Ishimoto T, Shigaki H, Kosumi K, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. The role of microRNA in esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol* 2016; 51: 520-530 [PMID: 26794004 DOI: 10.1007/s00535-016-1161-9]

17 Takeshita N, Hoshino I, Mori M, Akutsu Y, Hanari N, Yoneyama Y, Ikeda N, Isozaki Y, Maruyama T, Akanuma N, Komatsu A, Jitsukawa M, Matsubara H. Serum microRNA expression profile: miR-1246 as a novel diagnostic and prognostic biomarker for oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013; 108: 644-652 [PMID: 23361059 DOI: 10.1038/bjc.2013.8]

18 Fu HL, Wu DP, Wang XF, Wang JG, Jiao F, Song LL, Xie H, Wen XY, Shan HS, Du YX, Zhao YP. Altered miRNA expression is associated with differentiation, invasion, and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) in patients from Huaian, China. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67: 657-668 [PMID: 23516093 DOI: 10.1007/s12013-013-9554-3]

19 Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Takeshita H, Miyamae M, Ohashi T, Okajima W, Imamura T, Kiuchi J, Arita T, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Plasma microRNA profiles: identification of miR-23a as a novel biomarker for chemoresistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 62034-62048 [PMID: 27566562 DOI: 10.18632/oncotarget.11500]

20 Hemmatzadeh M, Mohammadi H, Karimi M, Musavishenas MH, Baradaran B. Differential role of microRNAs in the pathogenesis and treatment of Esophageal cancer. *Biomed Pharmacother* 2016; 82: 509-519 [PMID: 27470391 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.05.009]

21 Chen ZL, Zhao XH, Wang JW, Li BZ, Wang Z, Sun J, Tan FW, Ding DP, Xu XH, Zhou F, Tan XG, Hang J, Shi SS, Feng XL, He J. microRNA-92a promotes lymph node metastasis of human esophageal squamous cell carcinoma via E-cadherin. *J Biol Chem* 2011; 286: 10725-10734 [PMID: 21148309 DOI: 10.1074/jbc.M110.165654]

22 Wu BL, Xu LY, Du ZP, Liao LD, Zhang HF, Huang Q, Fang GQ, Li EM. MiRNA profile in esophageal squamous cell carcinoma: downregulation of miR-143 and miR-145. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 79-88 [PMID: 21218087 DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.79]

23 Ma J, Mannoor K, Gao L, Tan A, Guarnera MA, Zhan M, Shetty A, Stass SA, Xing L, Jiang F. Characterization of microRNA transcriptome in lung cancer by next-generation deep sequencing. *Mol Oncol* 2014; 8: 1208-1219 [PMID: 24785186 DOI: 10.1016/j.molonc.2014.03.019]

24 Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19: 1423-1437 [PMID: 24202395 DOI: 10.1038/nm.3394]

25 Rocha C, Papon L, Cacheux W, Marques Sousa P, Lascano V, Tort O, Giordano T, Vacher S, Lemmers B, Mariani P, Meseure D, Medema JP, Bièche I, Hahne M, Janke C. Tubulin glycylases are required for primary cilia, control of cell proliferation and tumor development in colon. *EMBO J* 2014; 33: 2247-2260 [PMID: 25180231 DOI: 10.15252/embj.201488466]

26 梁旭阳, 李祎, 马艳芹, 张志梅, 贺艳琳. HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3495-3501

27 贾国战, 翟玉龙, 周帅, 张波, 吴涛, 何显力, 乔庆. CD98对肝癌细胞侵袭和转移的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4788-4793

28 任美萍, 罗茂. 消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4048-4057

29 Flores-Pérez A, Marchat LA, Rodríguez-Cuevas S, Bautista VP, Fuentes-Mera L, Romero-Zamora D, Maciel-Dominguez A, de la Cruz OH, Fonseca-Sánchez M, Ruíz-García E, la Vega HA, López-Camarillo C. Suppression of cell migration is promoted by miR-944 through targeting of SIAH1 and PTP4A1 in breast cancer cells. *BMC Cancer* 2016; 16: 379 [PMID: 27377268 DOI: 10.1186/s12885-016-2470-3]

30 Liu M, Zhou K, Cao Y. MicroRNA-944 Affects Cell Growth by Targeting EPHA7 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii: E1493 [PMID: 27681722 DOI: 10.3390/ijms17101493]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 691-701

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.691

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

基础研究 BASIC RESEARCH

*KDM5C*基因shRNA重组慢病毒载体的构建及其对肝癌HepG2细胞的增殖和迁移的影响

胡敏敏, 詹浩炼, 刘丽璇, 项梦琦, 蒲泽锦, 李国平, 吴灵飞

胡敏敏, 詹浩炼, 刘丽璇, 项梦琦, 蒲泽锦, 李国平, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科 广东省汕头市 515041

胡敏敏, 硕士, 主要从事消化系肿瘤治疗的研究.

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目, No. 2014A030313470; 教育部广东省高水平大学重点学科建设“感染性疾病研究与防治”项目, No. 粤财教[2015]286号.

作者贡献分布: 课题设计由吴灵飞完成; 胡敏敏与詹浩炼负责研究过程与数据分析; 刘丽璇、项梦琦及李国平负责提供试剂; 蒲泽锦与李国平提供技术指导; 本论文写作由胡敏敏与詹浩炼共同完成.

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科. 1808435253@qq.com

收稿日期: 2017-01-24
修回日期: 2017-02-16
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-03-18

Construction of a recombinant lentiviral vector expressing shRNA targeting *KDM5C* gene and its effect on proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma HepG2 cells

Min-Min Hu, Hao-Lian Zhan, Li-Xuan Liu, Meng-Qi Xiang, Ze-Jin Pu, Guo-Ping Li, Ling-Fei Wu

Min-Min Hu, Hao-Lian Zhan, Li-Xuan Liu, Meng-Qi Xiang, Ze-Jin Pu, Guo-Ping Li, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Guangdong Natural Science Foundation in China, No. 2014A030313470; and the Ministry of Education-Guangdong Government Top-tier University Development Scheme for Research and Control of Infectious Diseases, No. [2015]286.

Correspondence to: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, 69 Dongxia North Road, Jinping District , Shantou 515041, Guangdong Province, China. 1808435253@qq.com

Received: 2017-01-24
Revised: 2017-02-16
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To screen specific short hairpin RNA (shRNA) targeting the *KDM5C* gene, generate a recombinant lentiviral vector carrying *KDM5C* specific shRNA (Lv-shKDM5C), and investigate its effect on the proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma HepG2 cells and lncRNA *GAS5* expression.

METHODS

Three pairs of shRNA fragments against the *KDM5C* (shKDM5C) gene and one negative control shRNA (shNC) were designed and synthesized, and a recombinant lentiviral vector was constructed using subcloning techniques. Subsequently the recombinant lentiviruses were packaged into 293T cells by co-transfection with four plasmids. The titer of virus was detected according to the expression of enhanced green fluoreseen protein (GFP). The packaged lentiviruses were transfected into HepG2 cells, and the mRNA and protein

背景资料
原发性肝癌具有发病率高、易侵袭转移及预后差的特点, 多种机制参与其中, 其中启动子甲基化调控抑癌基因受到关注. 本研究检测HepG2细胞中*KDM5C*的表达并应用RNA干扰技术观察沉默*KDM5C*基因后对HepG2细胞增殖、迁移及长链非编码RNA *GAS5*的影响, 为肝癌分子靶向治疗打下基础.

同行评议者
范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 张明鑫, 主治医师, 第四军医大学唐都医院消化内科

■研发前沿

*RACK7/KDM5C*复合物可协同作用通过控制活化启动子或增强子处H3K4me1与H3K4me3的动态平衡, 扮演活化启动子或增强子“刹车”的角色, 以抑制其过度激活, 而丧失这种监管机制可能促成肿瘤发生. 本文通过干扰人*KDM5C*基因探讨对肝癌HepG2细胞生物表型及长链非编码RNA *GAS5*表达的影响, 显示长链非编码RNA *GAS5*受到*KDM5C*的调控.

expression of *KDM5C* was detected by qRT-PCR and Western blot, respectively. The optimal recombinant lentiviral vector for *KDM5C* silencing was screened. The proliferation and invasion of HepG2 cells were detected by MTT and wound healing assay, respectively.

RESULTS

Three recombinant lentiviruses were constructed successfully. The titers of Lv-shKDM5C-1, Lv-shKDM5C-2 and Lv-shKDM5C-3 were 4.95×10^8 TU/mL, 3.46×10^8 TU/mL and 3.08×10^8 TU/mL, respectively. HepG2 cells had higher *KDM5C* expression than normal hepatic cells (L02 cells; $P < 0.05$). Compared to non-infected and negative control cells, the mRNA and protein expression levels of *KDM5C* were significantly inhibited in HepG2 cells transfected with Lv-shKDM5C, with Lv-shKDM5C-3 having the highest interference efficiency. The cell proliferation was significantly decreased at 48 h and 72 h ($P < 0.05$ for both) and the wound closure rate was significantly decreased at 48 h after Lv-shKDM5C-3 transfection, compared to the Lv-shNC group ($P < 0.05$). Moreover, Lv-shKDM5C-3 transfection significantly increased the mRNA level of lncRNA *GAS5* ($P < 0.05$).

CONCLUSION

A recombinant lentiviral vector expressing shRNA targeting the human *KDM5C* gene has been successfully constructed, and it can effectively inhibit the proliferation and invasion of HepG2 cells. Inhibition of *KDM5C* expression increases the expression of lncRNA *GAS5* in HepG2 cells.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: HepG2 cells; Lv-shKDM5C; LncRNA GAS5; Cell proliferation; Cell invasion

Hu MM, Zhan HL, Liu LX, Xiang MQ, Pu ZJ, Li GP, Wu LF. Construction of a recombinant lentiviral vector expressing shRNA targeting *KDM5C* gene and its effect on proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma HepG2 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 691-701 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/691.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.691

摘要

目的

制备干扰*KDM5C*基因重组慢病毒载体, 观察干扰人*KDM5C*基因后对肝癌HepG2细胞增殖、迁移及长链非编码RNA *GAS5*表达的影响.

方法

设计3对针对*KDM5C*基因短发夹型RNA干扰序列(short hairpin RNA, shRNA)和1对阴性对照序列, 退火后连接到pLKD载体上, 经转化PCR阳性克隆筛选及测序鉴定. 使用四质粒包装系统共转染293FT细胞包装重组慢病毒, 慢病毒包装后用孔稀释法进行滴度测定. 将慢病毒感染HepG2细胞, qRT-PCR和Western blotting检测HepG2细胞*KDM5C*的mRNA和蛋白表达. MTT法及细胞划痕实验检测转染Lv-shKDM5C后细胞增殖及迁移能力, 同时观察lncRNA *GAS5* mRNA的表达水平变化.

结果

PCR扩增和测序结果证明, 成功构建Lv-shKDM5C慢病毒载体. 经包装产生的3组慢病毒载体滴度: Lv-shKDM5C-1是4.95×10^8 TU/mL, Lv-shKDM5C-2是3.46×10^8 TU/mL, Lv-shKDM5C-3是3.08×10^8 TU/mL. 与正常肝细胞相比, 肝癌HepG2细胞*KDM5C*表达明显增加. 与未转染组及阴性对照组相比, 3组Lv-shKDM5C病毒感染HepG2细胞后*KDM5C*的mRNA及蛋白表达量均显著下降($P<0.05$); 其中Lv-shKDM5C-3组下降最为明显($P<0.05$), 因此选取Lv-shKDM5C-3进行后续实验. MTT结果显示Lv-shKDM5C-3转染肝癌HepG2细胞后48 h和72 h细胞生长增殖均受到抑制($P<0.05$). 细胞划痕实验结果显示Lv-shKDM5C-3中细胞迁移率明显低于阴性对照组($P<0.05$). qRT-PCR结果表明干扰*KDM5C*后lncRNA *GAS5* mRNA表达显著升高($P<0.05$).

结论

本研究成功构建了特异性沉默人*KDM5C*基因的shRNA慢病毒载体. 将其转染肝癌HepG2后可有效抑制细胞增殖和迁移. 我们首次发现干扰*KDM5C*还可增加长链非编码RNA *GAS5*的表达.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: HepG2细胞; Lv-shKDM5C; GAS5; 细胞增殖; 细胞迁移

核心提要: 检测表明肝癌HepG2细胞组蛋白去

甲基化酶KDM5C表达增加; 采用短发夹型RNA干扰序列的方法成功构建有效干扰KDM5C重组慢病毒载体; 将慢病毒转染肝癌后可抑制细胞增殖、迁移并上调lncRNA GAS5的表达, KDM5C或许可以成为肝癌基因治疗的新靶点.

胡敏敏, 詹浩炼, 刘丽璇, 项梦琦, 蒲泽锦, 李国平, 吴灵飞. *KDM5C*基因shRNA重组慢病毒载体的构建及其对肝癌HepG2细胞的增殖和迁移的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 691-701 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/691.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.691

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球最常见的恶性肿瘤之一, 我国肝癌发病及死亡数约占全球的50%以上且病死率在恶性肿瘤中排第3位, 其中男性多于女性[1,2]. HCC具有进展快、易侵袭转移、复发率高和预后差的特点[3], 因此其早期诊断和有效的治疗尤为重要. HCC的发生发展是复杂的过程, 常涉及到癌基因激活、抑癌基因失活等多信号通路和基因调控[4,5], 而这些基因的调控常与表观遗传学有关. 组蛋白甲基化是表观遗传的重要类型之一. 最近研究[6,7]表明, 组蛋白甲基化异常可导致基因错误表达引起发育异常、代谢紊乱甚至肿瘤发生. *KDM5C*是一种组蛋白去甲基化酶, 可催化H3K4me3/me2去甲基化而转换为H3K4me2/me1[8]. *KDM5C*通过降低H3K4三甲基化水平使基因转录处于非活化状态[9]. *KDM5C*在前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤组织中高表达并参与抑癌基因表达的调控[10-13]. 然而*KDM5C*在肝癌细胞中的作用目前仍不清楚. *GAS5*是一种抑癌基因, 研究表明*GAS5*在多种恶性肿瘤中如胃癌、肺癌、乳腺癌、宫颈癌等表达下调, 与肿瘤发展、转移及预后密切相关[14-17]. *KDM5C*是否影响肝癌细胞lncRNA *GAS5*的表达尚无文献报道. 本研究检测HepG2细胞中*KDM5C*的表达并应用RNA干扰技术, 观察沉默*KDM5C*基因后对HepG2细胞增殖、迁移及lncRNA *GAS5*的影响, 为肝癌分子靶向治疗打下基础.

1 材料和方法

1.1 材料 人正常肝细胞L02为本实验室保存; 肝癌HepG2细胞及293FT购自中科院上海细胞研究所;胎牛血清及DMEM购自GIBCO公司; 胰酶、TRIzol及脂质体Lipofectamine 2000购自美国Invitrogen公司; 慢病毒载体系统: pLKD、pLP1、pLP2、pLP/VSVG等质粒及Obio病毒包装转染试剂由上海和元生物公司提供; DNA内切酶(*Age* Ⅰ和*Eco*RⅠ)、DNA连接酶、DNAmaker、M-MLV逆转录酶和dNTP购自Takara公司; 基因组抽提试剂盒购自上海捷瑞公司; BCA Protein Assay Kit及ECL-PLUS/Kit购自美国Amersham公司; *KDM5C*一抗, GAPDH一抗及MTT试剂盒均购自美国Abcam公司; Goat Anti-mouse IgG二抗(美国Santa-Cruz公司); 逆转录试剂盒(日本TakaRa公司); 荧光定量PCR试剂盒(日本TakaRa公司); Prestained Protein Ladder(美国Thermo Scientific™公司).

1.2 方法

1.2.1 *KDM5C* shRNA慢病毒载体的构建: 根据GenBank中*KDM5C*的基因序列(NM_004187003823), 利用Invitrogen公司在线设计软件(Block-IT RNAi Designer), 按照RNA干扰设计原则, 设计3对针对*KDM5C*的短发夹型RNA干扰序列(short hairpin RNA, shRNA)和一条阴性对照序列(表1)送上海和元生物公司进行引物合成. 将单链的引物退火成双链oligo序列, 连接入经*Age* Ⅰ和*Eco*RⅠ内切酶对表达载体进行双酶切得到线性化的RNA干扰载体, 替换掉原来的ccdB毒性基因. 转化感受态细胞DH5α, 将已转化的感受态细胞接种到LB琼脂平板, 挑取平板上长出的转化子重悬于10 μL LB培养液中, 取1 μL做模板进行菌落PCR鉴定, 筛选的阳性克隆进行测序验证. 测序验证正确的克隆, 进行高纯度质粒抽提.

1.2.2 慢病毒包装和滴度检测: 测序通过的质粒与pLP1、pLP2和pLP/VSVG质粒经病毒包装转染试剂共转染进293FT细胞进行慢病毒包装, 培养48、72 h后收集细胞培养上清, 用离心超滤装置收集、浓缩病毒, 随后采用10%胎牛血清的DMEM培养液稀释慢病毒原液, 感染293FT细胞, 根据病毒表达绿色荧光蛋白(green fluorescence protein, GFP)产生绿色荧光和孔稀释法测定病毒滴度.

1.2.3 细胞培养: 正常人肝细胞L02和肝癌HepG2细胞于含10%胎牛血清的DMEM培养基, 37 ℃、95%湿度和50 mL/L CO_2常规培养,

相关报道
前期研究表明*KDM5C*在前列腺癌、乳腺癌、胃癌等肿瘤组织高表达; 可通过H3K4me3去甲基化作用抑制抑癌基因启动子复合物形成并参与增强子活性的调控, 从而抑制肿瘤细胞增殖、迁移; *KDM5C*对肝癌细胞是否也存在这种作用尚不清楚, 因此本研究进行了探索.

创新盘点

本研究通过短发夹型RNA干扰序列(short hairpin RNA, shRNA)的方法成功构建*KDM5C*基因重组慢病毒载体, 通过干扰*KDM5C*对其在肝癌增殖迁移方面进行了初步探索, 作者首次观察到抑制*KDM5C*后细胞生长及迁移出现抑制而且lncRNA *GAS5*表达量上升, 表明*KDM5C*不仅与HepG2细胞恶性生长有关而且参与了lncRNA *GAS5*表达的调控. 本研究对于寻找肝癌治疗的新靶点有一定的价值.

表 1 shKDM5C和shNC引物序列

名称	正反义链(5'→3')
shKDM5C-1-F	CCGGGCCAACCTTGTGCAGTGTACTCAAG AGATACACTGCACAAGGTTGGCTTTTTTG
shKDM5C-1-R	AATTCAAAAAAGCCAACCTTGTGCAGTGT ATCTCTTGAGTACACTGCACAAGGTTGGC
shKDM5C-2-F	CCGGCCACAGCAATGCCCAGTTTCTCAAG AGAAAACTGGGCATTGCTGTGGTTTTTTG
shKDM5C-2-R	AATTCAAAAAACCACAGCAATGCCCAGTT TTCTCTTGAGAAACTGGGCATTGCTGTGG
shKDM5C-3-F	CCGGGCTGACACCTGAACTATTTCTCAAG AGAAAATAGTTCAGGTGTCAGCTTTTTTG
shKDM5C-3-R	AATTCAAAAAAGCTGACACCTGAACTATT TTCTCTTGAGAAATAGTTCAGGTGTCAGC
shNC-F	CCGGTTCTCCGAACGTGTCACGTTTCAAG AGAACGTGACACGTTCGGAGAATTTTTTG
shNC-R	AATTCAAAAAATTCTCCGAACGTGTCACG TTCTCTTGAAACGTGACACGTTCGGAGAA

0.05%胰蛋白酶、0.02%EDTA消化细胞, 每2-3 d传代1次, 取对数生长期的细胞用于实验.

1.2.4 重组慢病毒感染HepG2细胞: 将HepG2细胞接种到6孔板, 每个孔内接种5×10^4-8×10^4个目的细胞, 铺板时细胞的融合率为30%左右, 每孔加入1.5 mL含10%胎牛血清DMEM培养基; 进行病毒感染时细胞的融合度约为30%-50%左右, 根据预实验总结出此慢病毒转染HepG2的MOI值(MOI = 10)和ploybrene (5 μg/mL)用量加入HepG2细胞中, 混匀后放于二氧化碳培养箱(37 ℃、50 mL/L CO_2)孵育过夜; 在12 h后将含有慢病毒的培养液更换成正常培养液; 实验设置未转染对照组(Control), 空干扰病毒转染组(Lv-shNC), 转染干扰*KDM5C*病毒1组(Lv-shKDM5C-1), 转染干扰*KDM5C*病毒2组(Lv-shKDM5C-2), 转染干扰*KDM5C*病毒3组(Lv-shKDM5C-3). 感染48 h后, 在荧光显微镜下观察HepG2细胞GFP表达情况, 随机选取上中下5个低倍视野, 计数转染细胞占细胞总数的百分比来评价转染效率.

1.2.5 qRT-PCR检测*KDM5C*、*GAS5* mRNA表达: Lv-shKDM5C感染72 h后收集细胞, 采用TRIzol法提取细胞总RNA, 逆转录合成cDNA, 再以cDNA为模板进行Real-time PCR检测. 目的基因*KDM5C*上游引物序列为5'-CGGCAGTACCTGCGGTATC-3'; 下游引物序列为5'-TCAGTTCTTCAAGGCTGCG-3'; *GAS5*上游引物序列为5'-TATGGAGAGTC-GGCTTGA-3’;下游引物序列5'-CTTGCTTG-TTGTGGTCATTA-3'; 内参*GAPDH*上游引物序列为5'- GTCAACGGATTTGGTC-TGTATT-3';下游引物序列为5'-AGTCTTCTG-GGTGGCAGTGAT-3'. 设定程序为两步法Real-Time定量. 预变性95 ℃, 30 s, 之后每一步变性95 ℃, 5 s, 退火延伸60 ℃, 34 s, 共进行40个循环. 每次在延伸阶段读取吸光值. PCR结束后, 在95 ℃变性1 min. 然后冷却至55 ℃, 使DNA双链充分结合. 从55 ℃开始到95 ℃, 每一步增加0.5 ℃, 保持4 s, 同时读取吸光值. 制作熔解曲线. PCR结束后, 在95 ℃变性1 min. 然后冷却至55 ℃, 使DNA双链充分结合. 从55 ℃开始到95 ℃, 每一步增加0.5 ℃, 保持4 s, 同时读取吸光值. 实验重复3次. 经SDS2.0软件分析循环阈值(Ct)值. 以*GAPDH*作为内参, 采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法进行目的基因mRNA相对表达水平分析, 其中△△Ct = △Ct实验组-△Ct对照组, △Ct = Ct靶基因-Ct内参基因.

1.2.6 Western blotting检测蛋白表达: 细胞培养72 h后, 弃去细胞培养液, PBS洗涤1-2次; 弃去PBS, 加入适量预冷的NP-40细胞裂解液, 细胞刮刮下细胞, 将样品转移入Ep管中, 冰上裂解细胞10-15 min; 4 ℃, 14000 *g*, 离心5 min; 取上清, 用BCA法测蛋白浓度, 样品-80 ℃保存备用. 以60 μg/孔上样, 在10%SDS-PAGE凝胶

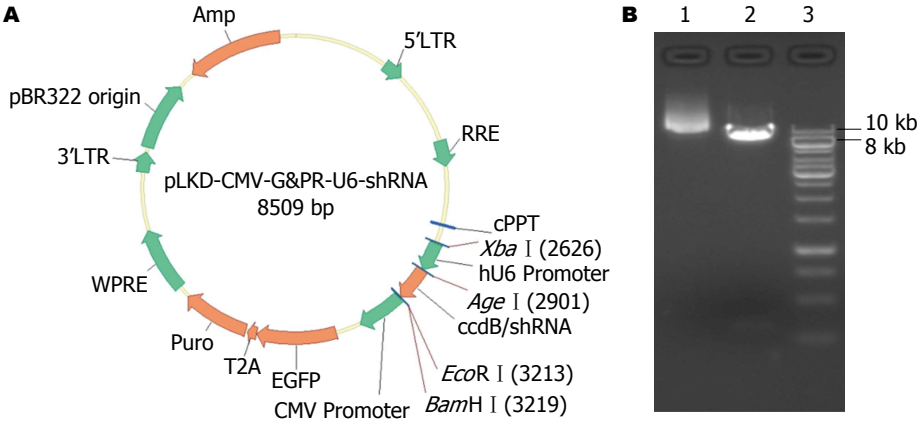


图 1　慢病毒表达载体和表达载体的线性化. A: 带有GFP荧光和puromycin抗性基因标记的*KDM5C*干扰慢病毒载体; B: 电泳图. 1: 未酶切的干扰载体; 2: 经*Age* Ⅰ和*Eco*R Ⅰ双酶切的干扰载体; 3: DNA ladder Marker. GFP: 绿色荧光蛋白.

应用要点
本文探讨抑制*KDM5C*后对肝癌细胞表型及lncRNA *GAS5*表达的影响, 为肝癌临床治疗提供新思路.

进行电泳分离30 mA 2 h后, 转移至硝酸纤维素PVDF膜(4 ℃, 300 mA恒流条件下电转120 min)上, 然后用含5%脱脂奶粉的TBST中室温封闭1 h, 加入1∶1000稀释的鼠抗人*KDM5C*抗体, 4 ℃孵育过夜, 经TBST洗涤10 min×3次后, 加入1∶3000稀释的过氧化物酶标记山羊抗鼠IgG的二抗, 室温下孵育PVDF膜2 h, TBST洗膜3次, 每次10 min, 采用Amersham公司ECL+plus™ Western blotting system试剂盒进行显色, 天能4200全自动化学发光成像分析系统曝光. 使用该软件进行灰度分析, 以*GAPDH*为内参照, 目的蛋白量 = 目的蛋白条带灰度值/*GAPDH*条带灰度值, 实验重复3次.

1.2.7 MTT法检测细胞增殖: 收集感染后24 h的细胞, 将细胞重悬, 以每孔5×10^3个接种于96孔板, 每孔200 μL, 并设置5个复孔. 继续培养细胞0、24、48及72 h, 采用MTT法检测细胞生长活性(以490 nm波长处的吸光度值表示), 待测孔加入20 μL MTT, 4 h后弃去旧培养基, 每孔加入150 μL DMSO后水平摇床上轻摇10 min使结晶充分溶解, 在酶标仪上于490 nm波长处测定吸光度值, 以MTT比色值为纵坐标, 时间为横坐标绘制出各组细胞的生长曲线.

1.2.8 细胞划痕实验检测细胞迁移: 将2×10^6细胞/孔均匀接种于6孔板中, 置于培养箱孵育至细胞贴壁并形成均匀单层后, 进行划痕; PBS轻洗细胞3次, 去除游离细胞, 加入无血清培养基培养, 倒置显微镜下拍照; 继续培养24、48 h后, 再次拍照; 每次拍照均利用Image J软件测量划痕宽度. 每组实验重复3次, 计算划痕修复率. 划痕修复率 = (0 h的划痕宽度-48 h的划痕宽度)/0 h的划痕宽度×100%.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计学处理, 成正态分布的计量资料以mean±SD表示, 组间比较用单因素方差分析, 每组实验至少重复3次, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 表达载体的线性化, 菌落PCR鉴定及测序结果 用*Age* Ⅰ和*Eco*R Ⅰ内切酶对表达载体(图1A)进行双酶切得到312 bp的*ccdB*基因和8.2 kb的载体片段, 经酶切后的质粒在8 kb左右的位置出现明显条带, 表明表达载体线性化已达标(图1B). 3组重组干扰载体转化感受态细胞DH5α后, 各挑取8个菌落进行PCR鉴定, 阳性克隆得到332 bp的片段, 阴性对照(水和空载体质粒作为阴性对照)得到586 bp的片段(图2), 将3组阳性克隆进行测序鉴定, 结果显示序列正确(图2).

2.2 包装好的慢病毒滴度测定 Lv-shKDM5C和Lv-shNC分别与包装质粒共转染293FT细胞, 细胞的生长状态良好, 提示成功包装病毒. 收集病毒, 用稀释法测定滴度: Lv-shKDM5C-1的滴度是4.95×10^8 TU/mL, Lv-shKDM5C-2的滴度是3.46×10^8 TU/mL, Lv-shKDM5C-3的滴度是3.08×10^8 TU/mL, Lv-shNC的滴度是1.36×10^9 TU/mL.

2.3 重组慢病毒感染HepG2细胞效率 感染48 h后荧光显微镜观察各组细胞报告基因GFP的表达情况. 随机选取上中下左右5个视野中的细胞计算转染效率, 绿色荧光率均达到90%以上, 各转染组之间转染效率无明显差异(P>0.05, 图3).

2.4 肝癌细胞中*KDM5C*的表达 将正常肝细胞L02组作为对照, qRT-PCR检测L02和HepG2两

同行评价
本文从RNA干扰的角度研究抑制*KDM5C*基因对肝癌细胞生长及长链非编码RNA *GAS5*表达的影响, 显示肝癌细胞组蛋白去甲基化酶*KDM5C*表达增加, 而干扰*KDM5C*不仅可抑制细胞生长而且可上调lncRNA *GAS5*表达, 为研究组蛋白甲基化参与抑癌非编码RNA调控机制提供新思路, 在一定程度上反映肿瘤研究的先进水平, 具有一定创新性. 整篇文章目的明确, 方法合理, 实验图片精良, 讨论详尽, 内容描述准确.

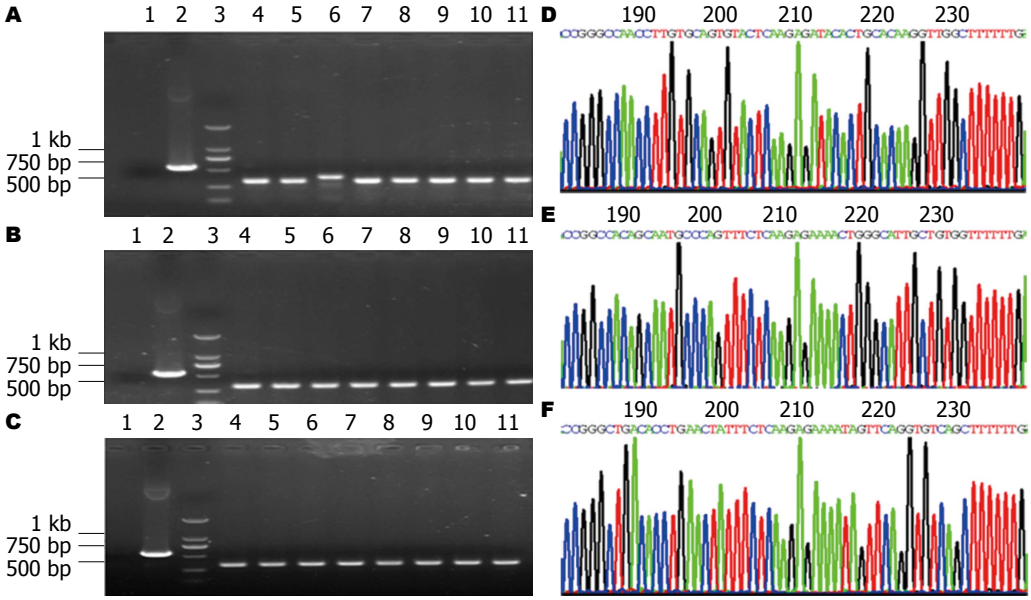


图 2　菌落PCR鉴定图和重组载体测序图. A, B, C分别为shKDM5C-1、shKDM5C-2及shKDM5C-3菌落PCR鉴定图; 1: 阴性对照(水); 2: 阴性对照(空载体质粒); 3: DNA Marker; 4-11为挑取的8个转化子. D, E, F: 分别为shKDM5C-1、shKDM5C-2及shKDM5C-3重组载体部分测序结果.

组细胞mRNA表达水平, 结果显示: HepG2组*KDM5C*基因的相对表达量为L02组的3.62倍(图4A). Western blotting检测两组中KDM5C蛋白表达水平, 结果显示: HepG2组KDM5C蛋白相对表达量为L02组的3.49倍(图4B,C). 本实验结果表明肝癌细胞KDM5C表达均高于正常肝细胞(均P<0.05, 图4).

2.5 Lv-shKDM5C转染对HepG2细胞*KDM5C*表达的影响　未转染病毒的肝癌HepG2细胞作为阴性对照(Control), 空干扰病毒转染组(Lv-shNC)作为对照, qRT-PCR检测各组细胞mRNA表达水平, 结果显示: Lv-shKDM5C-1、Lv-shKDM5C-2、Lv-shKDM5C-3 3组中*KDM5C*的mRNA相对表达量分别为对照组(Lv-shNC)的28%、33%及19%(图5A); Western blotting检测各组细胞KDM5C的蛋白表达水平, 结果显示: Lv-shKDM5C-1、Lv-shKDM5C-2、Lv-shKDM5C-3 3组中*KDM5C*蛋白的相对表达量分别为对照组的24%、26%及10%(图5B, C), 表明3组病毒载体均对HepG2细胞KDM5C的表达有明显干扰效果(均P<0.05), 其中Lv-shKDM5C-3干扰效果最为显著.

2.6 Lv-shKDM5C-3转染对HepG2细胞生长的影响　采用MTT法检测各组细胞0、24、48和72 h的生长活性, Lv-shNC组48、72 h HepG2细胞的A_{490}值分别为: 0.66±0.07、0.87±0.06; 而Lv-shKDM5C-3组A_{490}值分别为: 0.48±0.02、0.70±0.03. 与对照组相比均有显著性差异(P<0.05, 图6). 表明干扰*KDM5C*可明显抑制HepG2细胞的增殖.

2.7 Lv-shKDM5C-3转染对HepG2细胞迁移能力的影响　细胞划痕实验结果显示: Lv-shNC组HepG2细胞48 h划痕修复率为60.80%±8.70%, Lv-shKDM5C-3组为16.30%±3.90%, 两组差异有统计学意义(P<0.05, 图7), 表明干扰*KDM5C*可明显抑制HepG2细胞的迁移能力.

2.8 Lv-shKDM5C-3转染对HepG2细胞*KDM5C*、*GAS5* mRNA水平的影响　检测两组细胞*KDM5C*、*GAS5*的mRNA表达水平, 结果显示: Lv-shKDM5C-3组中*KDM5C* mRNA相对表达量为对照组的19%, 而*GAS5*的mRNA相对表达量为对照组的1.88倍(P<0.05, 图8). 此结果提示干扰*KDM5C*后显著上调*GAS5* mRNA表达.

3 讨论

KDM5家族包含*KDM5A*、*KDM5B*、*KDM5C*及*KDM5D* 4种成员, 这些蛋白可以促进转录因子的活化, 因此影响激素反应、干细胞修复、细胞的增殖和分化[18-21]. 有研究[22]表明, *KDM5C*在肝癌组织和Huh7、MHCC97L肝癌细胞系中高表达并通过下调抑癌基因*BMP7*表达促进细胞侵袭、转移和上皮间叶组织转化, 扮演癌基因的角色. 然而, *KDM5C*在肝癌

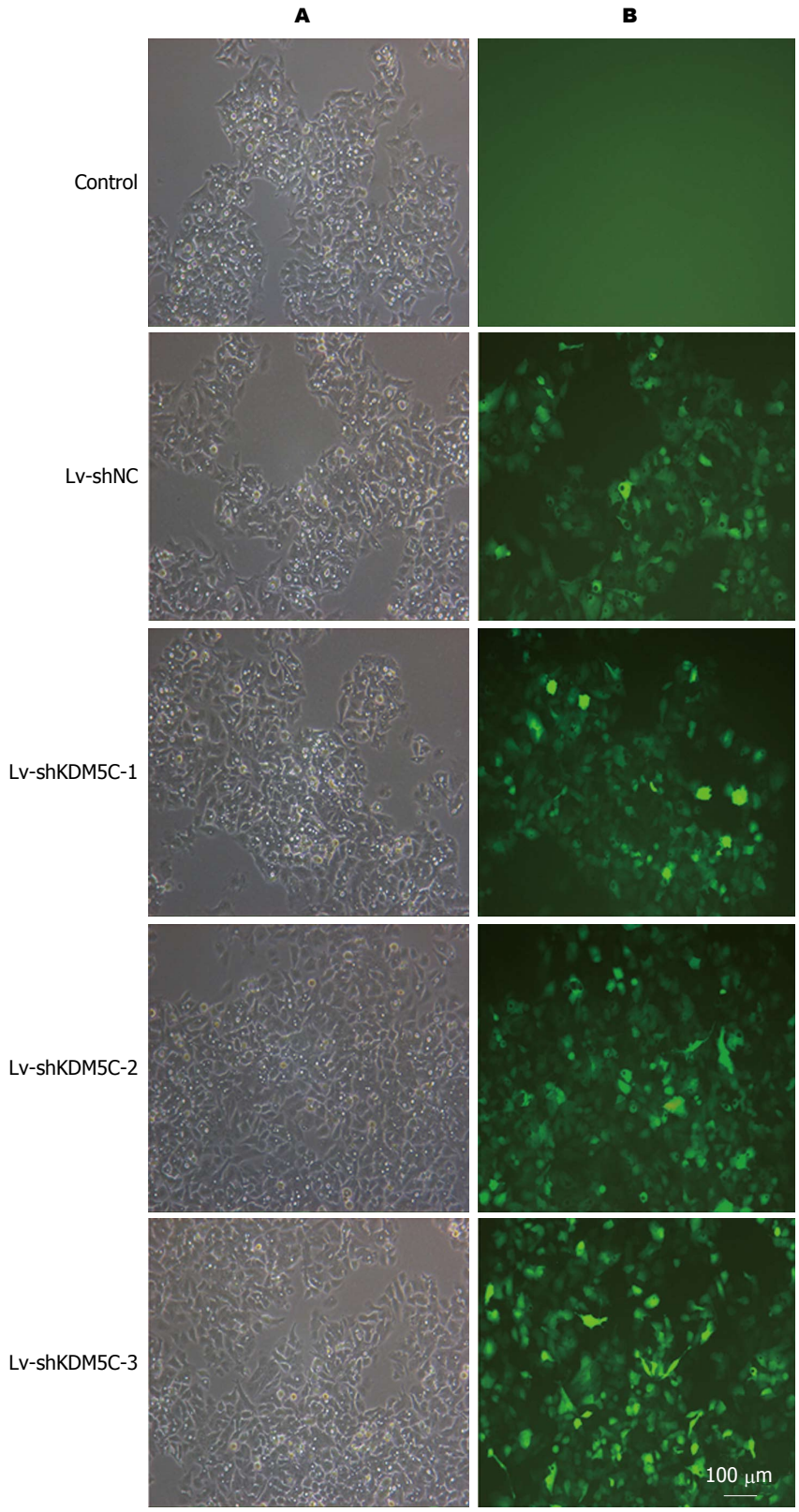


图 3　慢病毒干扰载体感染HepG2细胞(48 h). A: 正常显微镜下观察; B: 荧光显微镜下观察.

HepG2细胞中是否亦异常表达并参与癌症的发生、发展尚不清楚. 本研究采用qRT-PCR和Western blotting技术检测HepG2细胞和正常肝L02细胞*KDM5C*的表达量, 结果显示*KDM5C*在肝癌HepG2细胞中的表达量明显高于正常肝细胞(图4).

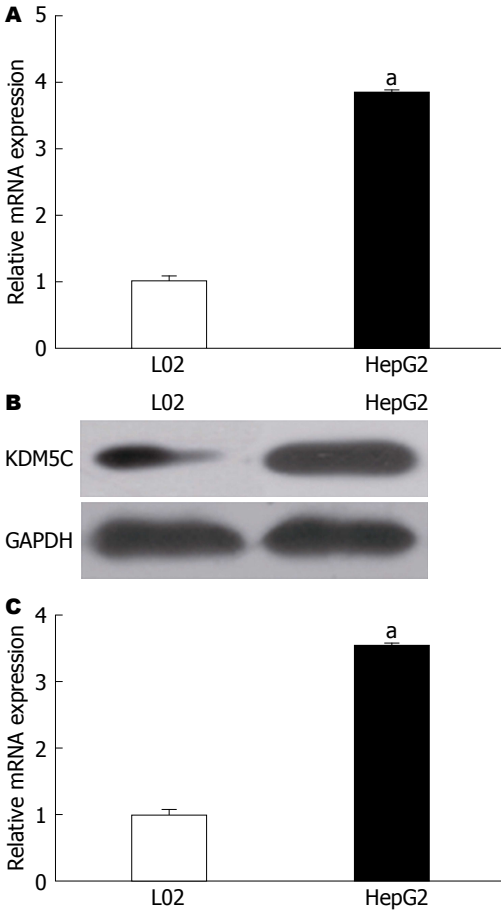


图 4　qRT-PCR和Western blotting检测细胞*KDM5C*表达水平. A: 正常肝细胞L02组和HepG2组细胞*KDM5C*的mRNA相对表达量; B: L02组和HepG2组细胞KDM5C蛋白电泳条带; C: L02组和HepG2组细胞KDM5C的蛋白相对表达量. $^{a}P<0.05$ *vs* L02组.

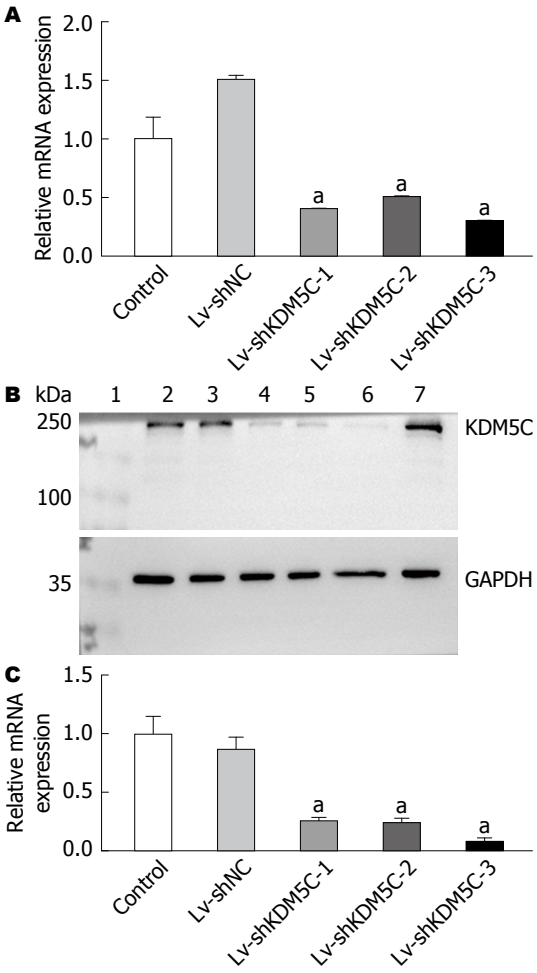


图 5　qRT-PCR和Western blotting检测细胞*KDM5C*表达水平. A: 各组细胞KDM5C的mRNA相对表达量; B: 各组细胞KDM5C的蛋白电泳图. 1: Marker; 2: Control; 3: Lv-shNC; 4: Lv-shKDM5C-1; 5: Lv-shKDM5C-2; 6: Lv-shKDM5C-3; 7: Control; C: 各组细胞KDM5C的蛋白相对表达量. $^{a}P<0.05$ *vs* Lv-shNC组.

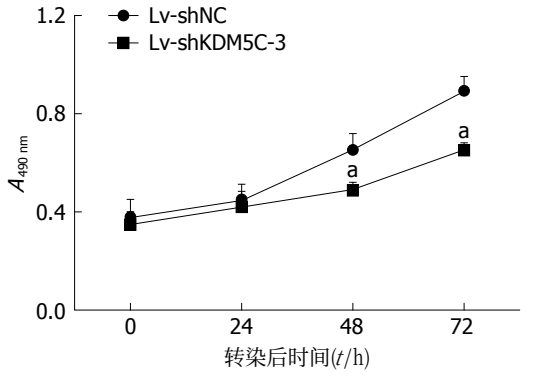


图 6　MTT法检测不同时间HepG2细胞生长状态. Lv-shNC为空干扰病毒转染组; Lv-shKDM5C-3为KDM5C慢病毒干扰组. $^{a}P<0.05$ *vs* Lv-shNC组.

RNA干扰技术可以特异性降低或关闭特定基因的表达, 该技术已被广泛用于探索基因功能和恶性肿瘤的基因治疗. shRNA作为RNA干扰的一种方法, 由2个短反方向重复序列和1个loop环组成发夹结构组成, 并由*U6*启动子控制, 随后再连上5-6个T作为RNA聚合酶III的转录终止子. 细胞内转录的shRNA被加工后掺入RNA诱导的沉默复合物, 引导核酸酶降解靶RNA[23]. 慢病毒载体是在人类免疫缺陷病毒基础上改造成的病毒载体系统, 能高效地将目的基因整合到宿主细胞基因组中且能稳定持久表达. 慢病毒介导RNAi作用持续且稳定, 他可将目的基因整合至靶细胞基因组长期表达, 同时扩大了载体感染细胞的范围, 适于体内基因治疗. 将其作为shRNA的携带者, 不但具备特异性地使基因表达沉默的能力, 还可以充分发挥病毒载体自身所具备的优势, 为研究基因功能提供了更强有力的工具[24,25]. 本实验采用shRNA方法靶向*KDM5C*的3组慢病毒载体, 经检测其病毒滴度分别为4.95×10^{8} TU/mL、3.46×10^{8} TU/mL及3.08×10^{8} TU/mL; 病毒感

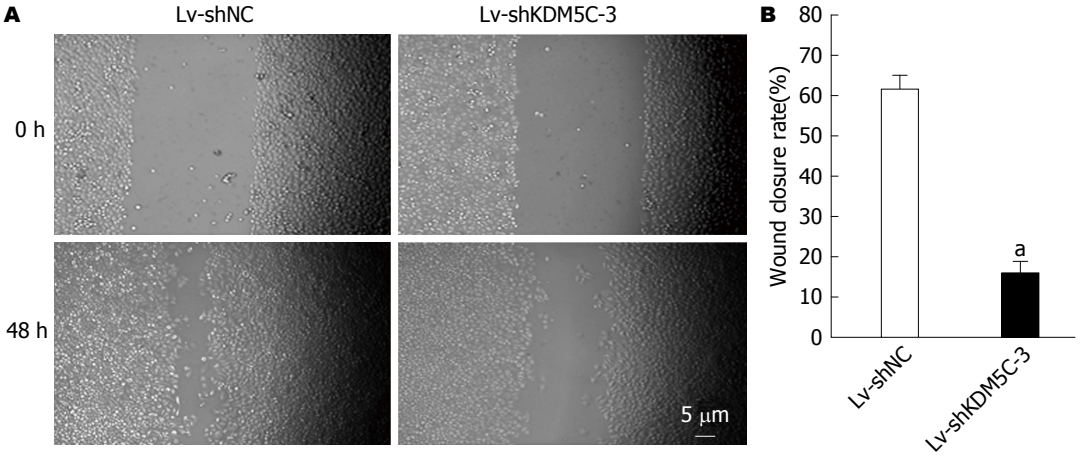


图 7　Lv–shKDM5C对HepG2细胞迁移能力的影响. A: 细胞划痕实验图(Bar = 5 μm); B: 空干扰病毒转染组及*KDM5C*干扰组细胞相对迁移速率的比较. [a]*P*<0.05 *vs* Lv-shNC组.

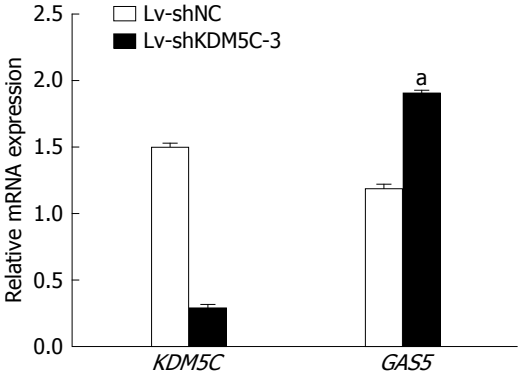


图 8　qRT–PCR检测转染Lv–shKDM5C–3细胞*KDM5C*、*GAS5*的mRNA表达水平. 空干扰病毒转染(对照)组; Lv-shKDM5C-3为KDM5C慢病毒干扰组. [a]*P*<0.05 *vs* Lv-shNC组.

染HepG2细胞后绿色荧光率均达到90%以上, 表明构建有效的Lv-shKDM5C病毒载体成功.

H3K4me3多定位于靶基因启动子区域并与基因激活相关, 作为活化性组蛋白修饰可以被特定的蛋白质识别并招募下游的共调节分子, 促进基因转录表达[26,27]. 研究[28,29]表明*KDM5C*可通过H3K4me3去甲基化作用抑制抑癌基因启动子复合物形成并参与增强子活性的调控. Stein等[10]报道下调*KDM5C*表达可导致前列腺癌细胞的生长阻滞, 认为*KDM5C*的过表达是前列腺癌切除术后肿瘤复发的一个独立的预测指标; Xu等[30]报道干扰*KDM5C*在胃癌细胞中可改变抑癌基因*p53*启动子区域H3K4甲基化状态而降低其增殖能力; Wang等[31]发现在乳腺癌细胞中干扰*KDM5C*亦可改变抑癌基因*BRMS1*启动子区域H3K4甲基化状态而降低细胞转移能力. 本实验我们制备了干扰*KDM5C*的慢病毒载体并感染肝癌HepG2细胞株, 结果观察到干扰*KDM5C*可抑制肝癌细胞的增殖和迁移, 与上述文献报道结果一致, 显示出*KDM5C*可能作为癌基因参与了肝癌的发生及进展.

lncRNA作为表观遗传调控网络中的重要部分在肿瘤的发生、发展中发挥越来越重要的作用. *GAS5*是新近发现的lncRNA. 研究[32]表明, 低表达lncRNA *GAS5*的癌症患者生存期低于高表达的患者, 并且低表达lncRNA *GAS5*与肿瘤远处转移和淋巴结转移有关. 本实验我们首次观察到抑制*KDM5C*后lncRNA *GAS5*表达量上升而且细胞生长出现抑制, 表明在肝癌HepG2细胞中*GAS5*的表达受到*KDM5C*的调控. *GAS5*活化如何抑制肿瘤进展其机制有待进一步研究.

总之, 本研究我们成功制备了干扰*KDM5C*的慢病毒载体, 将其转染HepG2细胞可减少*KDM5C*的表达并抑制其增殖和迁移. 我们证实干扰*KDM5C*还可增加肝癌细胞lncRNA *GAS5*的表达, 表明组蛋白去甲基化酶*KDM5C*可能参与了*GAS5*表达的调控.

4　参考文献

1　Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
2　Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
3　Aino H, Sumie S, Niizeki T, Kuromatsu R, Tajiri N, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Shimose S, Sumie H, Torimura T, Sata M.

Clinical characteristics and prognostic factors for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 393-398 [PMID: 24772306 DOI: 10.3892/mco.2014.259]
4 Liu LX, Deng W, Zhou XT, Chen RP, Xiang MQ, Guo YT, Pu ZJ, Li R, Wang GF, Wu LF. The mechanism of adenosine-mediated activation of lncRNA MEG3 and its antitumor effects in human hepatoma cells. *Int J Oncol* 2016; 48: 421-429 [PMID: 26647875 DOI: 10.3892/ijo.2015.3248]
5 Chen RP, Huang ZL, Liu LX, Xiang MQ, Li GP, Feng JL, Liu B, Wu LF. Involvement of endoplasmic reticulum stress and p53 in lncRNA MEG3-induced human hepatoma HepG2 cell apoptosis. *Oncol Rep* 2016; 36: 1649-1657 [PMID: 27432655 DOI: 10.3892/or.2016.4919]
6 Black JC, Van Rechem C, Whetstine JR. Histone lysine methylation dynamics: establishment, regulation, and biological impact. *Mol Cell* 2012; 48: 491-507 [PMID: 23200123 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.11.006]
7 Labbé RM, Holowatyj A, Yang ZQ. Histone lysine demethylase (KDM) subfamily 4: structures, functions and therapeutic potential. *Am J Transl Res* 2013; 6: 1-15 [PMID: 24349617]
8 Klose RJ, Kallin EM, Zhang Y. JmjC-domain-containing proteins and histone demethylation. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 715-727 [PMID: 16983801 DOI: 10.1038/nrg1945]
9 Wynder C, Stalker L, Doughty ML. Role of H3K4 demethylases in complex neurodevelopmental diseases. *Epigenomics* 2010; 2: 407-418 [PMID: 22121901 DOI: 10.2217/epi.10.12]
10 Stein J, Majores M, Rohde M, Lim S, Schneider S, Krappe E, Ellinger J, Dietel M, Stephan C, Jung K, Perner S, Kristiansen G, Kirfel J. KDM5C is overexpressed in prostate cancer and is a prognostic marker for prostate-specific antigen-relapse following radical prostatectomy. *Am J Pathol* 2014; 184: 2430-2437 [PMID: 25016185 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.05.022]
11 Patani N, Jiang WG, Newbold RF, Mokbel K. Histone-modifier gene expression profiles are associated with pathological and clinical outcomes in human breast cancer. *Anticancer Res* 2011; 31: 4115-4125 [PMID: 22199269]
12 Sun YX, Zhang YX, Zhang D, Xu CM, Chen SC, Zhang JY, Ruan YC, Chen F, Zhang RJ, Qian YQ, Liu YF, Jin LY, Yu TT, Xu HY, Luo YQ, Liu XM, Sun F, Sheng JZ, Huang HF. XCI-escaping gene KDM5C contributes to ovarian development via downregulating miR-320a. *Hum Genet* 2017; 136: 227-239 [PMID: 27896428 DOI: 10.1007/s00439-016-1752-9]
13 Kaiser J. Genes link epigenetics and cancer. *Science* 2010; 330: 577 [PMID: 21030621 DOI: 10.1126/science.330.6004.577]
14 Sun M, Jin FY, Xia R, Kong R, Li JH, Xu TP, Liu YW, Zhang EB, Liu XH, De W. Decreased expression of long noncoding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 319 [PMID: 24884417 DOI: 10.1186/1471-2407-14-319]
15 Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Kong R, Chen F, Song Y. A critical role for the long non-coding RNA GAS5 in proliferation and apoptosis in non-small-cell lung cancer. *Mol Carcinog* 2015; 54 Suppl 1: E1-E12 [PMID: 24357161 DOI: 10.1002/mc.22120]
16 Pickard MR, Williams GT. Regulation of apoptosis by long non-coding RNA GAS5 in breast cancer cells: implications for chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 359-370 [PMID: 24789445 DOI: 10.1007/s10549-014-2974-y]
17 Cao S, Liu W, Li F, Zhao W, Qin C. Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6776-6783 [PMID: 25400758]
18 Whetstine JR, Nottke A, Lan F, Huarte M, Smolikov S, Chen Z, Spooner E, Li E, Zhang G, Colaiacovo M, Shi Y. Reversal of histone lysine trimethylation by the JMJD2 family of histone demethylases. *Cell* 2006; 125: 467-481 [PMID: 16603238 DOI: 10.1016/j.cell.2006.03.028]
19 Fodor BD, Kubicek S, Yonezawa M, O'Sullivan RJ, Sengupta R, Perez-Burgos L, Opravil S, Mechtler K, Schotta G, Jenuwein T. Jmjd2b antagonizes H3K9 trimethylation at pericentric heterochromatin in mammalian cells. *Genes Dev* 2006; 20: 1557-1562 [PMID: 16738407 DOI: 10.1101/gad.388206]
20 Kawazu M, Saso K, Tong KI, McQuire T, Goto K, Son DO, Wakeham A, Miyagishi M, Mak TW, Okada H. Histone demethylase JMJD2B functions as a co-factor of estrogen receptor in breast cancer proliferation and mammary gland development. *PLoS One* 2011; 6: e17830 [PMID: 21445275 DOI: 10.1371/journal.pone.0017830]
21 Shi Y, Whetstine JR. Dynamic regulation of histone lysine methylation by demethylases. *Mol Cell* 2007; 25: 1-14 [PMID: 17218267 DOI: 10.1016/j.molcel.2006.12.010]
22 Ji X, Jin S, Qu X, Li K, Wang H, He H, Guo F, Dong L. Lysine-specific demethylase 5C promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through inhibition BMP7 expression. *BMC Cancer* 2015; 15: 801 [PMID: 26503415 DOI: 10.1186/s12885-015-1798-4]
23 Noguchi K, Ishitu Y, Miyano-Kurosaki N, Takaku H. Expression of shRNA using intron splicing. *Nucleic Acids Symp Ser* (Oxf) 2007; (51): 409-410 [PMID: 18029760 DOI: 10.1093/nass/nrm205]
24 Nishitsuji H, Ikeda T, Miyoshi H, Ohashi T, Kannagi M, Masuda T. Expression of small hairpin RNA by lentivirus-based vector confers efficient and stable gene-suppression of HIV-1 on human cells including primary non-dividing cells. *Microbes Infect* 2004; 6: 76-85 [PMID: 14738896 DOI: 10.1016/j.micinf.2003.10.009]
25 Neschadim A, McCart JA, Keating A, Medin JA. A roadmap to safe, efficient, and stable lentivirus-mediated gene therapy with hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1407-1416 [PMID: 18022569 DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.09.014]
26 Shao GB, Chen JC, Zhang LP, Huang P, Lu HY, Jin J, Gong AH, Sang JR. Dynamic patterns of histone H3 lysine 4 methyltransferases and demethylases during mouse preimplantation development. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2014; 50: 603-613 [PMID: 24619213 DOI: 10.1007/s11626-014-9741-6]

27 Hung T, Binda O, Champagne KS, Kuo AJ, Johnson K, Chang HY, Simon MD, Kutateladze TG, Gozani O. ING4 mediates crosstalk between histone H3 K4 trimethylation and H3 acetylation to attenuate cellular transformation. *Mol Cell* 2009; 33: 248-256 [PMID: 19187765 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.12.016]
28 Outchkourov NS, Muiño JM, Kaufmann K, van Ijcken WF, Groot Koerkamp MJ, van Leenen D, de Graaf P, Holstege FC, Grosveld FG, Timmers HT. Balancing of histone H3K4 methylation states by the Kdm5c/SMCX histone demethylase modulates promoter and enhancer function. *Cell Rep* 2013; 3: 1071-1079 [DOI: 10.1016/j.celrep.2013.02.030]
29 Sims RJ, Millhouse S, Chen CF, Lewis BA, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Manley JL, Reinberg D. Recognition of trimethylated histone H3 lysine 4 facilitates the recruitment of transcription postinitiation factors and pre-mRNA splicing. *Mol Cell* 2007; 28: 665-676 [PMID: 18042460 DOI: 10.1016/j.molcel.2007.11.010]
30 Xu L, Wu W, Cheng G, Qian M, Hu K, Yin G, Wang S. Enhancement of Proliferation and Invasion of Gastric Cancer Cell by KDM5C Via Decrease in p53 Expression. *Technol Cancer Res Treat* 2016 Feb 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26858085 DOI: 10.1177/1533034616629261]
31 Wang Q, Wei J, Su P, Gao P. Histone demethylase JARID1C promotes breast cancer metastasis cells via down regulating BRMS1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 464: 659-666 [PMID: 26182878 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.049]
32 Song W, Wang K, Zhang RJ, Dai QX, Zou SB. Long noncoding RNA GAS5 can predict metastasis and poor prognosis: a meta-analysis. *Minerva Med* 2016; 107: 70-76 [PMID: 26763654]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 702-708

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.702

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

文献综述 REVIEW

环氧合酶-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响及作用机制

刘 洁, 阳学风

背景资料

目前人类发现环氧合酶(cyclooxygenase, COX)至少有3种亚型, 即COX-1、COX-2和COX-3. COX-1属结构型, 人类*COX-1*基因定位于第9号染色体q32~33.3, 长度为22 kb, 由11个外显子和10个内含子组成. COX-2属诱导型, 人类*COX-2*基因位于第1号染色体q252-253, 长度约83 kb, 包含10个外显子, mRNA长4.0 kb, 启动子区有核转录因子-κB、CRE、TATA盒等调控元件. COX-3是新发现COX-1的同工酶, 定位于9号染色体, 长度为5.2 kb, 主要分布于心脏和大脑皮质.

同行评议者

高泽立, 副教授, 上海市周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

刘洁, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

刘洁, 在读硕士, 主要从事肝纤维化基础与临床方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81373465.

作者贡献分布: 本文由刘洁进行文献查阅与论文书写; 阳学风对主要内容进行修改与审校.

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科.
yxf9988@126.com
电话: 0734-8358010

收稿日期: 2016-12-10
修回日期: 2017-01-05
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-18

Role of cyclooxygenase-2 in immune response in liver fibrosis and mechanisms involved

Jie Liu, Xue-Feng Yang

Jie Liu, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465.

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hunan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2016-12-10
Revised: 2017-01-05
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-18

Abstract

Cyclooxygenase-2 (COX-2), an inducible enzyme, is almost not expressed in normal human and rat liver tissues, but is highly expressed in liver tissues of patients with chronic hepatitis and cirrhosis. Inhibition or interference of COX-2 expression can significantly inhibit the formation of hepatic fibrosis in rats, suggesting that COX-2 is involved in the occurrence and development of hepatic fibrosis; however, the underlying mechanism is unclear. Recent studies have shown that the role of COX-2 in the development of hepatic fibrosis may be related to immune response. In this paper, we review the role of COX-2 and its metabolites in the immune response in liver fibrosis, with an aim to provide a theoretical basis for clinical prevention and treatment of hepatic fibrosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cyclooxygenase-2; Liver fibrosis; Immunity

Liu J, Yang XF. Role of cyclooxygenase-2 in immune response in liver fibrosis and mechanisms involved. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 702-708 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/702.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.702

摘要

环氧合酶-2(cyclooxgenase-2, COX-2)是一种诱导酶. 在正常情况下, 人类和大鼠肝组织几乎不表达, 但在慢性肝炎和肝硬化的肝组织中呈高表达. 抑制或干扰COX-2表达可

显著抑制大鼠肝纤维化的形成. 提示COX-2参与肝纤维发生、发展过程. 但是, COX-2参与肝纤维化的发生、发展的机制并不清楚. 近期研究表明COX-2参与肝纤维化的发生、发展可能与免疫反应有关. 本文综述了COX-2及代谢产物对肝内免疫反应和肝纤维化进程的影响及作用机制, 旨在为临床防治肝纤维化提供新的途径和理论依据.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 环氧合酶-2; 肝纤维化; 免疫

核心提要: 环氧合酶-2(cyclooxgenase-2, COX-2)在人类和大鼠正常肝组织不表达, 慢性肝炎和肝硬化的肝组织高表达, 抑制或干扰COX-2表达可显著抑制大鼠肝纤维化的形成, 提示COX-2参与肝纤维化发生、发展过程. 但是, COX-2参与机制并不清楚, 近期一些研究表明COX-2及代谢产物参与肝纤维化的机制可能与免疫反应有关.

刘洁, 阳学风. 环氧合酶-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响及作用机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 702-708 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/702.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.702

0 引言

肝硬化是临床上严重危害人类健康的常见疾病. 肝硬化发生、发展的核心问题是肝纤维化. 肝纤维化发展到一定程度, 肝小叶结构改建, 假小叶形成, 成为肝硬化, 并与肝癌有一定的关联性. 世界著名肝病权威美国Hans Popper教授指出: 谁将阻止或延缓肝纤维化的发生, 谁就将治愈大多数慢性肝病. 然而, 肝纤维化的发生机制目前尚未完全明了. 因此, 从新的视角深入探讨肝纤维化的发生机制, 对阻止或延缓肝纤维化的发生和慢性肝病的治疗具有重要意义.

研究表明, 环氧合酶-2(cyclooxgenase-2, COX-2)在肝纤维化的发生、发展中具有重要地位. COX-2是一种诱导型酶, 在正常情况下, 人类和大鼠肝细胞几乎不表达, 但在慢性肝炎和肝硬化的肝组织中呈高表达, 其表达量随着肝纤维化程度的加重而增加, 提示COX-2参与肝纤维发生发展过程[1-3], 而且, 研究结果显示抑制或干扰COX-2表达可显著抑制大鼠肝纤维化的形成[1,2]. 但是, COX-2参与肝纤维化的发生、发展的机制并不清楚. 研究报道, COX-2参与肝纤维化的发生、发展可能与免疫反应有关. 本文主要围绕COX-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响及作用机制进行综述和总结.

1 COX-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响

1.1 COX-2结构与功能 研究发现COX包括3种亚型: COX-1, COX-2, COX-3. COX-1被视为“管家酶”, 在大多数正常组织中少量、稳定的表达, 其催化的产物对维持组织细胞内环境稳定发挥重要作用[4]. COX-3是新发现COX-1的同工酶, 主要分布于心脏和大脑皮质. COX-2是一种诱导型酶, 位于肝脏的血管内皮细胞、单核样细胞和枯否细胞(kupffer cell, KC)等炎性细胞中, 他在正常组织中较少表达, 在肝脏中几乎不表达[5]. 当细胞受到炎性细胞因子[白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、干扰素(interferon, IFN)]、生长因子、致癌物、机械损伤等刺激时, COX-2会被诱导表达. COX-2抑制剂可以通过抑制COX-2的表达, 参与炎性反应、细胞增殖、凋亡、肿瘤发生和肝纤维化等重要病理生理过程的调节[6,7].

1.2 COX-2代谢通路 COX-2是人体内催化花生四烯酸转变成前列腺素H_2(prostaglandin H_2, PGH_2)的关键酶, PGH_2是各种前列腺素的共同前体, 在异构酶和还原酶的作用下分别代谢为前列腺素E_2(prostaglandin E_2, PGE_2)、前列腺素F_2(prostaglandin F_2, PGF_2), 在前列环素合成酶及血栓素合成酶的作用下分别代谢为前列环素I_2(prostacyclin, PGI_2)、血栓素A_2(thromboxane A2, TXA_2)[8]. PGE_2存在于大多数哺乳动物体内, 在单个机体内的分布也是非常广泛的. 在炎症形成过程中, PGE_2的4种不同受体(EP1-EP4)对免疫细胞进行调控并分泌细胞因子, 参与炎症的不同阶段, 且在致炎和抗炎2个方向上参与整个调节过程[9,10]. PGI_2是一种血管活性物质, 与细胞膜上组织特异性的G蛋白偶联受体前列环素受体相结合, 激活腺苷酸环化酶, 增加环磷酸腺苷的含量, 激活蛋白激酶A, 从而发挥血小板抗聚集、扩张血管、心肌保护等作用[11,12]. TXA_2与其特异性TXA_2受体(TPα、TPβ)结合, 诱导血小板聚集、血管和

研发前沿

COX-2及代谢产物对肝纤维化的具体作用机制是目前该研究领域中的研究热点、重点. COX-2及代谢产物对肝纤维化的作用, 目前的研究比较零碎. COX-2及不同代谢产物对不同病因肝纤维化的作用, 均需要系统地加以甄别; COX-2及代谢产物对肝纤维化过程中免疫反应有关的免疫细胞活性、细胞因子分泌及相应的信号通路, 免疫细胞及细胞因子对肝星状细胞的活化、增殖、凋亡、衰老、自噬、细胞外基质的合成等需要深入系统研究; 干扰COX-2, 不但会影响前列腺素的合成, 而且可能对花生四烯酸其他代谢途径造成影响, 因此需要其他代谢途径产物进行分析研究.

相关报道 COX-2及代谢产物对肝纤维化过程中免疫反应的影响, 未见综述报道.

平滑肌收缩, 刺激血管平滑肌有丝分裂和肥大, 故在多种疾病的发病机制中起着重要作用[13].

1.3 COX-2及其代谢产物对肝纤维化进程中免疫反应的影响

1.3.1 COX-2参与肝纤维化进程中免疫反应: 当肝脏遭受损伤时, 肝脏会发生变性坏死, 激活机体内某些免疫细胞并分泌炎性细胞因子, 从而促进肝纤维化的发生和发展. 研究[14,15]发现, 炎性介质可诱导COX-2表达上调, 促进肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化和增殖, 使得细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积, 炎性反应更为严重, 进一步加剧肝纤维化程度. Paik等[16]研究COX-2抑制剂对HSC的作用, 结果表明COX-2抑制剂均能抑制HSC增殖, 其中塞来昔布能导致HSC凋亡, 并显著抑制HSC中α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA), 转化生子因子-β_1(transforming growth factor-β_1, TGF-β_1)和Ⅰ型胶原蛋白的表达. Planagumà等[17]在乙醇灌胃制备大鼠酒精性肝病模型的实验中发现, 有坏死表现的模型KC中, 其COX-2表达明显上升. 实验结果显示KC是肝脏免疫反应的重要参与者, 当予以COX-2抑制剂继续作用时可抑制KC的增殖并促其凋亡, 肝损伤得到改善. Liu等[18]研究发现在免疫性肝纤维中, 肝脏的炎性反应变少, 体内的前列腺素水平也显著减少, 若给予COX-2选择性抑制剂, 体内的前列腺素水平进一步减少, 从而使得机体免疫力增强, 失去其保护肝实质的作用, 导致免疫性肝纤维化程度加重.

1.3.2 COX-2代谢产物参与肝纤维化进程中免疫反应: 前列腺素是COX的代谢产物, 在生理状态下具有免疫抑制功能, 也能保护肝实质细胞免受损害. PGE_2是COX的脂质代谢产物, 具有广泛的免疫抑制作用, 能够抑制巨噬细胞和中性 粒细胞等免疫细胞的功能[19,20]. Ivanova等[21]建立肺纤维模型动物中, 发现早期抑制PGE_2可使肺纤维化程度加重, 但予以PGE_2后肺泡炎症和纤维化程度减轻, 原因是PGE_2能够减少TNF-α的含量使得炎症反应程度减轻, 从而抑制肺纤维化的进展. Yin等[22]在研究COX-2代谢产物前列腺素在刀豆素A诱导的小鼠免疫性肝组织损伤中的作用时, 发现给予的贝前列素(PGI_2的衍生物), 可直接作用于肝内自然杀伤性细胞、T淋巴细胞, 并下调这些细胞产生的IFN-γ, 而IFN-γ又是调节刀豆素A诱导的肝损伤过程中的重要物质. TXA_2是血管收缩剂之一, 可由KC产生, Steib等[23,24]在研究激活的KC是如何增加肝脏门脉高压实验中, 指出激活的KC可通过释放TXA_2增加肝脏的门脉压, 且该反应在胆管结扎所致的肝纤维化大鼠模型中表现更突出. 另外KC可产生氧化剂, 也可以被氧化剂激活, 当氧化剂再次激活KC时, KC会产生TXA_2, 连同随后由TXA_2诱导的Rho激酶介导的肝内微循环血管收缩, 使得肝门脉压增高, 促肝纤维化发展.

2 COX-2参与肝纤维化进程中免疫反应的作用机制

2.1 COX-2及代谢产物与单核/巨噬细胞 单核/巨噬细胞是人体内重要的非特异性免疫细胞, 不仅可以迅速识别并清除进入体内的抗原, 发挥免疫监视功能, 还能够激活T、B淋巴细胞, 介导特异性免疫反应. 另外, 其分泌的细胞因子、趋化因子也能调节其他免疫细胞的功能. 在肝纤维化进展过程中, 单核/巨噬细胞在启动炎性反应、激活HSC等方面发挥着重要作用.

2.1.1 COX-2与单核/巨噬细胞: 当肝脏受损时, 肝组织的巨噬细胞表达和单核吞噬细胞募集迅速增加, COX-2表达也增加. 研究证明COX-2的组成性表达主要发生在KC, KC是存在于肝血窦内的巨噬细胞, 肝脏受损时, KC被激活后会释放大量炎性物质介导炎性反应. 例如KC释放的细胞因子可直接刺激HSC增殖活化和胶原蛋白的合成, 分泌的趋化因子可募集其他免疫细胞到受损部位, 促进肝细胞损伤和肝纤维化的形成[25,26]. Wei等[27]建立慢性酒精性肝损伤的大鼠模型, 发现抑制COX-2过表达, 可降低血浆内内毒素、TLR4、CD14等表达水平, 抑制KC活化, 缓解肝实质细胞的损伤.

2.1.2 COX-2代谢产物与单核/巨噬细胞: PGE_2由KC释放后, 能调控粒细胞中细胞因子的产生来影响免疫系统. O'Brien等[28]发现肝硬化患者的血浆能抑制巨噬细胞分泌炎性细胞因子和吞噬外来细菌, 而该作用主要依赖于PGE_2与其受体EP1-3相结合来发挥免疫抑制效应, 从而确定PGE_2是肝硬化发生免疫抑制效应的主要贡献者. Miller等[29]在实验研究中表明内皮素-1(endothelin-1, ET-1)与G蛋白偶联的ET受体B相互作用诱导激活$cPLA_2$, 而活化的KC产生的TXA_2受$cPLA_2$控制. 当发生肝纤维化时,

诱导cPLA$_2$、COX-2、血栓素合酶的上调可以促进KC大量释放TXA$_2$.

2.2 COX-2及其代谢产物与淋巴细胞 肝内有丰富的淋巴细胞(包括NK细胞、NKT细胞、T细胞、B细胞), 约占肝非实质细胞的25%. NK细胞、NKT细胞与单核/巨噬细胞共同组成了肝脏的天然免疫系统, 通过产生促炎细胞因子和杀伤肝细胞加速肝脏的损伤. 而T细胞、B细胞是获得性免疫细胞, 被激活后分别介导细胞免疫反应和体液免疫反应, 清除进入体内的异物.

2.2.1 COX-2与淋巴细胞: 研究[30]表明, COX-2抑制剂对肝肿瘤的生长具有免疫抑制作用, 其作用机制是COX-2抑制剂通过促进淋巴细胞浸润使抗肿瘤免疫应答增强, 且该作用依赖于B淋巴细胞或T淋巴细胞. 在肝肿瘤模型中, COX-2的表达与调节性T细胞呈正相关, 与CD4$^+$ T细胞呈负相关, 而调节性T细胞以COX-2依赖的方式抑制局部免疫反应[31]. 因此, 在进一步探讨COX-2抑制剂塞来昔布对肝癌小鼠模型中调节性T细胞的影响时, 发现予以COX-2抑制剂后能明显降低肝癌小鼠模型中调节性T细胞在外周血或癌组织中的比例[32]. 另外, Li等[33]研究COX-2在脓毒症大鼠的肝组织免疫功能中的作用, 发现COX-2选择性抑制剂NS-398可以阻止肝组织内TNF-α的产生降低, 同时增加CD4∶CD8的比值, 改善了炎性细胞因子、CD4$^+$和CD8$^+$ T细胞的平衡, 细胞免疫功能增加, 从而减少肝损伤.

2.2.2 COX-2代谢产物与淋巴细胞: PGE$_2$发挥的多种生物效应主要是由G蛋白偶联的受体所介导, 且不同亚型与不同的信号通路偶联可产生不同的生物学效应. 在免疫系统中, EP1-EP4受体在NK细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞等多种免疫细胞中广泛表达. Zhang等[34]在研究乙型肝炎相关性肝衰竭患者的NK细胞的表型和功能时, 发现患者的肌成纤维细胞会释放PGE$_2$来抑制NK细胞的功能, 促进肝脏再生和防止肝脏进一步的损伤. Deng等[35,36]发现小肠黏液衍生的纳米样颗粒可稳定携带PGE$_2$迁移到肝脏, 一方面, 失活NKT细胞中的糖原合酶激酶3β激活Wnt/β信号转导通路; 另一方面, 糖脂的呈递和Toll样受体的介导, 能够修饰树突细胞诱导IL-12和IFN-β的产生, 从而诱导NKT细胞发生无能反应. 因此, PGE$_2$可用于自身免疫性肝脏疾病的治疗.

2.3 COX-2及其代谢产物与细胞因子 细胞因子是免疫细胞合成分泌的重要化学介质, 其对肝纤维化的影响较为复杂, 如TNF-α、IL-8、IFN-γ等是典型的促炎性细胞因子, IL-10、TGF-β等是肝内有效的抗炎性细胞因子, 这些细胞因子作用于相应受体, 调节免疫细胞分化增殖及功能, 在协调机体的免疫炎症反应同时影响纤维化进程.

2.3.1 COX-2与细胞因子: Hu等[37]建立野生型小鼠和*COX-2*基因敲除小鼠肝纤维化模型进行对比实验, 发现野生型实验组小鼠血清透明质酸(Hyaluronic acid, HA)、Ⅳ型胶原蛋白, Ⅲ型前胶原蛋白及α-SMA的表达含量均高于基因敲除实验组. 而COX-2抑制剂代他考昔同时作用于野生型实验组后, 小鼠的各表达量均明显低于未用药前. Kim等[38]将选择性COX-2抑制剂美洛昔康作用于胆管结扎所致的肝纤维化小鼠模型中, 发现小鼠体内的α-SAM、TGF-β$_1$和COX-2表达水平均降低, 且COX-2、TGF-β$_1$和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9的产生水平也同时下调. 这说明选择性COX-2抑制剂美洛昔康改善肝纤维化, 跟肝内TGF-β$_1$表达降低和COX-2活性减弱有密切关系. Wen等[39]对肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)大鼠模型予以塞来昔布治疗, 发现肝内TNF-α、IL-6、COX-2、PGE$_2$、MMP-2、MMP-9、TGF-β$_1$、α-SMA等表达明显下调, 相比未加塞来昔布的TAA大鼠模型, 其Ⅰ型胶原蛋白表达水平降低, 肝纤维化区域明显缩小. 其机制是COX-2抑制剂塞来昔布通过抑制肝细胞上皮间质转化, 进而抑制TGF-β$_1$/Smad信号通路和减少肝内炎性运输, 从而逆转肝纤维化发展. Gao等[40]在TAA大鼠模型中予以COX-2抑制剂塞来昔布治疗, 发现阻断肝肠轴炎性运输通路(即COX-2/PGE$_2$/ep-2-p-ERK通路), 能够降低肠壁内LPS、TNF-α和IL-6α水平, 改善肠道上皮屏障功能, 进而改善TAA大鼠模型的肝纤维化状况. 由此可见, COX-2表达在肝纤维化进展中发挥重要作用, COX-2抑制剂通过抑制HSC的活化和增殖来调控炎性细胞因子的分泌, 进而影响肝纤维化的进程.

2.3.2 COX-2代谢产物与细胞因子: Dieter等[41]报道PGE$_2$是肝纤维化的有效抑制剂, 对肝纤维化过程中不同细胞因子和生长因子的形成

创新盘点
本文从免疫反应这一视角阐述了COX-2及代谢产物对肝纤维化进程的影响及作用机制, 为寻找肝纤维化新的防治方法开辟了新的途径.

应用要点
近期研究表明COX-2参与肝纤维化的发生、发展可能与免疫反应有关. 本文综述了COX-2及代谢产物对肝内免疫反应和肝纤维化进程的影响及作用机制, 旨在为肝纤维化防治提供新的途径和理论依据.

起重要调节作用. 体现在PGE_2能抑制IL-1、内皮素-1和TNF-α的释放, 并通过KC诱导IL-10和一氧化氮的释放. Hui等[42]在研究PGE_2对TGF-β_1介导的HSC Ⅰ型胶原蛋白形成的影响时, 发现HSC中予以外源性PGE_2后, Ⅰ型胶原蛋白的表达明显降低. Zakaria等[43]发现瑞巴匹特可抑制由CCl_4诱导的肝纤维化发展, 其作用机制是瑞巴匹特使得肝内PGE2和抗炎细胞因子IL-10水平提高, 从而发挥抗纤维化效应. 因此可以得出, COX-2代谢产物PGE_2可能是通过抑制HSC内由TGF-β_1介导的Ⅰ型胶原蛋白合成, 来改善体内肝纤维化进程.

2.4 COX-2与趋化因子 趋化因子是一组具有趋化作用的低分子量细胞因子, 在肝纤维化过程中, 趋化因子作用于HSC细胞膜上CCR、CXCR等趋化因子受体, 刺激HSC合成ECM或分泌多种趋化因子[单核细胞趋化因子(monocyte chemotaxis factor, MCP)-1、IL-8]来参与炎症反应. 另外, 趋化因子与细胞因子之间相互调节, 并激活免疫细胞, 促进肝纤维化或肝脏组织重构.

趋化因子募集和激活免疫细胞来参与各种病理生理状态下的炎性反应. 当肝脏发生损伤时, HSC通过表达MCP进行调节[44]. 而CXC家族趋化因子IL-8已被证明能影响免疫细胞趋化作用[45]. Cheng等[46]在研究COX-2抑制剂NS-398对HSC LI90细胞的作用时, 发现予以不同浓度的NS-398后, HSC LI90细胞分泌的IL-8、IL-6受到不同程度的抑制, COX-2抑制剂可能是通过减少IL-8、IL-6的分泌来影响肝纤维化进程. Yu等[47]在研究HBV与炎症之间的网络关系时, 发现HBV患者体内IL-8、IL-29和COX-2表达均增强, 激活IL-8可使淋巴细胞和肝细胞产生IL-29, 从而增强COX-2表达. 反之, COX-2通过减少IL-8的产生来抑制IL-29表达. 另外, COX-2的表达可由IL-8介导CREB和C/EBP信号通路来激活. Chen等[48]在HCV患者体内进一步证实了, 肝内炎症和肝损伤可诱导COX-2及IL-8显著表达, 且COX-2的表达上调由IL-8激活ERK和JNK信号通路来实现. 因此, COX-2通过与趋化因子之间的相互调节来影响肝纤维化进程.

3 展望

研究表明, 肝内的免疫细胞在致病因子的作用下产生各种炎性细胞因子, 激活HSC, 使ECM过度沉积, 导致肝纤维化的发生. 而COX-2以多种方式参与肝纤维化进程, COX-2抑制剂通过抑制COX-2的表达, 抑制HSC和免疫细胞的活性, 并使其分泌的炎性细胞因子呈低表达状态, 进而达到抗纤维化效果. 根据目前研究现状, 了解到COX-2、肝纤维化的发生与免疫反应密切相关, 如何通过抑制COX-2的表达, 抑制HSC的活化、增殖, 来调节免疫细胞的功能, 减少炎性细胞因子、趋化因子的产生, 这对肝纤维化的逆转防治有着重要意义. 因而, 进一步研究COX-2在肝纤维化进程中免疫反应的作用机制, 将为肝纤维化的防治提供新的途径.

4 参考文献

1 周筱艳, 阳学风. 环氧合酶-2抑制剂尼美舒利对大鼠肝纤维化的影响. 中华消化杂志 2004; 24: 441-442
2 Ekor M, Odewabi AO, Kale OE, Adesanoye OA, Bamidele TO. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, lowers plasma cholesterol and attenuates hepatic lipid peroxidation during carbon-tetrachloride-associated hepatotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol* 2013; 36: 1-8 [PMID: 22168377 DOI: 10.3109/01480545.2011.642380]
3 Kwon SH, Jeong SW, Jang JY, Lee JE, Lee SH, Kim SG, Kim YS, Cho YD, Kim HS, Kim BS, Jin SY. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 287-294 [PMID: 23091809 DOI: 10.3350/cmh.2012.18.3.287]
4 Gomaa WM, Ibrahim MA, Shatat ME. Overexpression of cyclooxygenase-2 and transforming growth factor-beta 1 is an independent predictor of poor virological response to interferon therapy in chronic HCV genotype 4 patients. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 59-65 [PMID: 24496160 DOI: 10.4103/1319-3767.126324]
5 Harris RC, Breyer MD. Update on cyclooxygenase-2 inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 236-245 [PMID: 17699212 DOI: 10.2215/cjn.00890805]
6 陈晶, 杜雅菊. 环氧合酶-2与肝脏疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1321-1325
7 Liu B, Qu L, Yan S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int* 2015; 15: 106 [PMID: 26549987 DOI: 10.1186/s12935-015-0260-7]
8 Koeberle A, Werz O. Perspective of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as drug target in inflammation-related disorders. *Biochem Pharmacol* 2015; 98: 1-15 [PMID: 26123522 DOI: 10.1016/j.bcp.2015.06.022]
9 Biswas S, Bhattacherjee P, Paterson CA, Tilley SL, Koller BH. Ocular inflammatory responses in the EP2 and EP4 receptor knockout mice. *Ocul Immunol Inflamm* 2006; 14: 157-163 [PMID: 16766399 DOI: 10.1080/09273940-600665879]
10 Arroyo V, Moreau R. Tying up PGE2 with

albumin to relieve immunosuppression in cirrhosis. *Nat Med* 2014; 20: 467-469 [PMID: 24804750 DOI: 10.1038/nm.3553]
11 Stitham J, Midgett C, Martin KA, Hwa J. Prostacyclin: an inflammatory paradox. *Front Pharmacol* 2011; 2: 24 [PMID: 21687516 DOI: 10.3389/fphar.2011.00024]
12 Deacon K, Knox AJ. Endothelin-1 (ET-1) increases the expression of remodeling genes in vascular smooth muscle through linked calcium and cAMP pathways: role of a phospholipase A(2)(cPLA(2))/cyclooxygenase-2 (COX-2)/prostacyclin receptor-dependent autocrine loop. *J Biol Chem* 2010; 285: 25913-25927 [PMID: 20452970 DOI: 10.1074/jbc.M110.139485]
13 Rosado E, Rodríguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Tripathi D, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Terutroban, a TP-receptor antagonist, reduces portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2013; 58: 1424-1435 [PMID: 23703868 DOI: 10.1002/hep.26520]
14 Yu J, Ip E, Dela Peña A, Hou JY, Sesha J, Pera N, Hall P, Kirsch R, Leclercq I, Farrell GC. COX-2 induction in mice with experimental nutritional steatohepatitis: Role as pro-inflammatory mediator. *Hepatology* 2006; 43: 826-836 [PMID: 16557554 DOI: 10.1002/hep.21108]
15 Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan HY, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Gut* 2009; 58: 111-117 [PMID: 18832522 DOI: 10.1136/gut.2008.157735]
16 Paik YH, Kim JK, Lee JI, Kang SH, Kim DY, An SH, Lee SJ, Lee DK, Han KH, Chon CY, Lee SI, Lee KS, Brenner DA. Celecoxib induces hepatic stellate cell apoptosis through inhibition of Akt activation and suppresses hepatic fibrosis in rats. *Gut* 2009; 58: 1517-1527 [PMID: 19201774 DOI: 10.1136/gut.2008.157420]
17 Planagumà A, Clària J, Miquel R, López-Parra M, Titos E, Masferrer JL, Arroyo V, Rodés J. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor SC-236 reduces liver fibrosis by mechanisms involving non-parenchymal cell apoptosis and PPARgamma activation. *FASEB J* 2005; 19: 1120-1122 [PMID: 15876570 DOI: 10.1096/fj.04-2753fje]
18 Liu H, Wei W, Li X. Celecoxib exacerbates hepatic fibrosis and induces hepatocellular necrosis in rats treated with porcine serum. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009; 88: 63-67 [PMID: 19007904 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2008.10.002]
19 Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol* 2012; 188: 21-28 [PMID: 22187483 DOI: 10.4049/jimmunol.1101029]
20 Koeberle A, Werz O. Inhibitors of the microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 as alternative to non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)--a critical review. *Curr Med Chem* 2009; 16: 4274-4296 [PMID: 19754418 DOI: 10.2174/092986709789578178]
21 Ivanova V, Garbuzenko OB, Reuhl KR, Reimer DC, Pozharov VP, Minko T. Inhalation treatment of pulmonary fibrosis by liposomal prostaglandin E2. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 84: 335-344 [PMID: 23228437 DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.11.023]
22 Yin H, Cheng L, Langenbach R, Ju C. Prostaglandin I(2) and E(2) mediate the protective effects of cyclooxygenase-2 in a mouse model of immune-mediated liver injury. *Hepatology* 2007; 45: 159-169 [PMID: 17187424 DOI: 10.1002/hep.21493]
23 Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, Op den Winkel M, Härtl J, Roggel F, Prüfer T, Göke B, Bilzer M. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A(2). *J Hepatol* 2007; 47: 228-238 [PMID: 17573142 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.019]
24 Steib CJ, Bilzer M, Härtl JM, Beitinger F, Gülberg V, Göke B, Gerbes AL. Kupffer cell activation by hydrogen peroxide: a new mechanism of portal pressure increase. *Shock* 2010; 33: 412-418 [PMID: 20118678 DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181b85934]
25 Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420 [PMID: 17167827 DOI: 10.3748/wjg.v12.i46.7413]
26 López-Navarrete G, Ramos-Martínez E, Suárez-Álvarez K, Aguirre-García J, Ledezma-Soto Y, León-Cabrera S, Gudiño-Zayas M, Guzmán C, Gutiérrez-Reyes G, Hernández-Ruíz J, Camacho-Arroyo I, Robles-Díaz G, Kershenobich D, Terrazas LI, Escobedo G. Th2-associated alternative Kupffer cell activation promotes liver fibrosis without inducing local inflammation. *Int J Biol Sci* 2011; 7: 1273-1286 [PMID: 22110380 DOI: 10.7150/ijbs.7.1273]
27 Wei J, Huang Q, Huang R, Chen Y, Lv S, Wei L, Liang C, Liang S, Zhuo L, Lin X. Asiatic acid from Potentilla chinensis attenuate ethanol-induced hepatic injury via suppression of oxidative stress and Kupffer cell activation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1980-1989 [PMID: 24432383 DOI: 10.1248/bpb.b13-00634]
28 O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, Auld G, Sewell G, James S, Newson J, Karra E, Winstanley A, Alazawi W, Garcia-Martinez R, Cordoba J, Nicolaou A, Gilroy DW. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med* 2014; 20: 518-523 [PMID: 24728410 DOI: 10.1038/nm.3516]
29 Miller AM, Zhang JX. Altered endothelin-1 signaling in production of thromboxane A2 in kupffer cells from bile duct ligated rats. *Cell Mol Immunol* 2009; 6: 441-452 [PMID: 20003820 DOI: 10.1038/cmi.2009.56]
30 de Heer P, Sandel MH, Guertens G, de Boeck G, Koudijs MM, Nagelkerke JF, Junggeburt JM, de Bruijn EA, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Celecoxib inhibits growth of tumors in a syngeneic rat liver metastases model for colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 811-819 [PMID: 18247029 DOI: 10.1007/s00280-007-0668-4]
31 Gao YW, Chen YX, Wang ZM, Jin J, Li XY, Zhou le D, Huo Z, Zhou JH, Chen W. Increased expression of cyclooxygenase-2 and increased infiltration of regulatory T cells in tumors of patients with hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2009; 79: 169-176 [PMID: 19329856 DOI: 10.1159/000210266]
32 Xu DH, Chen L, Tang CW, Wang CH, Meng WT. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitor on CD4+ CD25+ regulatory T cells in mouse hepatocellular

同行评价
本文综述了大量文献, 层次清楚, 论点明确, 值得广大临床医师及基础研究者阅读.

carcinoma. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2013; 44: 545-549 [PMID: 24059105]
33 Li B, Li YM, Li X, Shi B, He MY, Zhu XL, Zhou WC, Wachtel MS, Frezza E. COX-2 inhibition improves immune system homeostasis and decreases liver damage in septic rats. *J Surg Res* 2009; 157: 43-47 [PMID: 19765729 DOI: 10.1016/j.jss.2008.12.020]
34 Zhang M, Wang F, Chong Y, Tai Q, Zhao Q, Zheng Y, Peng L, Lin S, Gao Z. Liver myofibroblasts from hepatitis B related liver failure patients may regulate natural killer cell function via PGE2. *J Transl Med* 2014; 12: 308 [PMID: 25367326 DOI: 10.1186/s12967-014-0308-9]
35 Deng ZB, Zhuang X, Ju S, Xiang X, Mu J, Wang Q, Jiang H, Zhang L, Kronenberg M, Yan J, Miller D, Zhang HG. Intestinal mucus-derived nanoparticle-mediated activation of Wnt/β-catenin signaling plays a role in induction of liver natural killer T cell anergy in mice. *Hepatology* 2013; 57: 1250-1261 [PMID: 22991247 DOI: 10.1002/hep.26086]
36 Deng ZB, Zhuang X, Ju S, Xiang X, Mu J, Liu Y, Jiang H, Zhang L, Mobley J, McClain C, Feng W, Grizzle W, Yan J, Miller D, Kronenberg M, Zhang HG. Exosome-like nanoparticles from intestinal mucosal cells carry prostaglandin E2 and suppress activation of liver NKT cells. *J Immunol* 2013; 190: 3579-3589 [PMID: 23467936 DOI: 10.4049/jimmunol.1203170]
37 Hu H, Jing X, Zou X, Wu J. Role of cyclooxygenase 2 and its inhibitor valdecoxib in liver fibrosis. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2014; 94: 784-787 [PMID: 24844967]
38 Kim SM, Park KC, Kim HG, Han SJ. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on liver fibrosis in rats with ligated common bile ducts. *Hepatol Res* 2008; 38: 800-809 [PMID: 18462380 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00339.x]
39 Wen SL, Gao JH, Yang WJ, Lu YY, Tong H, Huang ZY, Liu ZX, Tang CW. Celecoxib attenuates hepatic cirrhosis through inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition of hepatocytes. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1932-1942 [PMID: 24909904 DOI: 10.1111/jgh.12641]
40 Gao JH, Wen SL, Tong H, Wang CH, Yang WJ, Tang SH, Yan ZP, Tai Y, Ye C, Liu R, Huang ZY, Tang YM, Yang JH, Tang CW. Inhibition of cyclooxygenase-2 alleviates liver cirrhosis via improvement of the dysfunctional gut-liver axis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G962-G972 [PMID: 27056726 DOI: 10.1152/ajpgi.00428.2015]
41 Dieter P, Scheibe R, Bezugla Y, Matthé E, Schuch S, Treffkorn L, Bernard B, Kamionka S, Kolada A. The regulatory role of prostaglandin E2 in liver (patho) physiology is controlled at its site of synthesis and its action on the receptors. *Comp Hepatol* 2004; 3 Suppl 1: S35 [PMID: 14960187 DOI: 10.1186/1476-5926-2-S1-S35]
42 Hui AY, Dannenberg AJ, Sung JJ, Subbaramaiah K, Du B, Olinga P, Friedman SL. Prostaglandin E2 inhibits transforming growth factor beta 1-mediated induction of collagen alpha 1(I) in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2004; 41: 251-258 [PMID: 15288474 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.04.033]
43 Zakaria S, El-Sisi A. Rebamipide retards CCl4-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE2. *J Immunotoxicol* 2016; 13: 453-462 [PMID: 26849241 DOI: 10.3109/1547691X.2015.1128022]
44 Efsen E, Bonacchi A, Pastacaldi S, Valente AJ, Wenzel UO, Tosti-Guerra C, Pinzani M, Laffi G, Abboud HE, Gentilini P, Marra F. Agonist-specific regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by cyclooxygenase metabolites in hepatic stellate cells. *Hepatology* 2001; 33: 713-721 [PMID: 11230753 DOI: 10.1053/jhep.2001.22761]
45 Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 217-242 [PMID: 10837058 DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.217]
46 Cheng J, Imanishi H, Iijima H, Shimomura S, Yamamoto T, Amuro Y, Kubota A, Hada T. Expression of cyclooxygenase 2 and cytosolic phospholipase A(2) in the liver tissue of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2002; 23: 185-195 [PMID: 12076714 DOI: 10.1016/S1386-6346(01)00177-2]
47 Yu Y, Gong R, Mu Y, Chen Y, Zhu C, Sun Z, Chen M, Liu Y, Zhu Y, Wu J. Hepatitis B virus induces a novel inflammation network involving three inflammatory factors, IL-29, IL-8, and cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2011; 187: 4844-4860 [PMID: 21957142 DOI: 10.4049/jimmunol.1100998]
48 Chen WC, Tseng CK, Chen YH, Lin CK, Hsu SH, Wang SN, Lee JC. HCV NS5A Up-Regulates COX-2 Expression via IL-8-Mediated Activation of the ERK/JNK MAPK Pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0133264 [PMID: 26231035 DOI: 10.1371/journal.pone.0133264]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 709-715

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.709

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

文献综述 REVIEW

腹部外科围手术期过度炎症反应的调控

孙宝房, 陈强谱

孙宝房, 陈强谱, 滨州医学院附属医院肝胆外科 滨州医学院附属医院临床营养中心 山东省临床营养与代谢重点实验室 山东省滨州市 256600

孙宝房, 在读硕士, 主要从事肝胆外科炎症反应的研究.

基金项目: 山东省普外科临床重点专科建设基金资助项目, No. ZDZK2013SJ09.

作者贡献分布: 本文综述由孙宝房完成; 陈强谱负责审校.

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256600, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科, 滨州医学院附属医院临床营养中心, 山东省临床营养与代谢重点实验室. drcqp@263.net
电话: 0543-3256797

收稿日期: 2017-01-18
修回日期: 2017-02-13
接受日期: 2017-02-20
在线出版日期: 2017-03-18

Management of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery

Bao-Fang Sun, Qiang-Pu Chen

Bao-Fang Sun, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Key Laboratory of Clinical Nutrition and Metabolism of Shandong Province, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Supported by: Clinical Key Specialty Construction Project of Shandong Provincial General Surgery Department, No. ZDZK2013SJ09.

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Key Laboratory of Clinical Nutrition and Metabolism of Shandong Province, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256600, Shandong Province, China. drcqp@263.net

Received: 2017-01-18
Revised: 2017-02-13
Accepted: 2017-02-20
Published online: 2017-03-18

Abstract

Perioperative excessive inflammation of abdominal surgery is caused by many perioperative factors, with activation of inflammatory cells, abnormal expression of cytokines and inflammatory mediators, and imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory network system being the major factors. Since perioperative excessive inflammatory response can lead to a series of pathophysiological processes and even multiple organ dysfunction, it is an important factor to hinder the rehabilitation of patients after abdominal surgery. Therefore, management of excessive inflammatory response can control stress response, inhibit the excessive inflammatory reaction and its adverse reactions, reduce postoperative morbidity and mortality, and protect the function of major organs, thereby speeding up the recovery of patients. However, the understanding of the pathophysiological process and the management of excessive inflammatory response during the perioperative period are currently still in the infancy stage. This article systematically reviews the measures of managing the excessive inflammatory response during the perioperative period of abdominal surgery.

■背景资料
围手术期过度炎症反应是阻碍腹部外科患者康复的重要因素. 因此, 对围手术期过度炎症反应积极进行调控, 控制应激反应, 抑制过度炎症反应及其所造成的不良反应, 可以减少并发症发病率和死亡率, 保护重要器官功能, 从而加速患者的康复. 但目前对围手术期过度炎症反应的病理生理过程及调控措施的认识尚处初级阶段.

■同行评议者
白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

研发前沿
手术引起一些反应机制尚未明了, 例如: 术后疲劳机制、交感神经激活机制、肠梗阻的机制等, 故缺乏调控措施. 由于患者对炎症反应的异质性, 可能存在遗传性, 因而缺乏完善的调控措施, 这些均需要更深层次的研究.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Abdominal surgery; Perioperative period; Inflammatory response; Stress response; Regulation

Sun BF, Chen QP. Management of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 709-715 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/709.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.709

摘要

腹部外科围手术期过度炎症反应是由围手术期各种诱发因素引起的, 以炎细胞活化、细胞因子及炎性介质异常表达、促炎-抗炎网络体系失衡为基础, 导致各器官功能障碍的一系列病理生理学过程. 围手术期过度炎症反应是阻碍腹部外科患者康复的重要因素. 因此, 对围手术期过度炎症反应积极进行调控, 控制应激反应, 抑制过度炎症反应及其所造成的不良反应, 可以减少并发症发病率和死亡率, 保护重要器官功能, 从而加速患者的康复. 但目前对围手术期过度炎症反应的病理生理过程及调控措施的认识尚处初级阶段. 本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控措施进行系统介绍.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹部外科; 围手术期; 炎症反应; 应激反应; 调控

核心提要: 腹部外科围手术期主要从减少应激反应、营养支持治疗及药物治疗进行干预, 减少手术创伤, 降低手术应激反应, 减轻器官功能障碍, 调节机体新陈代谢, 维持生理稳态, 实现对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控.

孙宝房, 陈强谱. 腹部外科围手术期过度炎症反应的调控. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 709-715 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/709.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.709

0 引言

术前焦虑、营养不良、饥饿等, 术中手术创伤、麻醉、输血、低体温等, 术后疼痛、缺血、感染、胃肠功能障碍等因素[1-3]可通过不同途径引起局部炎症反应, 参与机体防御反应[4]. 如果大量炎症细胞活化, 活化的炎症细胞突破了炎症细胞产生炎症介质的自限性作用, 通过自我持续放大的级联反应, 使炎症反应不断扩大, 当超出机体代偿能力时, 机体出现过度炎症反应[4]. 腹部外科围手术期主要从减少应激反应、营养支持治疗及药物治疗进行干预, 减少手术创伤, 降低手术应激反应, 减轻器官功能障碍, 调节机体新陈代谢, 维持生理稳态, 实现对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控[5,6]. 因此, 本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控最新进展作一综述.

1 减少应激反应的措施

应激反应广义上讲为机体对刺激的反应, 刺激可能源自损伤、失血、感染等. 从发展的观点, 中枢神经系统对外部的损伤产生应激反应及内部反应. 在特殊条件下, 如腹部大手术, 应激引起的炎症反应不能自我限制或恢复, 超过机体的承受能力, 将会过度反应, 并导致进一步损伤组织. 所以, 减少手术应激反应, 可减轻器官功能障碍, 调节机体新陈代谢, 实现对炎症反应的调控[7]. 围手术期管理方案的实施, 包括围手术期饮食管理、硬膜外麻醉镇痛、小切口手术方式等, 调节手术应激反应, 增强胰岛素敏感性, 减少蛋白质的分解, 减轻炎症反应[8,9]. 合理的调控措施应贯穿于术前、术中及术后的各个环节.

1.1 术前措施

1.1.1 术前优化处理: 近年来, 伴发疾病引起广泛关注, 包括肥胖、糖尿病、高血压和肿瘤疾病. 这些伴发疾病显著增加术后并发症, 特别是老年人和肿瘤患者. 尽管手术技术的提高、围手术期处理的改善, 腹部大手术术后并发症高达30%[10]. 另外, 术前体力活动、营养状态、焦虑程度同样影响患者术后的恢复. 所以术前优化处理, 增强术前生理、营养及心理储备, 可增加患者对应激反应的承受能力, 减轻炎症反应[1].

1.1.2 术前宣传教育: 术前宣传教育包括: 麻醉与手术事项、术后早期进食、早期活动、疼痛控制等. 术前宣传教育可减轻患者的焦虑, 减轻应激反应[11].

1.1.3 减少术前禁饮食时间: 禁饮食期间, 机体为了维持正常的血糖水平, 需由肝糖原、脂肪、蛋白质给主要脏器提供能量, 这一代谢反

应需由胰高血糖素和肾上腺素协调. 饥饿时, 血清胰岛素水平较低, 由于上述激素的阻碍, 起效较慢. 胰岛素改变机体的代谢为: 脂肪转变为葡萄糖、维持蛋白质储存、葡萄糖转运至肌肉. 这一代谢保护机体, 减少手术应激损伤, 进而减少炎症反应[12]. 目前, 术前禁食6 h、禁水和流质食物2 h, 可有效减少胰岛素抵抗, 进而减少手术应激损伤、减少炎症反应. 术前2 h口服碳水化合物, 可增加胰岛素敏感性, 减少术后胰岛素抵抗, 减轻炎症反应[13].

1.1.4 预防应用抗生素: 最近的系统回顾研究[14,15], 切开皮肤前0.5-1.0 h或麻醉开始时给予抗生素, 手术时间超过3 h、超过所用抗生素半衰期的2倍, 术中出血超过1500 mL时追加单次剂量抗生素, 可有效减少术后感染发生率, 减轻应激反应.

1.2 术中措施

1.2.1 微创技术: 微创技术的基本原理是通过减少切口创伤和内部创伤, 来减少神经-内分泌激素释放, 降低炎症通路的激活. 其中, 腹腔镜缩减手术切口长度、钝性分开肌肉等来减少腹壁损伤; 同时, 腹腔镜技术可减少术中出血, 减轻术后疼痛, 减轻手术应激反应, 减少术后肠梗阻、呼吸功能障碍等的发生, 减轻炎症反应, 促进术后康复[1]. 单孔腹腔镜胆囊切除术证明了这一点, 降低红细胞沉降率、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 显著减轻炎症反应[16]. 另外, 相对于开腹手术, 腹腔镜结肠癌手术可减少对组织的损伤, 减少对肠道、血管及神经的刺激, 减轻炎症反应[17]. 腹腔镜技术中气腹术对心肺、代谢产生影响, 引起交感神经反应, 增加循环血中皮质醇、儿茶酚胺的释放, 但腹腔镜技术可减轻组织损伤, 改善术后脏器功能, 所以, 炎症反应总体上是减轻的[1].

另外, 改变切口方向, 纵切口变为横切口, 从而减少疼痛信号向中枢神经系统的传递, 减轻应激反应. Lindgren等[18]与Brown等[19]随机对照研究, 相对于腹部纵切口, 横切口可减少切口疝的发生, 减轻术后疼痛, 减少呼吸并发症的发生. 通过对腹部脏器的精细操作及现代技术的应用, 如超声刀等可减少对腹部的损伤, 减少术中出血, 减轻手术创伤[20]. 这些显著减轻手术应激反应及炎症反应.

1.2.2 术中预防低体温: 人体体温维持在较窄的范围内, 过低体温可导致机体结构与功能障碍. 同时, 复温过程儿茶酚胺、肾上腺素大量释放, 增加应激反应及炎症反应[2]. Wong等[21]随机对照试验证明: 在大的腹部外科手术中, 应用加热毯、输液加温可减少术后切口感染、减少输血、减少术后并发症, 减轻手术应激反应.

1.3 术后措施

1.3.1 术后镇痛: 有效的止痛有利于患者早期活动, 减轻疼痛相关的应激反应和器官功能障碍. 疼痛源自手术创伤, 手术创伤引起炎症反应和代谢反应, 而疼痛可加重炎症反应和代谢反应[3]. 调节疼痛传输的中枢在脊髓, 疼痛刺激下丘脑-垂体-肾上腺素轴和交感神经, 促进皮质醇、肾上腺素分泌, 进而引起促炎因子释放. 神经阻滞、中胸段硬膜外麻醉、镇痛阻断应激反应传入神经, 减少应激激素释放, 减轻术后分解代谢, 减少肠梗阻、恶性呕吐的发生和减轻疼痛, 减轻炎症反应, 维持机体内稳态. 其中, 区域麻醉药物的成分即局部麻醉药和镇痛佐剂通过各种机制、各种层次调控持续组织损伤引起的炎症反应, 促使机体稳态恢复[22].

1.3.2 术后早期进食: 术后早期进食, 可促进肠道功能早期恢复, 保护肠道黏膜, 防止菌群失调和易位, 减轻炎症反应. 另外, 食物刺激胃肠道, 激活胃肠道的神经内分泌系统, 促进肠道激素的合成与释放, 促进胆囊收缩、胆汁排泄、增加肝脏等实质脏器血流量, 减轻低氧血症, 增加肝细胞能量储存, 保护肝脏网状内皮系统, 促进肝脏功能的恢复[23]. 另外, 术后早期经口进食, 对腹部大手术后患者的优势在于在一定时期内增加胰岛素合成, 从而阻止蛋白质分解, 促进术后康复, 减少手术炎症反应[24].

1.3.3 目标导向性静脉补液: 围手术期低血容量和液体过量对机体都是有害的, 甚至增加死亡率. 目标导向性治疗是利用静脉补液和血管活性药物来达到血液最佳携氧能力. 个体化目标导向性静脉补液可减轻组织灌注不足或组织水肿, 促进组织修复, 减轻炎症反应, 促进康复[20]. Grocott等[25]荟萃分析证明, 目标导向性静脉补液可减少术后并发症的发生, 减少术后血清白介素(interleukin, IL)-6增加程度, 从而证明其减轻炎症反应.

1.3.4 胃管及尿管的早期去除: Rao等[26]荟萃分析证明胃管的早期去除可促进肠道功能的恢复, 减少肺部并发症的发生. 证明其减轻手术应激反应, 减轻炎症反应. McPhail等[27]的荟萃

相关报道

加速康复外科能够更好的促进各医学学科间的合作, 更注重减轻手术创伤, 更有利于减少手术并发症, 加速康复过程, 合理利用医学资源. 从病理生理学角度来看, 加速康复外科降低手术应激反应, 减轻器官功能障碍, 调节机体新陈代谢, 实现对炎症反应的调控.

创新盘点
本文从减轻应激反应、营养支持治疗、药物治疗3个方面对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控进行系统介绍. 在药物治疗方面, 特别介绍了中药及中药的不同炮制方法、不同配伍组分、不同配伍比例、分煎与合煎的不同等对抗炎作用产生重要的影响.

分析表明, 腹部外科手术后尿管的早期去除可减少菌血症的发生及患者不适感, 减轻应激反应. Hendren[28]随机对照实验证明, 结肠癌手术后, 相对于术后3-6 d去除尿管, 术后第1天去除尿管可减少脓毒血症、尿潴留的发生, 减轻应激反应.

2 营养支持治疗

手术创伤引起免疫调节异常, 增加氧化应激反应, 消弱免疫反应, 引起应激激素和炎症因子释放, 促使糖、脂肪、蛋白质分解代谢增加, 引起葡萄糖、游离脂肪酸、氨基酸释放入循环系统中[23,29]. 围手术期的营养支持治疗提供营养基质, 维持氮平衡, 改善营养状况; 调控炎症反应、调节代谢、免疫改善作用. 术后给予营养支持治疗, 可改善细胞吞噬能力、淋巴细胞有丝分裂、细胞因子分泌, 改善机体营养状态, 改善炎症调节[23]. 营养支持治疗中的精氨酸, 参与多种代谢途径, 是免疫细胞的必需底物, 特别是对淋巴细胞功能有重要影响[30]. 谷氨酰胺具有改善免疫应答的关键作用, 提高葡萄糖的代谢, 增加蛋白质合成, 保持肠道屏障结构和功能, 减少氧化应激[31]. ω-3不饱和脂肪酸具有特异抗炎作用, 通过介入膜结构中, 抑制促炎因子和花生四烯酸的产生, 控制炎症反应, 促进术后康复[32]. 张帆等[33]随机对照实验证实: 添加ω-3不饱和脂肪酸的肠外营养能阻断梗阻性黄疸患者术后过度炎症反应和多器官功能障碍的发生, 促使细胞及器官功能的恢复. 同时, 免疫增强剂(精氨酸、谷氨酰胺、ω-3不饱和脂肪酸)的应用, 调节细胞因子平衡和巨噬细胞-T细胞相互关系, 起保护性保护性免疫作用[23]. 所以, 营养支持治疗上调宿主免疫反应, 调节炎症反应, 改善术后蛋白质合成. 其中, 肠内营养对于手术后患者, 特别是危重的患者, 不仅提供了能量, 而且对免疫功能恢复、机体对抗感染起到了主要作用[34]. 陈强谱等[35]随机对照研究证实: 早期肠内营养支持治疗有助于改善患者的营养状态, 降低器官功能衰竭的发病率和术后并发症的发生率, 进而促进患者尽早康复.

3 药物治疗

类固醇、利多卡因、非甾体抗炎药、α-2激动剂等可用来治疗炎症反应, 阻止多器官功能障碍综合征的发生[5]. 目前, 临床上调控炎症反应的药物主要为: 糖皮质激素、水解酶抑制剂、自由基清除剂、非甾体抗炎药物等.

3.1 糖皮质激素 治疗剂量糖皮质激素通过与其受体结合来抑制炎症反应, 调节免疫功能, 是目前治疗炎症反应最有效的药物. 糖皮质激素经典调节途径: 通过与糖皮质激素受体脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)或其他转录因子结合来调控核基因或目标基因. 抑制肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)与IL-1转录、诱导型环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)产生及内皮性白细胞黏附分子-1和细胞间黏附分子-1等黏附分子的表达. 在炎症细胞中, 糖皮质激素增加细胞内抑制蛋白κB-α表达, κB-α阻止单核细胞因子κB激活[36]. 糖皮质激素调节免疫反应与炎症反应的各个方面, 包括: 细胞增殖、细胞因子和趋化因子分泌、细胞溶解活性、分化效应功能和免疫细胞抗体生产. 糖皮质激素抑制细胞免疫和辅助性T细胞1(T helper cell 1, Th1)细胞因子的产生, 通过分泌Th2细胞因子刺激体液免疫[37]. 但糖皮质激素可诱发加重感染、引起代谢紊乱、影响切口愈合、增加应激性溃疡、高血糖的发生, 故临床上应谨慎应用.

3.2 水解酶抑制剂 水解酶抑制剂抑制胰蛋白酶在多种组织中的蛋白水解作用, 并且发挥局部抗炎作用. 其中, 乌司他丁是一种水解酶抑制剂, 是治疗系统性炎症反应综合征的免疫调节剂. 其作用机制: 阻止多核白细胞衍生的弹性蛋白酶、TNF-α、促炎细胞因子、IL-1、IL-6、IL-8释放, 阻止脂多糖介导的氧化应激反应, 对血管内皮细胞起保护作用, 降低局部炎性细胞因子的释放, 抑制炎性反应[38]. Pang等[39]随机对照试验证明: 相对于对照组, 乌司他丁组IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α等促炎细胞因子显著降低, 抗炎细胞因子IL-10增加, 证明乌司他丁阻止炎症因子“瀑布式释放”, 防止术后并发症的发生. Shu等[40]: 在肝脏切除术中, 术前应用乌司他丁可降低术后系统性炎症反应综合征的发生的风险和IL-6、IL-8、TNF-α水平, 促进术后康复.

3.3 自由基清除剂 自由基是具有高度化学活性的物质, 是生命活动中多种生化反应的中间产物, 体内自由基过多或清除过慢, 自由基则会攻击并损坏大分子, 对细胞膜、核酸及机体

蛋白质等造成损伤, 进而引起炎症反应. 自由基清除剂是能清除自由基或阻断自由基参与氧化反应的物质. 自由基清除剂依达拉奉, 可清除自由基、保护内质网、抑制细胞膜脂质过氧化, 抑制全身炎性反应[41]. 螺旋藻具有抗氧化、免疫调节、抗炎活性, 可激活细胞内抗氧化酶, 阻止脂质过氧化反应和DNA损伤, 清除氧自由基, 增加超氧化歧化物和过氧化氢酶的活性[42]. 芒果苷具有抗氧化和抗炎双重活性, 激活清除自由基活性, 促进TNF-α、COX表达, 产生抗炎作用[43].

3.4 非甾体抗炎药 非甾体抗炎药主要通过抑制COX, 阻断花生四烯酸转化为前列腺素, 产生抗炎作用. 其中, COX-2主要存在于炎症和免疫细胞中, 主要通过细胞因子、炎症介质刺激产生, 促进炎症、发热、疼痛的产生.非甾体抗炎药主要阻止COX-2, 产生抗炎作用[44]. 非甾体抗炎药还可通过特殊的代谢反应来调节炎症和损伤减轻疾病的严重程度[44]. 但非甾体抗炎药可增加术后出血、消化道出血、哮喘、肝、肾毒性和心血管事件发生. 故应谨慎应用.

3.5 中药抗炎作用 中药、中药颗粒及中药汤剂具有抗炎作用, 但是大部分作用机制尚未明确, 尚需进一步研究. 白虎汤具有阻止前列腺素生成, 拮抗自由基, 降低CRP、铜蓝蛋白水平, 具有抗炎作用[45]. 玉玄颗粒具有抑制TNF、IL-1作用, 产生抗炎作用[46]. 黄芩提取物, 可减少前列腺素E2生成, 产生抗炎作用[47]. 布渣叶水提取物对抗早期毛细血管渗透作用, 产生抗炎作用[48]. 白花银背藤、板蓝根、佛甲草、甘草总皂苷、滑膜炎颗粒、金银花, 麻黄-甘草对, 香术茯苓颗粒等都具有一定水平的抗炎作用, 尚需进一步研究其抗炎机制.

另外, 中药的不同炮制方法、不同配伍组分、不同配伍比例、分煎与合煎的不同等对抗炎作用产生重要的影响. 大黄主要通过促进肠蠕动, 抑制细菌和内毒素移位, 以减轻炎症反应. 不同炮制的锭水大黄均有不同的泻下作用, 而具有不同功效的抗炎作用[49]. 不同配伍组分、不同配伍比例的芍药甘草汤具有不同的抗炎效果[50]. 防己黄芪汤合煎与分煎抗炎作用产生差异[51]. 这些的具体机制尚不清楚, 有待进一步研究确定.

5 结论

腹部外科围手术期通过减轻应激反应、营养支持治疗、药物治疗减轻炎症反应, 减少术后并发症发病率和死亡率, 促进患者的康复. 但手术引起一些反应机制尚未明了, 例如: 术后疲劳机制, 交感神经激活机制, 肠梗阻的机制等, 故缺乏调控措施. 由于患者对炎症反应的异质性, 可能在于遗传性, 因而缺乏完善的调控措施, 这些均需要更深层次的研究.

■应用要点

本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控最新进展进行了综述. 为临床腹部外科围手术期过度炎症反应的治疗提供了新思路, 对防止术后并发症, 保护重要器官功能, 提高患者生存率有一定的意义.

6 参考文献

1 Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Can J Anaesth* 2015; 62: 110-119 [PMID: 25501695 DOI: 10.1007/s12630-014-0264-0]

2 Drapalova J, Kopecky P, Bartlova M, Lacinova Z, Novak D, Maruna P, Lips M, Mraz M, Lindner J, Haluzik M. The influence of deep hypothermia on inflammatory status, tissue hypoxia and endocrine function of adipose tissue during cardiac surgery. *Cryobiology* 2014; 68: 269-275 [PMID: 24548542 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2014.02.007]

3 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝切除术围手术期过度炎症反应调控的多学科专家共识. 中华消化外科杂志 2014; 13: 751-755

4 Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, Koenderman L, Kubes P, Lilford RJ. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014; 384: 1455-1465 [PMID: 25390327 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5]

5 Watt DG, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. Enhanced Recovery After Surgery: Which Components, If Any, Impact on The Systemic Inflammatory Response Following Colorectal Surgery?: A Systematic Review. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1286 [PMID: 26356689 DOI: 10.1097/MD.0000000000001286]

6 Dobson GP. Addressing the Global Burden of Trauma in Major Surgery. *Front Surg* 2015; 2: 43 [PMID: 26389122 DOI: 10.3389/fsurg.2015.00043]

7 Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg* 2006; 141: 1132-1140 [PMID: 17116807 DOI: 10.1001/archsurg.141.11.1132]

8 Ahmed J, Khan S, Lim M, Chandrasekaran TV, MacFie J. Enhanced recovery after surgery protocols - compliance and variations in practice during routine colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14: 1045-1051 [PMID: 21985180 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02856.x]

9 Beamish AJ, Chan DS, Blake PA, Karran A, Lewis WG. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in gastric cancer surgery. *Int J Surg* 2015; 19: 46-54 [PMID: 26004350 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.021]

10 Lawson EH, Wang X, Cohen ME, Hall BL, Tanzman H, Ko CY. Morbidity and mortality after colorectal procedures: comparison of data from the American College of Surgeons case log system and the ACS NSQIP. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 1077-1085 [PMID: 21470879 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.03.002]

11 Díez-Álvarez E, Arrospide A, Mar J, Alvarez

名词解释

应激反应: 从分子到整体的不同层面出现的一种非特异性、相当广泛的反应. 其最基本的表现是以蓝斑-去甲肾上腺素能神经元/交感-肾上腺髓质轴和下去脑-垂体-肾上腺皮质轴的强烈兴奋为代表的神经内分泌反应.

U, Belaustegi A, Lizaur B, Larrañaga A, Arana JM. Effectiveness of pre-operative education in reducing anxiety in surgical patients. *Enferm Clin* 2012; 22: 18-26 [PMID: 22154548 DOI: 10.1016/j.enfcli.2011.09.005]

12 Kalhan SC. Fatty acids, insulin resistance, and protein metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2725-2727 [PMID: 19657046 DOI: 10.1210/jc.2009-1235]

13 Terashima H. Effects and limitations of preoperative carbohydrate loading: A review from the viewpoint of its mechanism of action. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2015; 116: 249-253 [PMID: 26422888]

14 Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD001181 [PMID: 24817514 DOI: 10.1002/14651858.CD001181.pub4]

15 O'Neal PB, Itani KM. Antimicrobial Formulation and Delivery in the Prevention of Surgical Site Infection. *Surg Infect* (Larchmt) 2016; 17: 275-285 [PMID: 26910558 DOI: 10.1089/sur.2015.272]

16 Viriyaroj V, Boonsinsukh T, Rookkachart T, Yigsakmongkol N. The Effects of Single-Dose Preoperative Intravenous Dexamethasone on Clinical Outcome after Laparoscopic Cholecystectomy. *J Med Assoc Thai* 2015; 98 Suppl 10: S112-S117 [PMID: 27276842]

17 Wang G, Jiang Z, Zhao K, Li G, Liu F, Pan H, Li J. Immunologic response after laparoscopic colon cancer operation within an enhanced recovery program. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1379-1388 [PMID: 22585532 DOI: 10.1007/s11605-012-1880-z]

18 Lindgren PG, Nordgren SR, Oresland T, Hultén L. Midline or transverse abdominal incision for right-sided colon cancer-a randomized trial. *Colorectal Dis* 2001; 3: 46-50 [PMID: 12791021 DOI: 10.1046/j.1463-1318.2001.00203.x]

19 Brown SR, Goodfellow PJ, Adam IJ, Shorthouse AJ. A randomised controlled trial of transverse skin crease vs. vertical midline incision for right hemicolectomy. *Tech Coloproctol* 2004; 8: 15-18 [PMID: 15057583 DOI: 10.1007/s10151-004-0044-x]

20 Harrison TS, Thompson NW. Multiple endocrine adenomatosis-I and II. *Curr Probl Surg* 1975; 12: 1-51 [PMID: 214 DOI: 10.1007/s00423-011-0790-y]

21 Wong PF, Kumar S, Bohra A, Whetter D, Leaper DJ. Randomized clinical trial of perioperative systemic warming in major elective abdominal surgery. *Br J Surg* 2007; 94: 421-426 [PMID: 17380549 DOI: 10.1002/bjs.5631]

22 Grosu I, Lavand'homme P. Continuous regional anesthesia and inflammation: a new target. *Minerva Anestesiol* 2015; 81: 1001-1009 [PMID: 25317576]

23 Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 66S-72S [PMID: 24009251 DOI: 10.1177/0148607113494406]

24 Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 569-575 [PMID: 18629592 DOI: 10.1007/s11605-008-0592-x]

25 Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth* 2013; 111: 535-548 [PMID: 23661403 DOI: 10.1093/bja/aet155]

26 Rao W, Zhang X, Zhang J, Yan R, Hu Z, Wang Q. The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 423-429 [PMID: 21107848 DOI: 10.1007/s00384-010-1093-4]

27 McPhail MJ, Abu-Hilal M, Johnson CD. A meta-analysis comparing suprapubic and transurethral catheterization for bladder drainage after abdominal surgery. *Br J Surg* 2006; 93: 1038-1044 [PMID: 16804872 DOI: 10.1002/bjs.5424]

28 Hendren S. Urinary catheter management. *Clin Colon Rectal Surg* 2013; 26: 178-181 [PMID: 24436671 DOI: 10.1055/s-0033-1351135]

29 Braga M. Perioperative immunonutrition and gut function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 485-488 [PMID: 22878242 DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283567d8f]

30 Winter G, Todd CD, Trovato M, Forlani G, Funck D. Physiological implications of arginine metabolism in plants. *Front Plant Sci* 2015; 6: 534 [PMID: 26284079 DOI: 10.3389/fpls.2015.00534]

31 Melis GC, ter Wengel N, Boelens PG, van Leeuwen PA. Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 59-70 [PMID: 15090905 DOI: 10.1097/00075197-200401000-00011]

32 Yaqoob P. Mechanisms underlying the immunomodulatory effects of n-3 PUFA. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 311-315 [PMID: 20546643 DOI: 10.1017/S0029665110001837]

33 张帆, 张凤芝, 林绪涛, 黄榘, 陈强谱, 胡凤爱. ω-3多不饱和脂肪酸对梗阻性黄疸患者术后全身炎症反应综合征的影响. 中华临床营养杂志 2011; 19: 242-245

34 张长习, 陈强谱, 张兴元. 免疫肠内营养的临床应用及评价. 中华临床医师杂志(电子版) 2011; 5: 3417-3420

35 陈强谱, 管清海, 张帆, 林旭涛, 黄巢, 张兴元. 梗阻性黄疸术后早期肠内营养对全身炎症反应综合征的影响. 中华普通外科学文献(电子版) 2009; 3: 392-396

36 Petta I, Dejager L, Ballegeer M, Lievens S, Tavernier J, De Bosscher K, Libert C. The Interactome of the Glucocorticoid Receptor and Its Influence on the Actions of Glucocorticoids in Combatting Inflammatory and Infectious Diseases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2016; 80: 495-522 [PMID: 27169854 DOI: 10.1128/MMBR.00064-15]

37 Hapgood JP, Avenant C, Moliki JM. Glucocorticoid-independent modulation of GR activity: Implications for immunotherapy. *Pharmacol Ther* 2016; 165: 93-113 [PMID: 27288728 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.002]

38 Atal SS, Atal S. Ulinastatin - a newer potential therapeutic option for multiple organ dysfunction syndrome. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2016; 27: 91-99 [PMID: 26565549 DOI: 10.1515/

jbcpp-2015-0003]
39 Pang XY, Fang CC, Chen YY, Liu K, Song GM. Effects of Ulinastatin on Perioperative Inflammatory Response and Pulmonary Function in Cardiopulmonary Bypass Patients. *Am J Ther* 2016; 23: e1680-e1689 [PMID: 26938752 DOI: 10.1097/MJT.0000000000000243]
40 Shu H, Liu K, He Q, Zhong F, Yang L, Li Q, Liu W, Ye F, Huang W. Ulinastatin, a protease inhibitor, may inhibit allogeneic blood transfusion-associated pro-inflammatory cytokines and systemic inflammatory response syndrome and improve postoperative recovery. *Blood Transfus* 2014; 12 Suppl 1: s109-s118 [PMID: 23736923 DOI: 10.2450/2013.0224-12]
41 舒雅, 何爱萍, 于金贵, 齐峰, 赵俊莺, 韩彬. 依达拉奉和1,6-二磷酸果糖联合应用对全身抗炎作用的影响. 临床麻醉学杂志 2010; 4: 281-283
42 Wu Q, Liu L, Miron A, Klímová B, Wan D, Kuča K. The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of Spirulina: an overview. *Arch Toxicol* 2016; 90: 1817-1840 [PMID: 27259333 DOI: 10.1007/s00204-016-1744-5]
43 Saha S, Sadhukhan P, Sil PC. Mangiferin: A xanthonoid with multipotent anti-inflammatory potential. *Biofactors* 2016; 42: 459-474 [PMID: 27219011 DOI: 10.1002/biof.1292]
44 Bozimowski G. A Review of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *AANA J* 2015; 83: 425-433 [PMID: 26742337]
45 徐向东, 赵海霞. 白虎汤的抗炎作用及其作用机理的研究. 时珍国医国药 2013; 24: 60-62
46 王爱武, 谢昧, 牟欣. 玉玄颗粒抗炎、祛痰及抑菌作用研究. 国际中医中药杂志 2013; 35: 221-224
47 李玲,高光武. 黄芩提取物的抗炎作用及其作用机制研究. 中国临床药理学杂志 2014; 6: 550-552
48 高玉桥, 梅全喜, 戴卫波, 曾聪彦. 布渣叶水提物抗炎作用的实验研究. 国际中医中药杂志 2010; 32: 16-17
49 杨伟鹏, 王怡薇, 王彦礼, 李涛, 代婉莹, 李先端. 不同炮制方法对大黄泻下、解热、抗炎作用的影响. 中国实验方剂学杂志 2011; 13: 117-119
50 朱广伟, 张贵君, 汪萌. 配伍组分、配伍比例对芍药甘草汤抗炎镇痛作用的影响. 药与临床研究 2014; 4: 323-325
51 闫艳, 杜晨晖, 张淑蓉, 黄慧, 赵彬, 郑德. 防己黄芪汤合煎与分煎药理作用比较研究. 山西中医学院报 2011; 1: 24-25

同行评价
本文综述了腹部外科围手术期过度炎症反应的调控, 主要从减少应激反应、营养支持治疗及药物治疗3方面进行综述. 文章综述内容详实, 条理较清晰, 有一定的临床意义.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}^{l}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 716-721

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.716

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

文献综述 REVIEW

附子理中汤在消化系统疾病中的应用

汪瑶

■背景资料
附子理中汤源于《三因极一病证方论》，组成药物为炮附子、人参、白术、干姜、甘草，诸药合用，具有补虚回阳、健脾温肾的作用，为先后天并补之剂，在消化系统的疾病中应用广泛.

汪瑶，浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310051

汪瑶，在读硕士，主要从事消化系统中西医结合治疗方向的研究.

作者贡献分布: 本综述由汪瑶独立完成.

通讯作者: 汪瑶，310051，浙江省杭州市上城区邮电路，浙江中医药大学附属第一医院消化内科. 1369244669@qq.com
电话: 0571-87068001

收稿日期: 2016-12-27
修回日期: 2017-02-03
接受日期: 2017-02-13
在线出版日期: 2017-03-18

Applications of Fuzi Lizhong decoction in digestive system diseases

Yao Wang

Yao Wang, Department of Gastroenterology, Affiliated First Hospital of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yao Wang, Department of Gastroenterology, Affiliated First Hospital of Zhejiang University of Chinese Medicine, Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China. 1369244669@qq.com

Received: 2016-12-27
Revised: 2017-02-03
Accepted: 2017-02-13
Published online: 2017-03-18

Abstract

Fuzi Lizhong decoction came from "Treatise on Three Categories of Pathogenic Factors", and it can nourish the spleen and stomach and treat middle Jiao deficiency or Yang deficiency of the spleen and kidney. Although Fuzi Lizhong decoction is famous for warming middle Jiao to dispel cold, it was rarely used alone to treat digestive system diseases. Modern physicians often combine Fuzi Lizhong decoction with traditional Chinese medicine or Western medicine to treat digestive system diseases, such as irritable bowel syndrome, drug-induced liver injury, chronic gastritis, ulcerative colitis, functional dyspepsia, chronic diarrhea and so on, with significant effects observed. This reflects the philosophy of treatment based on syndrome differentiation and same treatment for different diseases for traditional Chinese medicine. We recommend that in future research and clinical applications, Fuzi Lizhong decoction should be combined with emotional therapy based on the experience of traditional Chinese medicine to better exploit the unique advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of digestive diseases.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fuzi Lizhong decoction; Chronic gastritis; Ulcerative colitis; Drug-induced liver injury

Wang Y. Applications of Fuzi Lizhong decoction in digestive system diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 716-721 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/716.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.716

■同行评议者
石振东，副主任医师，沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房

摘要

附子理中汤源于《三因极一病症方论》，意在补虚回阳、温中散寒，治疗中焦虚寒或

脾肾阳虚证, 为温中祛寒之名方. 单用附子理中汤治疗消化系统的疾病较为少见, 现代医家常以中药联合或中西医结合的方法, 将其治疗于肠易激综合征、药物性肝损伤、慢性胃炎、溃疡性结肠炎、功能性消化不良、慢性腹泻等, 均疗效显著, 体现了中医辨证论治、异病同治的治疗思想. 建议在未来的研究与临床应用中, 在充分汲取中医各家的临证经验的基础上, 将情志疗法与方药的结合运用作为一个切入点, 以便更好地发挥中医药在治疗消化系统疾病方面的独特优势.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 附子理中汤; 慢性胃炎; 溃疡性结肠炎; 药物性肝损伤

核心提要: 附子理中汤是温中祛寒名方, 通过加减化裁临床应用广泛, 治疗中焦虚寒证或脾肾阳虚证疗效显著. 本文将附子理中汤在消化系统常见疾病中的应用进行综述, 为临床工作者进一步研究该方提供理论基础.

汪瑶. 附子理中汤在消化系统疾病中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 716-721 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/716.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.716

0 引言

附子理中汤由《伤寒论》中理中丸加炮附子而成, 为温中驱寒之名方, 其中附子大辛大热, 温补先天真阳; 白术苦温, 益气健脾, 培补中宫之土; 人参甘而微温, 补中益气、健脾益肺; 干姜辛热, 温中散寒、扶阳抑阴; 炙甘草甘温, 补脾益气、缓急止痛. 诸药合用, 共奏补土生火、健运中州之效, 为先后天并补之剂, 主要用于脾肾虚寒所致四肢厥逆、脘腹冷痛、呕吐泄泻等症. 清代名医郑钦安在《医理真传》中云: “余谓先后并补之方, 因附子之功在先天, 理中之功在后天也…非附子不能挽欲绝之真阳, 非姜、术不足以培中宫之气”[1]. 我们认为附子理中汤在消化系统疾病中的应用具有重要的指导意义, 现就近年来本方的临床应用作系统阐述, 为临床进一步研究提供参考.

1 慢性胃炎

慢性胃炎(chronic gastritis, CG)是由多种病因引起的胃黏膜非糜烂性炎症, 如黏膜色泽不均、颗粒状增殖及黏膜皱襞异常等, 组织学以显著炎症细胞浸润、上皮增殖异常、胃腺萎缩及瘢痕形成等为特点[2]. CG主要表现为中上腹不适、饱胀、钝痛、烧灼感. 现代医学研究认为, 慢性胃炎与物理、化学及生物性等有害因素长期作用于易感人体有关[3-6]. 当胃黏膜上皮遭受反复损害, 由于黏膜特异的再生能力, 引起黏膜化生, 最终导致不可逆的胃固有腺体萎缩, 甚至消失. 临床常以抗生素等西药治疗为主, 但不良反应较多, 患者服药依从性差, 也不利于提高患者的生活质量. 祖国医学认为本病属“胃脘痛”范畴, 多由饮食不节、情志不畅和劳倦过度有关[7]. 初期多为实证, 久则实证转虚, 迁延不愈致脾肾阳虚, 中焦虚寒则清阳不升, 浊阴不降, 故出现痞满便溏、不欲饮食、腹痛等症状. 李杲云: “阳精所降, 谓脾胃不和, 谷气下流, 收藏令行, 故其人夭”[8]. 治疗当温阳散寒, 益气健脾. 王丽华[9]治疗39例CG患者, 症见胃脘疼痛, 口吐清水, 乏力, 四肢厥冷, 大便溏, 舌淡苔白. 采用附子理中汤加味(附子理中汤组成药物基础上加上香附11 g, 白芍9 g, 蒲公英11 g, 干姜11 g, 甘草6 g, 茯苓26 g, 山楂11 g, 附子7 g, 砂仁9 g, 党参11 g, 三七9 g)治疗, 连用3疗程后, 患者症状均明显减轻. 黄炼巧等[10]将146例CG患者随机分为中药组75例, 对照组71例, 中药组口服附子理中丸, 对照组口服克拉霉素片0.25 g、甲硝唑片0.10 g、奥美拉唑胶囊20 mg、多潘立酮片10 mg. 治疗时间均为2 wk. 治疗结束后, 进行临床主要症状积分和临床疗效评定. 结果治疗后中药组上腹部胀痛、反酸、烧灼感的症状评分下降更明显, 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$). 中药组和对照组总有效率分别为94.7%、81.7%, 中药组总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 袁寿荣[11]认为对慢性胃炎采用加减附子理中汤治疗, 更能有效改善患者的临床症状和促进胃黏膜的修复, 比常规西药对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的清除率更高, 且不良反应发生率较低, 有利于提高患者的治疗效果, 值得推广.

2 溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种多病因引起的、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症, 有终生复发倾向[12]. 主要表现为反

研发前沿
实验研究发现附子理中汤具有免疫调节、镇痛抗炎的作用, 目前研究较多的为附子理中汤对机体炎症因子表达的影响. 随着中医药法的建立, 针对中医、中药的研究将会更深、更广, 探索出该方对人体的更多作用机制是目前亟待解决的问题.

相关报道
姬培震等通过实验研究发现附子理中汤灌肠对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠肠黏膜具有抗炎和修复作用, 机制可能与其抑制核因子-κB的激活, 下调肿瘤坏死因子-α、白介素-1β的表达有关.

创新盘点
本文结合附子理中汤在临床应用的实例, 系统阐述了该方的具体功用, 同时也体现了中医辨证论治的治疗思想.

复发作的腹泻、黏液脓血便及腹痛. 病变多自直肠开始, 逆行向近段发展, 可累及全结肠甚至末段回肠[13]. 临床上常采用5-氨基水杨酸、糖皮质激素或联合免疫抑制剂治疗. 本病属中医学“肠癖”“久泻”“休息痢”等范畴[14]. 祖国医学认为本病由外感时邪、内伤饮食导致脾胃功能失健, 久泻致脾肾阳虚, 命门火衰, 不能温煦脾土, 从而阴寒内盛, 水谷不化. 治疗应温阳健脾化湿. 附子理中汤中诸药合用, 具有温经散寒、健脾温肾的作用, 标本兼顾、脾肾双补, 从而清浊各行其道, 故临床疗效显著. 李水芹等[15]治疗1例UC患者: 症见腹痛腹泻, 完谷不化, 神疲乏力, 形体消瘦, 面色无华, 食少纳呆, 腰膝酸冷, 四肢不温, 舌质淡、舌体胖有齿痕、苔厚腻微黄少津, 中医辨为泄泻(脾肾阳虚证). 治宜温补脾肾, 涩肠止泻. 予附子理中汤治疗: 制附子30 g、晒人参30 g、白术15 g、炮姜15 g、炙甘草30 g, 水煎150 mL, 于早餐后温热灌肠治疗. 10 d后, 上述症状明显减轻. 连用两个疗程后, 行结肠镜检查提示: 结肠黏膜溃疡病灶消失, 未见糜烂和新生物; 直肠黏膜轻度充血、水肿, 未见糜烂、溃疡、新生物和出血点. 1年后复查结肠镜提示: 乙状结肠下段至直肠黏膜光滑, 未见充血、水肿. 随访12 mo症状未再发, 体质量增加约10 kg, 生活质量明显提高. 李春耕[16]用附子理中汤合白头翁汤加味治疗直乙型UC 70例, 通过随访, 发现治疗效果良好, 尤以2 wk后, 治疗效果更加明显. 肖福香等[17]采用随机的方法将60例脾肾阳虚型UC患者分为对照组和研究组各30例, 分别给予柳氮磺胺嘧啶以及加味附子理中汤的治疗方法, 结果显示研究组的治疗总体有效率比对照组高(P<0.05), 其中对照组中显效、有效以及无效的分别为17例、8例以及5例, 总有效率83.3%; 研究组中显效、有效以及无效的分别为20例、9例以及1例, 总有效率96.7%. 陈军等[18]认为加味附子理中汤联合柳氮磺吡啶治疗脾肾阳虚型(活动期)UC较单用柳氮磺吡啶临床疗效更好, 值得推广应用.

3 慢性腹泻

腹泻是指排便次数明显增多(>3次/d), 粪质稀薄(含水量>85%), 粪便量增加(>200 g/d), 可含有未消化食物或脓血, 常伴有排便急迫感、肛周不适、失禁等症状. 慢性腹泻指病程超过2 mo的腹泻或间歇期为2-4 wk内的复发性腹泻[19]. 现代医学根据其发病机制分为渗透性腹泻、渗出性腹泻、分泌性腹泻和动力异常性腹泻4种类型[20]. 由于病因较复杂, 且许多药物的不良反应多, 疗效往往事与愿违. 中医治疗慢性腹泻有特色之处, 往往能收到桴鼓之效. 本病归属于中医“泄泻”范畴, 《景岳全书•泄泻》载: “肾为胃关, 开窍于二阴, 所以二便之所闭, 皆由肾脏所主, 今肾中阳气不足, 则命门火衰…阴气盛极之时, 则令人洞泄不止也”[21]. 因此, 慢性腹泻与脾肾功能密切相关, 命门火衰, 脾胃虚寒是其病因病机关键所在. 杨松波[22]将140例慢性腹泻患者随机分为治疗组70例, 对照组70例. 治疗组采用附子理中汤加减(制附子3 g、干姜6 g、党参15 g、白术15 g、炙甘草10 g)治疗. 腹痛明显加白芍15 g、防风15 g; 腹泻明显者加柴胡10 g、葛根10 g; 舌苔厚腻者加佩兰10 g、苍术10 g; 腹部胀满者加厚朴10 g. 对照组按常规剂量服用金双歧和肠炎宁胶囊. 结果显示: 治疗组70例中显效42例, 有效26例, 无效2例, 总有效率97%; 对照组70例中显效23例, 有效41例, 无效6例, 总有效率91%. 吴丽辉等[23]治疗慢性腹泻患者74例, 其中治疗组42例, 对照组32例. 治疗组42例中治愈16例占38.1%, 总有效率88.1%; 对照组32例中治愈6例占18.7%, 总有效率71.8%. 宫凤英等[24]治疗1例3岁腹泻患者, 大便呈稀水样, 伴少许白色黏液, 有时夹有完谷, 面色萎黄, 肌肉松软, 胃纳差, 精神萎靡, 四肢厥冷, 舌淡苔白, 脉细沉. 证属脾肾阳虚泄泻, 遵“三阴统于太阴”“治太阴保少阴”之理, 予附子理中汤合吴茱萸汤(黑顺片5 g, 干姜2.5 g, 炙甘草10 g, 白术15 g, 太子参10 g, 生山茱萸10 g)治本, 服5剂后, 大便颜色、性状转为正常, 精神渐佳, 食量大增而愈. 因此, 临床上抓住慢性腹泻基本病机, 运用附子理中汤加味治疗能获得较好疗效, 比单纯运用西药治疗更具有优势.

4 功能性消化不良

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指由胃和十二指肠功能紊乱引起的餐后饱胀不适、早饱感、上腹灼热感、嗳气、恶心、呕吐、食欲下降、上腹痛等症状, 经检查排除了器质性疾病的一组临床综合征, 是消化系统的常见病和多发病. 本病归属于中医的

“痞满”、“胃脘痛”、“嘈杂”、“嗳气”、“呃逆”、“呕吐”等范畴[25]. 中医学认为, 本病的发生与情志不畅、饮食所伤、外邪内积、脾胃虚弱等因素有关, 病因病机涉及胃、脾、肝三脏[26]. 脾虚气滞为基本病机, 且贯穿于疾病的始终[27]. FD治疗上西医一般采用促胃肠动力、抑制胃酸、保护胃黏膜、抗*H. pylori*、抗抑郁剂及心理调护等对症治疗, 但目前临床疗效时常不佳, 而中医药在本病的治疗上取得了较好疗效. 梁谊深等[28]将80例FD患者随机分成治疗组和对照组, 治疗组采用附子理中汤加减结合针灸治疗, 中药方用: 制附子10 g(先煎60 min)、炙甘草8 g、红参12 g、炮姜20 g、白术15 g, 1剂/d, 腹胀者加厚朴10 g, 胃痛者加白芍20 g, 泛酸重者加海螵蛸18 g, 纳差者加焦三仙15 g, 病久兼血瘀者加三七粉3 g(冲服). 对照组口服多潘立酮片(吗丁啉), 10 mg/次, 3次/d. 两组治疗4 wk后, 治疗组痊愈15例, 显效19例, 有效5例, 无效1例, 总有效率97.5%; 对照组痊愈10例, 显效12例, 有效10例, 无效8例, 总有效率80.0%, 两组差异显著(P<0.05). 史萍慧等[29]认为中西医结合治疗能有效改善FD患者的临床症状和生活质量, 整体疗效优于单纯西药治疗, 复发率小, 长期疗效好.

5 肠易激综合征

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛、腹胀伴大便习惯或性状改变为特征的功能性肠病[30]. 本病的发病机制尚未完全明确, 目前研究[31-37]认为主要与胃肠道动力、内脏高敏感性、黏膜免疫、肠道微生态、脑肠轴及脑肠肽异常以及精神心理障碍等因素有关. 中医认为, 本病病因主要为外邪侵袭、饮食所伤、情志失调、劳损体衰及先天禀赋异常. 清代吴鹤皋云: “泻责之脾, 痛责之肝, 肝责之实, 脾责之虚, 脾虚肝实, 故令痛泻.” 肝失条达为发病之标, 脾胃虚弱为致病之本. 肝气不舒, 克制脾土, 脾胃虚弱, 无法受纳水谷、运化精微, 导致水谷停滞, 清浊不分, 混杂而下, 表现为泄泻. 若日久不愈, 中阳渐衰, 寒从中来, 必伤及于肾阳. 治宜温肾健脾. 徐厚禄等[38]治疗腹泻型IBS患者男79例, 女47例, 采用附子理中汤加味(党参12 g, 白术10 g, 干姜6 g, 炙甘草6 g, 制附子10 g, 补骨脂12 g, 五味子6 g, 吴茱萸5 g, 肉豆蔻6 g, 大枣5枚)治疗, 腹痛甚者加木香、白芍各10 g, 腹胀甚者加茯苓、砂仁各10 g, 呕吐者加丁香6 g. 治疗结果: 经治疗1-2个疗程, 治愈99例(78.6%), 好转15例(11.9%), 无效12例(9.5%), 总有效率90.5%. 治疗中无明显不良反应. 随访6 mo-3年, 未见复发. 王正文[39]用参苓白术散合附子理中汤治疗IBS 50例, 并与黄连素片联合蒙脱石散剂治疗42例对照观察, 结果: 治疗组治愈22例, 显效18例, 有效7例, 无效1例, 总有效率94.00%; 对照组治愈12例, 显效13例, 有效8例, 无效9例, 总有效率78.57%. 武志娟等[40]将62例IBS患者随机分为2组. 中药组32例予以附子理中汤颗粒剂治疗, 西药组30例予得舒特治疗. 疗程均为4 wk. 结果总有效率中药组93.8%, 西药组76.7%, 2组比较, 差异有显著性差异(P<0.05), 提示中药组在改善症状方面较西药组有优势. 燕贞[41]治疗30例IBS患者, 均给予患者附子理中汤加茯苓治疗, 治疗后患者总有效率为96.67%, 患者治疗后的症状积分子有明显下降, 治疗前后数据比较差异显著, 具有统计学意义(P<0.05). 殷慧芳[42]在临床上用参苓白术散合附子理中汤治疗脾虚湿阻型IBS患者47例, 并用盐酸小檗碱治疗47例进行对照, 治疗组痊愈28例, 显效12例, 有效5例, 无效2例, 总有效率为95.7%; 对照组痊愈18例, 显效11例, 有效6例, 无效12例, 总有效率为74.5%. 以上结果均表明, 治疗组疗效优于对照组. 综上分析, 现代医学多采用对症治疗方法, 疗效往往不够理想. 祖国医学认为本病主要是由情志异常引起, 通过附子理中汤加味能补脾土、泻肝木、温肾阳, 切中病机, 因而能取得较好疗效.

6 药物性肝病

药物性肝病(drug-induced liver injury, DILI)是指使用一种或多种药物后, 由药物或其代谢产物引起的肝损伤, 是常见且较严重的药源性疾病. DILI临床常表现为肝区疼痛、黄疸、乏力、纳差等, 慢性药物性肝病可见肝肿大、肝掌、蜘蛛痣等体征. 由于新的药物种类增多, DILI发病率呈逐年上升趋势. 本病归属于中医学“胁痛”、“黄疸”、“积聚”等范畴. 现代医学认为, DILI根据不同药物导致急性肝损伤的靶位和用药后血清转氨酶升高的特点, 可分为肝细胞性损伤、胆汁淤积性肝损

应用要点

本文将附子理中汤在慢性胃炎、UC、功能性消化不良等常见消化系统的疾病中的应用作一综述, 方便读者对该方的功用有更好的了解, 也为临床工作者对该方的研究提供理论基础.

名词解释
肠易激综合征(IBS): 是一组持续或间歇发作, 以腹痛、腹胀、排便习惯和/或大便性状改变为临床表现, 而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病.

伤和混合性肝损伤. 祖国医学认为, 肝主疏泄, 主气血津液运行, 药毒侵犯机体, 影响脾胃运化功能, 中焦气机逆乱, 气血生化不足, 肝脏缺乏气血濡养, 导致脏腑功能失调, 气血运行受阻, 水湿代谢失常, 从而导致本病. 基本病机为湿热毒邪蕴结, 肝脾不和. 病理特点为虚实夹杂, 治疗应攻补兼施, 标本同治. 中药具有良好的保护肝脏、改善肝功能的作用, 作用机制是多靶点、多途径的[43]. 刘秋琳等[44]将120例住院化疗后致肝损伤患者分为观察组和对照组各60例, 观察组每日服用附子理中汤(熟附子10 g, 党参30 g, 炒白术10 g, 干姜25 g, 炙甘草25 g)1剂, 共7 d. Ⅰ度肝功能损伤患者同时应用硫普罗宁、还原型谷胱甘肽或甘草酸二铵单一药物保肝治疗, Ⅱ度-Ⅲ度肝功能损伤患者应用上述任意二联保肝药物, 疗程均为7 d. 对照组不服用中药, 西药保肝药物同观察组, 疗程7 d. 治疗后观察组显效、有效、无效例数分别为49、11、0例, 对照组上述例数分别为31、29、0例, 两组显效率分别为82%、52%. 治疗后两组肝功能分级构成比较有显著差异(P<0.01). 朱云等[45]证实, 中医药治疗DILI临床疗效肯定, 初步研究证明中药可通过清除自由基、抑制脂质过氧化、提高GSH含量、改善肝脏微循环等机制, 促进损伤肝细胞的修复.

7 结论

附子理中汤是温中祛寒名方, 具有免疫调节、镇痛抗炎的作用[46-50], 临床上通过加减化裁可应用于内科、妇科、儿科等多个领域. 诸药合用, 温散脾胃之寒, 重建中焦之阳, 治疗脾胃虚寒之证疗效显著, 体现了中医辨证论治、异病同治的治疗思想. 当代中医学者应结合先进的科技, 大力研究和发展该方诸多应用, 探索出新的针对疑难杂病的附子理中汤类方, 以期更好地发挥中医药的优势.

8 参考文献

1 胡克晋. 浅谈从脾胃论治肝病. 中国中医药现代远程教育 2015; 13: 132-134
2 沈斌. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效观察. 实用中西医结合临床 2016; 16: 72-74
3 Cui J, Liu Y, Hu Y, Tong J, Li A, Qu T, Qin X, Du G. NMR-based metabonomics and correlation analysis reveal potential biomarkers associated with chronic atrophic gastritis. *J Pharm Biomed Anal* 2017; 132: 77-86 [PMID: 27697573 DOI: 10.1016/j.jpba.2016.09.044]
4 Schulz C, Schütte K, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and Other Gastric Microbiota in Gastroduodenal Pathologies. *Dig Dis* 2016; 34: 210-216 [PMID: 27028228 DOI: 10.1159/000443353]
5 Ko Y, Tang J, Sanagapalli S, Kim BS, Leong RW. Safety of proton pump inhibitors and risk of gastric cancers: review of literature and pathophysiological mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 53-63 [PMID: 26560097 DOI: 10.1517/14740338.2016.1118050]
6 Zak MIu. The role of chronic gastritis in past medical history with NSAID administration in patients with osteoarthrosis. *Lik Sprava* 2014; (11): 93-97 [PMID: 25528842]
7 蔡晓蕾, 王常松, 李灿东. 慢性浅表性胃炎中医病因病机研究概况. 光明中医 2014; 29: 1582-1583
8 何晶, 罗湛滨. 浅析“脾”的护卫功能. 世界中西医结合杂志 2015; 10: 1016-1018, 1026
9 王丽华. 附子理中汤治疗慢性胃炎的临床疗效分析. 中国医药指南 2013; 11: 501-502
10 黄炼巧, 陈娜. 两种用药方案治疗慢性浅表性胃炎的疗效比较. 中国药物经济学 2015; 10: 96-97
11 袁寿荣. 加减附子理中丸治疗慢性胃炎的临床疗效探讨. 中药药理与临床 2015; 31: 246-248
12 张利霞, 张振明, 冯伟. 溃疡性结肠炎发作期治疗的体会. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 71, 76
13 蒙竹韵, 李桂贤, 邓湘君, 王雪, 刘丹, 李哮天. 溃疡性结肠炎的中西医治疗概况. 湖南中医杂志 2016; 32: 166-168
14 李龙华, 何凌, 张小萍. 张小萍教授分期论治溃疡性结肠炎经验探讨. 湖南中医药大学学报 2015; 35: 38-41
15 李水芹, 王飞, 李雪萍, 张怡, 雷鸣. 附子理中汤外用治疗溃疡性结肠炎. 江西中医学院学报 2012; 24: 38-39
16 李春耕. 附子理中汤合白头翁汤加味治疗直乙型溃疡性结肠炎70例. 陕西中医 2014; 35: 531-532
17 肖福香, 万莉华, 陈舞燕. 加味附子理中汤应用于脾肾阳虚型溃疡性结肠炎治疗的有效性分析. 数理医药学杂志 2016; 29: 874-875
18 陈军, 鲁磊, 刘志国. 加味附子理中汤治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 624-625, 627
19 尹于虎, 王翱, 安吉红, 符世通. 腹泻的病因、诊断及治疗. 世界最新医学信息文摘 2016; 16: 178-179
20 马邦云, 徐斌. 非感染性腹泻的中西医治疗现状. 中医药导报 2015; 21: 96-99
21 孔亚菲. 周正华治疗泄泻的临床用药经验. 当代医药论丛 2016; 14: 128-129
22 杨松波. 附子理中汤加减治疗慢性腹泻70例. 内蒙古中医药 2015; 34: 51
23 吴丽辉, 陈建辉. 附子理中汤加味治疗慢性腹泻42例临床观察. 四川中医 2014; 32: 104-105
24 宫凤英, 朱淑然, 文毓声, 黄荣铝, 王中华, 吕英. 附子理中汤合吴茱萸汤加减治疗小儿慢性泄泻1例. 河南中医 2012; 32: 1280
25 程秋实, 汪龙德, 刘俊宏, 毛兰芳. 中医药治疗功能性消化不良的研究进展. 中华中医药学刊 2015; 33: 70-72
26 郝筱倩, 杨斌, 刘兴山. 现代中医在功能性消化不良治疗上的研究进展. 中医研究 2012; 25: 75-77
27 李妍, 刘华一. 功能性消化不良中医治疗近况. 辽宁中医药大学学报 2014; 16: 166-168
28 梁谊深, 谢胜, 刘静. 针灸结合附子理中汤治疗功能性消化不良40例. 针灸临床杂志 2012; 28: 29-30
29 史萍慧, 琚坚. 中西医结合治疗功能性消化不良临床疗效观察. 光明中医 2015; 30: 2564-2568

30 马雯璐. 肠易激综合征中医治疗概况. 实用中医药杂志 2016; 32: 292-294
31 Ceuleers H, Van Spaendonk H, Hanning N, Heirbaut J, Lambeir AM, Joossens J, Augustyns K, De Man JG, De Meester I, De Winter BY. Visceral hypersensitivity in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome: The role of proteases. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10275-10286 [PMID: 28058009 DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10275]
32 El-Salhy M, Hausken T, Gilja OH, Hatlebakk JG. The possible role of gastrointestinal endocrine cells in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 139-148 [PMID: 27927062 DOI: 10.1080/17474124.2017.1269601]
33 Collins SM. The Intestinal Microbiota in the Irritable Bowel Syndrome. *Int Rev Neurobiol* 2016; 131: 247-261 [PMID: 27793222 DOI: 10.1016/bs.irn.2016.08.003]
34 Chu H, Fox M, Zheng X, Deng Y, Long Y, Huang Z, Du L, Xu F, Dai N. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical Characteristics, Psychological Factors, and Peripheral Cytokines. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 3230859 [PMID: 27379166 DOI: 10.1155/2016/3230859]
35 Ratanasirintrawoot S, Israsena N. Stem Cells in the Intestine: Possible Roles in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 367-382 [PMID: 27184041 DOI: 10.5056/jnm16023]
36 Tsang SW, Auyeung KK, Bian ZX, Ko JK. Pathogenesis, Experimental Models and Contemporary Pharmacotherapy of Irritable Bowel Syndrome: Story About the Brain-Gut Axis. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14: 842-856 [PMID: 27009115 DOI: 10.2174/1570159X14666160324144154]
37 Xu XJ, Liu L, Yao SK. Nerve growth factor and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): a potential therapeutic target? *J Zhejiang Univ Sci B* 2016; 17: 1-9 [PMID: 26739521 DOI: 10.1631/jzus.B1500181]
38 徐厚禄, 彭勇. 附子理中汤加味治疗腹泻型肠易激综合征126例. 中国民间疗法 2011; 19: 38
39 王正文. 参苓白术散合附子理中汤治疗肠易激综合征50例疗效观察. 河北中医 2013; 35: 1496-1497
40 武志娟, 黄穗平, 张志敏. 附子理中汤治疗脾肾阳虚型肠易激综合征(腹泻型)临床观察. 新中医 2012; 44: 32-34
41 燕贞. 中医治疗腹泻型肠易激综合征的临床效果观察. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 158
42 殷慧芳. 参苓白术散合附子理中汤治疗肠易激综合征脾虚湿阻型临床分析. 亚太传统医药 2014; 10: 123-124
43 高晶, 彭海燕, 章永红. 药物性肝损伤的中医药研究. 长春中医药大学学报 2011; 27: 741-743
44 刘秋琳, 孙衍伟. 附子理中汤联合西药治疗化疗药物性肝损伤的临床观察. 中国老年保健医学 2015; 13: 73-74
45 朱云, 成佳黛, 王立福, 杨慧银, 王仲霞, 周坤, 肖小河, 李永纲. 中医药治疗药物性肝损伤的研究概况. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 254-256
46 张艳晓, 张怡, 姬陪震, 谢沛俊, 方锐洁. 附子理中汤抗炎镇痛作用的实验研究. 中医学报 2015; 30: 542-544
47 韦祎, 唐汉庆, 李晓华, 朱晓莹. 附子理中汤对脾阳虚证大鼠免疫细胞因子的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 179-182
48 张艳晓, 方锐洁, 白少玉, 姬培震, 张怡. 附子理中汤灌肠调控溃疡性结肠炎大鼠IL-6、IL-8及ICAM-1的实验研究. 中国中医基础医学杂志 2016; 22: 351-354
49 谢文娟, 张志敏, 武志娟. 附子理中汤对D-IBS大鼠血清TNF-α、IL-10的影响. 中国中医急症 2013; 22: 1287-1288
50 武志娟, 谭玮璐, 张志敏, 谢文娟. 附子理中汤对腹泻型肠易激综合征模型大鼠血清IL-8、5-HT的影响. 江苏中医药 2016; 48: 75-77

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

同行评价

本文对附子理中汤在常见消化系统疾病中的应用进行了系统阐述, 层次清晰, 文字流畅, 对临床具有较高的指导价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 722-725

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.722

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对2型糖尿病患者血液生化指标及体质的影响

严海燕

背景资料

近年来2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病率呈不断上升的趋势, 糖尿病并发症的发生率、病死率、致残率也逐年上升. 目前, 临床多采用他汀类降脂药对患者进行治疗, 能够达到一定降脂效果; 清热燥湿法能够对T2DM患者血液生化指标及体质产生影响. 二者对治疗T2DM均有一定的疗效, 但存在一定缺陷, 效果不能达到临床要求.

严海燕, 宁波大学医学院附属医院内分泌科 浙江省宁波市 315020

严海燕, 主治医师, 研究方向为糖尿病.

作者贡献分布: 本文由严海燕独立完成.

通讯作者: 严海燕, 主治医师, 315020, 浙江省宁波市江北区人民路247号, 宁波大学医学院附属医院内分泌科.
zhenyanhan@163.com
电话: 0574-87035513

收稿日期: 2016-12-29
修回日期: 2017-02-03
接受日期: 2017-02-20
在线出版日期: 2017-03-18

Effect of heat-clearing and dampness-expelling therapy combined with rosuvastatin on blood biochemical parameters and physical fitness in patients with type 2 diabetes mellitus

Hai-Yan Yan

Hai-Yan Yan, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Medical School of Ningbo University, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Yan Yan, Attending Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Medical School of Ningbo University, 247 Renmin Road, Jiangbei District, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China. zhenyanhan@163.com

Received: 2016-12-29
Revised: 2017-02-03
Accepted: 2017-02-20
Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of heat-clearing and dampness-expelling therapy combined with rosuvastatin on biochemical indexes and physical fitness in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS

Eighty-six type 2 diabetic patients treated at our hospital from March 2015 to December 2015 were selected and randomly divided into a control group and an experimental group, with 43 cases in each group. Patients in the control group were treated with heat-clearing and dampness-expelling therapy alone, and the experimental group was treated with heat-clearing and dampness-expelling therapy plus rosuvastatin. After 12 wk of treatment, blood biochemical indexes, physical indexes and adverse reactions of the two groups were compared.

RESULTS

After treatment, fasting blood glucose and triglyceride levels were significantly lower in the experimental group than in the control group (6.14 mmol/L ± 2.14 mmol/L *vs* 7.04 mmol/L ± 2.15 mmol/L, $P < 0.05$; 0.16 mmol/L ± 1.43 mmol/L *vs* 1.74 mmol/L ± 0.23 mmol/L, $P < 0.05$); body fat percentage was significantly lower in the experimental group than in the control group (29.16 ± 4.29 *vs* 34.24 ± 4.52, $P < 0.05$). Patients in both groups showed no obvious adverse reactions such as allergy, nausea, vomiting, diarrhea, and muscle pain.

同行评议者

白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科; 崔彦, 主任医师, 解放军第306医院普通外科; 罗茂, 副研究员, 四川医科大学药物研究中心

CONCLUSION
Heat-clearing and dampness-expelling therapy combined with rosuvastatin can reduce blood biochemical parameters and improve physical fitness in patients with T2DM, with no obvious adverse reactions.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Heat-clearing and dampness-expelling therapy; Rosuvastatin; Blood biochemical indexes; Type 2 diabetes mellitus; Physical fitness

Yan HY. Effect of heat-clearing and dampness-expelling therapy combined with rosuvastatin on blood biochemical parameters and physical fitness in patients with type 2 diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 722-725 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/722.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.722

摘要
目的
探究清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血液生化指标及体质的影响.

方法
选取宁波大学医学院在2015-03/2015-12接受治疗的患者86例T2DM患者, 将患者按照随机数表的方式分成对照组和实验组各43例. 对照组服用瑞舒伐他汀, 实验组在对照组的基础上给予清热燥湿法治疗, 治疗12 wk后观察两组患者的各项血液生化指标和体质指标以及不良反应.

结果
实验组治疗后空腹血糖下降的幅度较对照组明显(6.14 mmol/L±2.14 mmol/L *vs* 7.04 mmol/L±2.15 mmol/L, $P<0.05$), 差异具有统计学意义; 实验组治疗后甘油三酯下降的幅度较对照组明显(1.43 mmol/L±0.16 mmol/L *vs* 1.74 mmol/L±0.23 mmol/L, $P<0.05$), 差异具有统计学意义; 实验组治疗后体脂百分比下降幅度较对照组明显(29.16±4.29 *vs* 34.24±4.52, $P<0.05$), 差异具有统计学意义; 两组患者治疗后均无明显过敏、恶心呕吐、腹泻、肌痛等不良反应现象.

结论
清热燥湿法联合瑞舒伐他汀能够降低T2DM患者各项血液生化指标, 提高患者的体质健康水平, 治疗效果显著.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 清热燥湿法; 瑞舒伐他汀; 血液生化指标; 2型糖尿病; 体质

核心提要: 他汀类降脂药对治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)具有一定的效果, 清热燥湿法对T2DM患者血液生化指标及体质有显著影响. 本文旨在探究清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对T2DM患者的治疗效果.

严海燕. 清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对2型糖尿病患者血液生化指标及体质的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 722-725 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/722.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.722

0 引言
随着人们生活水平的逐渐提高和生活方式的慢慢改变, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病率在全球呈明显的上升趋势, 且糖尿病并发症的发生率、病死率、致残率也呈逐渐增长的趋势[1]. T2DM患者发生的主要因素之一是患者的自身的血脂异常, 目前治疗T2DM的主要药物之一为他汀类降脂药, 其能够在一定程度上起到降脂的疗效. 研究[2]表明, 清热燥湿法对T2DM患者血液生化指标及体质有较为显著的影响, 本文联合清热燥湿法及瑞舒伐他汀对T2DM患者血液生化指标及体质的影响进行探究, 报告如下.

1 材料和方法
1.1 材料 研究选取宁波大学医学院在2015-03/2015-12接受治疗的患者86例T2DM患者, 将患者按照随机数表的方式分成对照组和实验组各43例. 对照组: 其中男29例, 女14例, 年龄是46-67岁, 平均年龄为56.36岁±10.5岁, 实验组: 其中男29例, 女14例, 年龄为50-68岁, 平均年龄为55.63岁±11.4岁. 纳入标准: (1)被宁波大学医学院已确诊为T2DM的患者; (2)年龄≥18周岁, 且无严重糖尿病并发症者; (3)肾功能健全且无肝脏疾病和/或肝酶升高的患者; (4)能耐受他汀类药物的患者; (5)需经患者及其家属同意. 两组患者间性别、年龄等临床资料无明显差异($P>0.05$). 本研究经医院伦理委员会批

研发前沿
本文主要对清热燥湿法联合瑞舒伐他汀治疗T2DM患者的效果进行探究.

相关报道
王伟等指出瑞舒伐他汀对T2DM患者具有很好的降脂作用, 能够很好的改善高敏C反应蛋白水平, 对治疗T2DM效果明显.

创新盘点
本文将清热燥湿法与瑞舒伐他汀联合，与单用瑞舒伐他汀疗效进行对比，探究清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对T2DM患者的疗效.

表 1　两组患者在治疗前后的血液生化指标比较 (n = 43)

分组	FBG(mmol/L)	HbA_{1c}(%)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)
对照组						
治疗前	8.23±3.09	6.67±1.74	2.21±0.26	1.38±0.26	3.48±0.46	6.18±1.74
治疗后	7.04±2.15^{c}	5.58±2.31^{c}	1.74±0.23^{c}	1.34±0.24	2.84±0.35^{c}	5.04±1.75^{c}
实验组						
治疗前	8.23±2.24	6.79±2.67	2.21±0.23	1.35±0.24	3.45±0.73	6.15±1.52
治疗后	6.14±2.14^{ac}	4.65±1.34^{ac}	1.43±0.16^{ac}	1.43±0.35	2.33±0.59^{ac}	4.16±1.46^{ac}

^{a}P<0.05 *vs* 对照组同期数据; ^{c}P<0.05 *vs* 同组内患者治疗前比较. FBG: 空腹血糖; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; TC: 总胆固醇.

表 2　两组患者在治疗前后的体质指标变化情况比较 (n = 43)

分组	体质量(kg)	WHR	BMI(kg/m^2)	体脂百分比
对照组				
治疗前	83.49±9.25	0.95±0.02	25.69±5.29	34.25±4.79
治疗后	83.45±4.35	0.93±0.01^{c}	25.49±4.75^{c}	34.24±4.52^{c}
实验组				
治疗前	83.79±10.13	0.95±0.06	25.31±6.75	34.24±5.25
治疗后	79.67±8.79	0.85±0.04^{ac}	23.16±3.59^{ac}	29.16±4.29^{ac}

^{a}P<0.05 *vs* 对照组同期数据; ^{c}P<0.05 *vs* 同组内患者治疗前比较. WHR: 腰臀比; BMI: 体质量指数.

准同意. 瑞舒伐他汀(英国阿斯利康公司, 批号20150006);

1.2 方法

1.2.1 对照组治疗方法: 对照组患者服用瑞舒伐他汀, 10 mg , 1次/d, 睡前服用, 连用12 wk.

1.2.2 实验组治疗方法: 实验组患者在对照组的基础上增用清热燥湿法治疗T2DM, 药方为舌草30 g, 益母草30 g, 蒲公英20 g, 麦穗癍20 g, 知母10 g, 车前子15 g, 川牛膝15 g, 黄柏10 g, 生地黄18 g, 赤芍10 g, 泽西10 g, 山药15 g, 生大黄10 g, 土茯苓15 g. 将药物煎煮2次, 合并药汁约600 mL, 让其分2次服用, 1剂/d, 30 d为1个疗程. 连服3个疗程.

1.3 观察指标 (1)治疗前后分别检测患者的血液生化指标, 主要包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和总胆固醇(total cholesterol, TC); (2)体质指标中, 使用体质量测重仪测量患者的净体质量, 腰臀比采用软尺测量腰围和臀围, 测量腰围时以过脐平线为准, 测量臀围时以经过向后最突出部位的水平围度的水平线为准[3,4].

统计学处理 本次研究数据均采用统计学软件SPSS17.0进行分析和处理. 计量数据资料以mean±SD表示, 采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, 以P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者在治疗前后的血液生化指标比较 两组患者在治疗后FBG、HbA_{1c}、TG、HDL-C和TC均较治疗前有所降低, 但实验组各项指标降低的更为明显, 数据差异对比具有统计学意义(P<0.05). 而HDL-C指标实验组和对照组比较, 数据差异对比无统计学意义(P>0.05, 表1).

2.2 两组患者在治疗前后的体质指标变化情况比较 两组患者在治疗后, 腰臀比(waist hip rate, WHR)、体质量指数(body mass index, BMI)、体脂百分比均较治疗前有所改善, 但实验组患者各项指标改善效果更为明显, 数据差异对比具有统计学意义(P<0.05), 而体质量指标变化不大, 数据差异对比无统计学意义(P>0.05, 表2).

2.3 两组患者在治疗后的不良反应情况比较 两

应用要点
清热燥湿法联合瑞舒伐他汀能够降T2DM低患者的血液生化指标, 同时能够提高患者的体质健康水平, 且无不良反应, 治疗效果显著, 值得临床借鉴.

组患者在治疗期间, 对照组出现谷丙转氨酶轻度升高1例, 实验组出现乏力1例. 上述反应均不影响继续服药. 两组患者均无明显恶心呕吐、过敏、腹泻、肌痛等不良反应现象发生.

3 讨论

随着老龄化人数的增加, T2DM患病的群体不断扩大, 由于T2DM的并发症较多, 因此人们对其的关注度不断上升. 目前, 对T2DM所发生的原因与发病机制仍尚未完全清楚, 但研究显示患者体内血液生化指标及体质的异常变化是T2DM患者的特征之一[5]. 近年来, 由于人们对其的研究逐渐加深, 探究发现他汀类药物对T2DM有一定的疗效, 本文使用清热燥湿法联合瑞舒伐他汀治疗T2DM患者, 研究其对患者的血液生化指标及体质的影响.

在本次试验中, 实验组患者在治疗后其FBG、HbA_{1c}、TG、HDL-C和TC均较治疗前有大幅度降低, 此实验结果与相关学者研究相似[6]. 原因可能是瑞舒伐他汀联合清热燥湿法属于中西结合的治疗方式, 其能够充分发挥对T2DM的治疗效果. 中医学认为, T2DM的基本发病机制为阴虚燥热, 湿热型体质的患者在糖尿病患者群体中所占的比重较大, 因此清热燥湿法主要以清热除湿为主, 其联合瑞舒伐他汀能够降低患者体内的阴虚燥热及TG等各种指标水平. 在本次试验中, 实验组患者在治疗后, WHR、BMI、体脂百分比均较治疗前有明显改善, 实验结果与冯双双等[7]和朱琳等[8]的研究相似. 研究表明, 自由基平衡紊乱是形成湿热体质的关键, 即机体的氧化反应过剩(MDA增加), 抗氧化功能减弱(SOD减少)[9], 清热燥湿法能够降低患者的自由基水平, 增强机体抗氧化功能, 使患者能够更佳的调整患者的生活节奏, 养成良好的生活习惯加上瑞舒伐他汀良好的降脂作用, 从而使患者的WHR、BMI、体脂百分比均较治疗前有很大的改善. 两组患者在接受治疗的期间, 不良反应情况出现的案例较少, 实验结果与孔筠等研究结论一致[10]. 相关研究显示表明他汀类药物除具有降脂的功能外, 还具有许多非调脂作用, 如稳定斑块、抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移, 改善内皮功能、减轻炎症反应, 减少血栓形成等[11], 因此患者的不良反应较少.

总之, 清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对T2DM患者的治疗效果显著, 能够降低患者的血液生化指标, 同时能够提高患者的体质健康水平, 且无不良反应. “实验结果与李吉林等的研究相似”、“实验结果类似于孔筠等研究结论”等, 均需准确引述.

同行评价

本文从临床研究的角度探讨清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对T2DM患者血液生化指标及体质的改善及临床疗效, 有一定的临床指导意义.

4 参考文献

1 王锋. 2型糖尿病合并冠心病患者血清C反应蛋白和血清血管细胞黏附分子-1表达及瑞舒伐他汀钙的干预作用. 中国老年学杂志 2013; 33: 913-914
2 杨正乔, 陈立怀. 清热燥湿法治疗经前下颏痤疮. 长春中医药大学学报 2013; 29: 650
3 李志杰, 张文书. 诺和力联合瑞舒伐他汀对2型糖尿病合并高脂血症患者血糖、血脂干预效果. 中国医药导报 2013; 10: 76-78
4 雷蕾, 张熙洋, 崔立芹, 王意忠, 贾晓琳. 阿托伐他汀和瑞舒伐他汀对2型糖尿病血脂和高敏C反应蛋白作用效果的比较. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 6049-6051
5 郑凌飞, 韩雅玲, 杨永健, 葛智平, 李淑梅, 金元哲, 徐凯, 李晶. 瑞舒伐他汀对2型糖尿病合并肾功能不全及血压控制不良者冠脉介入治疗对比剂致急性肾损害的预防作用. 解放军医药杂志 2016; 28: 85-89
6 李洪臣, 邱玥, 铁英. 陈式太极拳功法对老年2型糖尿病患者血液生化指标和心肺功能的影响. 中国老年学杂志 2015; 21: 1293-1294
7 冯双双, 王佑民, 刘佳. 2型糖尿病患者体脂指标与血压血脂的关系. 安徽医药 2015; 12: 887-890
8 朱琳, 刘力戈. 社区居民中医体质与2型糖尿病相关性研究. 临床和实验医学杂志 2016; 15: 1169-1174
9 张丽, 赵青, 柳志红, 王恺隽, 于金星, 康金锁, 丛祥凤, 陈曦. 冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者的血液生化指标分析. 中国实验诊断学 2012; 16: 268-271
10 韩旭亮, 王晓雯, 郑艳侠, 龙丽辉, 石俊峰, 陈琳, 徐利, 马永雯. 2型糖尿病的药物治疗进展. 西北药学杂志 2012; 27: 616-618
11 Chang SH, Wu LS, Lee CH, Kuo CT, Liu JR, Wen MS, Chen WJ, See LC, Yeh YH. Simvastatin-ezetimibe combination therapy is associated with a lower rate of major adverse cardiac events in type 2 diabetics than high potency statins alone: A population-based dynamic cohort study. *Int J Cardiol* 2015; 190: 20-25 [PMID: 25912112 DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.121]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 726-731

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.726

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

茵栀黄注射液对自身免疫性肝炎患者临床疗效和肝纤维指标的影响

蔡 熙, 翁宏华, 缪利娅

背景资料

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)发病率在北美、西欧占到全部慢性肝炎患者的20%, 女性为其高发人群, 在我国还未形成系统报道. 该病早期临床症状不明显, 容易被忽视, 随着病情发展, 会出现肝性脑病及肝硬化, 严重影响患者正常生活.

蔡熙, 翁宏华, 缪利娅, 台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科 浙江省台州市 318050

蔡熙, 药师, 主要从事临床药学方面的研究.

作者贡献分布: 蔡熙进行课题设计、数据分析及论文写作; 翁宏华负责数据收集; 缪利娅负责论文写作.

通讯作者: 蔡熙, 药师, 318050, 浙江省台州市路桥区下里桥西路1号, 台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科.
caixunquan01@126.com
电话: 0576-82465922

收稿日期: 2016-12-19
修回日期: 2017-01-12
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-18

同行评议者

刘克辛, 教授, 大连医科大学临床药理学教研室

Yinzhihuang injection for treatment of patients with autoimmune hepatitis: Clinical efficacy and impact on hepatic fibrosis indexes

Xi Cai, Hong-Hua Weng, Li-Ya Miao

Xi Cai, Hong-Hua Weng, Li-Ya Miao, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Enze Grace Medical Center (Group), Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xi Cai, Pharmacist, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Enze Grace Medical Center (Group), 1 Xialiqiao West Road, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. caixunquan01@126.com

Received: 2016-12-19
Revised: 2017-01-12
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of Yinzhihuang injection in the treatment of patients with autoimmune hepatitis (AIH)and its effect on indexes of hepatic fibrosis.

METHODS

Seventy-four patients with AIH treated at our hospital between April 2013 and November 2015 were randomly divided into either a control group or an observation group, with 37 cases in each group. Both groups were given oral prednisone and azathioprine, and the observation group was additionally given Yinzhihuang injection. The clinical indicators, clinical curative effects and adverse reactions of the two groups were compared.

RESULTS

After treatment, serum alanine amino-transferase, aspartate transaminase, glutamyl transpeptidase, total bilirubin, glyoxalase and albumin in the observation group were significantly lower than those in the control group (t = 5.056, 8.186, 7.254, 3.959, 2.928, and 2.460, respectively; P < 0.05); liver fiber indexes collagen Ⅳ, hyaluronan, procollagen Ⅲ peptide, and laminin in the observation group were significantly lower than those of the control group (t = 8.043, 12.692, 4.858, and 8.683, respectively; P < 0.05); and the ratio of $CD4^+$ T cells/$CD8^+$ T cells was significantly lower in the observation group than in the control group (t = 2.708, P < 0.05). The total effective rate in the

observation group (89.19%) was significantly higher than that of the control group (64.86%) (χ^2 = 6.186, P = 0.013). The overall incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that of the control group (5.41% *vs* 21.62%, χ^2 = 4.163, P = 0.041).

CONCLUSION

Yinzhihuang injection combined with Western medicine can significantly improve clinical efficacy and liver fiber indexes, and reduce adverse reactions in patients with AIH.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune hepatitis; Liver fiber indexes; Yinzhihuang injection; Adverse reaction

Cai X, Weng HH, Miao LY. Yinzhihuang injection for treatment of patients with autoimmune hepatitis: Clinical efficacy and impact on hepatic fibrosis indexes. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 726-731 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/726.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.726

摘要

目的

分析茵栀黄注射液对自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)患者的临床疗效和对肝纤维指标的影响.

方法

选取台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院2013-04/2015-11收治的AIH患者74例作为研究对象, 采取随机数字法将其分为对照组和观察组, 每组各37例, 对照组予口服强的松片联合硫唑嘌呤片治疗, 观察组在对照组治疗的基础上, 增加茵栀黄注射液治疗, 比较两组患者临床指标和治疗效果, 同时比较两组患者治疗后不良反应情况.

结果

(1)治疗后观察组患者丙氨酸转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶、总胆红素、乙二醛酶及血清白蛋白肝功能指标均明显少于对照组(t = 5.056、8.186、7.254、3.959、2.928、2.460, P<0.05); (2)治疗后观察组患者Ⅳ型胶原、透明质酸、Ⅲ型前胶原蛋白肽、层粘连蛋白肝纤维指标均明显低于对照组(t = 8.043、12.692、4.858、8.683, P<0.05); (3)$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞比率明显低于对照组(t = 2.708, P<0.05); (4)治疗后观察组患者临床总有效率明显高于对照组(89.19% *vs* 64.86%, χ^2 = 6.186, P = 0.013); (5)治疗后观察组患者不良反应总发生率明显少于对照组(5.41% *vs* 21.62%, χ^2 = 4.163, P = 0.041).

结论

茵栀黄注射液联合西医治疗可以明显提高AIH患者临床治疗效果, 改善肝纤维指标, 同时降低治疗后不良反应率, 预后效果显著, 可推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自身免疫性肝炎; 肝纤维指标; 茵栀黄注射液; 不良反应

核心提要: 免疫抑制剂主要通过延迟过敏反应, 抑制细胞介导免疫反应, 降低免疫球蛋白与细胞表面受体结合能力, 达到治疗效果, 但长期服用会产生多种并发症; 茵栀黄注射液清具有除脾胃肝胆湿热功效, 能够提高肝细胞免疫功能, 减少肝细胞损伤, 同时治疗后不良反应较少.

蔡熙, 翁宏华, 缪利娅. 茵栀黄注射液对自身免疫性肝炎患者临床疗效和肝纤维指标的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 726-731 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/726.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.726

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是临床肝脏慢性炎症的一种, 其发病机制主要是由于自身免疫反应异常, 导致累及肝脏实质的炎症性病变[1]. 流行病学研究显示, 女性为该病的高发人群, 在北美、西欧其发病率占到全部慢性肝炎患者的20%[2], 目前在我国关于该病的制病原因和发病率还没有形成系统报道, 学术界普遍认为病毒感染、环境因素、遗传因素及药物因素均是其发病的独立影响因素[3]. 早期认为该病在临床少见, 仅表现为食欲不振、上腹不适等轻微症状, 往往不能引起患者重视, 导致错过最佳治疗时期, 随着病情的进一步发展, 患者会出现发热、黄疸及关节肿痛等症状, 甚至会出现肝性脑病及肝硬化, 给患者正常生活造成严重影响, 同时也为患者家庭带来沉重的经济负担[4]. 研究[5]显示, 对于该病的治疗只能做到控制病情, 但不能彻底治愈, 寻求一种科学有效的治疗方案, 一直是临床研究的重点.

研发前沿

茵栀黄注射液能够提高肝细胞免疫功能, 减少肝细胞损伤, 保护肝脏; 茵栀黄注射液为中药制剂, 不良反应少, 可以明显减少治疗后不良反应发生率, 同时茵栀黄注射液本身具有较强免疫抑制活性, 可以抑制T细胞活化作用, 进一步增加临床治疗效果.

相关报道

王洪斌研究显示, 茵栀黄注射液可以保护肝受到损伤, 减少肝细胞损伤, 并改善肝脏纤维化指标, 同时证实茵栀黄注射液具有较好免疫抑制活性, 可以很好的抑制T细胞活化, 在本次研究中, 观察组治疗后肝纤维化指标明显低于对照组的结论相一致.

创新盘点

本次研究中采用茵栀黄注射液联合西医治疗AIH患者, 主要是茵栀黄注射液本身为中药制剂, 不良反应少, 可以在提高肝细胞免疫功能的同时, 减少肝细胞损伤, 加上茵栀黄注射液具有较好的免疫抑制活性, 可以抑制T细胞活化, 进一步提高临床疗效.

表 1 两组患者一般资料比较 (n = 37, mean±SD)

分组	男/女	平均年龄(岁)	平均病程(年)	临床症状					
				乏力	食欲不振	上腹不适	瘙痒	皮疹	黄疸
对照组	8/29	52.30±5.41	1.23±0.21	19	15	11	8	5	4
观察组	9/28	51.89±4.88	1.15±0.25	20	14	12	7	6	3
t/χ^2值	χ^2 = 0.076	t = 0.178	t = 0.835	χ^2 = 0.054	χ^2 = 0.057	χ^2 = 0.063	χ^2 = 0.084	χ^2 = 0.107	χ^2 = 0.158
P值	0.782	0.861	0.415	0.816	0.812	0.802	0.772	0.744	0.691

目前临床上常采用免疫抑制剂及激素对AIH患者进行治疗, 取得了一定的效果, 但长期服用会导致多种并发症, 且停药后, 高达80%患者会出现病情反复, 降低治疗效果[6]. 大量文献显示, 茵栀黄注射液联合西医治疗对于AIH患者具有独特优势, 对于提高治疗效果, 减少并发症发生率具有重要价值. 本研究对台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院收治的AIH患者采用茵栀黄注射液联合西医治疗, 并与单独西医治疗对比, 对比其临床效果, 临床指标、不良反应发生情况, 现将具体报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院2013-04/2015-11收治的AIH患者74例作为研究对象, 纳入标准[7]: (1)所有患者经临床症状及医学诊断均符合2010年美国肝病会议制定的AIH诊断和治疗指南; (2)无合并心、肝、肾等重要器官组织疾病; (3)治疗依从性高患者; (4)所有患者均自愿参加, 并签署知情同意书. 排除标准: (1)3 mo内服用糖皮质激素治疗患者; (2)孕妇、哺乳期或病情危笃及疾病晚期患者; (3)有药物过敏史或过敏体质患者; (4)排除药物、酒精和化学物质等引起的肝脏疾病或病毒性肝炎患者. 通过随机数字法将所有患者分为对照组和观察组, 各37例. 在对照组患者中, 男8例, 女29例, 平均年龄52.30岁±5.41岁, 平均病程1.23年±0.21年; 观察组患者男9例, 女28例, 所有患者平均年龄为51.89岁±4.88岁, 平均病程为1.15年±0.25年. 两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05, 表1). 强的松片(浙江仙琚制药股份有限公司生产); 硫唑嘌呤片(上海医药集团信谊制药总厂生产); 茵栀黄注射液(神威药业集团有限公司生产).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者入院后, 医生均要叮嘱禁止饮酒、禁止抽烟、避免刺激性食物, 为减轻肝脏的负担, 睡前不应进食, 适当增加运动量, 在此基础上对照组患者采用常规西医治疗, 包括: 口服强的松片, 2次/d, 20 mg/次, 同时口服硫唑嘌呤片, 2次/d, 50 mg/次; 观察组患者在此基础上增加茵栀黄注射液, 将30 mL茵栀黄注射液加入250 mL 50%葡萄糖中静滴, 1次/d. 以3 d作为1个治疗疗程, 观察两组患者治疗效果.

1.2.2 观察指标: (1)比较两组患者治疗后肝功能指标; (2)比较两组患者治疗后肝纤维指标; (3)观察外周血$CD4^+$ T细胞/$CD8^+$ T细胞比率; (4)比较两组患者治疗后临床效果; (5)比较两组患者治疗后不良反应发生率.

1.2.3 疗效标准: 显效: 乏力、食欲不振、黄疸等临床症状完全消失, 医学检查指标正常; 有效: 乏力、食欲不振、黄疸等临床症状和医学检查指标有所缓解; 无效: 乏力、食欲不振、黄疸等临床症状和医学检查指标无改变或者进一步恶化. 总有效率 = (显效例数+有效例数)/总例数×100%. 肝功能检查[8]: 取患者清晨空腹血液, 采用酶法检测患者谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、乙二醛酶(glyoxalase, GLO)及白蛋白(albumin, ALB). 肝纤维检查[9]: 同样取患者清晨空腹血液, 采用放免法检测患者Ⅳ型胶原(collagen Ⅳ, CⅣ)、透明质酸((hyaluronan, HA)、Ⅲ型前胶原蛋白肽(procollagen Ⅲ peptide, PⅢP)、层粘连蛋白(laminin, LN). 外周血$CD4^+$ T细胞/$CD8^+$ T细胞检测: 同样取患者清晨空腹血液, 采用放免法检测患者外周血$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞, 计算$CD4^+$ T细胞/$CD8^+$ T细胞比率.

统计学处理 所有统计学资料都采用SPSS21.0统计学软件进行数据分析, 治疗后两

表 2　两组患者治疗后肝功能指标比较 (n = 37, mean±SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	TBIL(mmol/L)	GLO(g/L)	ALB(g/L)
对照组	95.25±14.88	99.55±13.32	157.99±23.50	42.29±11.31	35.12±2.55	31.81±2.14
观察组	64.06±12.62	57.16±9.53	90.45±17.74	25.76±6.81	31.93±2.31	29.23±2.54
t值	5.056	8.186	7.254	3.959	2.928	2.460
P值	0.000	0.000	0.000	0.001	0.009	0.024

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; TBIL: 总胆红素; GLO: 乙二醛酶; ALB: 血清白蛋白.

表 3　两组患者治疗后肝纤维指标比较 (n = 37, mean±SD, μg/mL)

分组	CⅣ	HA	PⅢP	LN
对照组	249.98±21.73	385.81±35.44	182.91±22.93	243.22±20.39
观察组	184.41±13.87	220.93±20.77	135.21±20.94	156.10±24.30
t值	8.043	12.692	4.858	8.683
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

CⅣ: Ⅳ型胶原; HA: 透明质酸; PⅢP: Ⅲ型前胶原蛋白肽; LN: 层粘连蛋白.

表 4　两组患者治疗后外周血$CD4^+$ T细胞/$CD8^+$ T细胞比率 (n = 37, mean±SD)

分组	$CD4^+$ T细胞(pg/mL)	$CD8^+$ T细胞(pg/mL)	$CD4^+/CD8^+$
对照组	3.97±0.45	0.26±0.04	15.32±2.12
观察组	3.43±0.36	1.12±0.85	3.06±0.34
t值			2.708
P值			0.012

应用要点
本研究对AIH发病机制进行较为详细的分析，并分别介绍采用西医治疗和茵栀黄注射液联合西医治疗的作用机制，并结合实验具体数据，可以直观的了解两种治疗方案的差异．茵栀黄注射液作为中药制剂，对患者不良反应较少，为临床应用提供支持.

组患者肝功能指标、外周血$CD4^+$ T细胞/$CD8^+$ T细胞及肝纤维化指标采用mean±SD表示, 组间比较用t检验; 治疗后临床效果和不良反应发生率采用n(%)表示, 组间比较用χ^2检验; 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者肝功能指标比较 一个疗程后, 通过酶法检测所有患者肝功能指标, 观察组患者ALT、AST、GGT、TBIL、GLO及ALB指标均明显低于对照组(t = 5.056、8.186、7.254、3.959、2.928、2.460, P<0.05, 表2).

2.2 两组患者治疗后肝纤维化指标 治疗后观察组患者CⅣ、HA、PⅢP、LN肝纤维指标及$CD8^+$ T细胞比率均明显低于对照组(t = 8.043、12.692、4.858、8.683, P<0.05, 表3).

2.3 两组患者外周血$CD4^+$ T细胞/$CD8^+$ T细胞比率 治疗后对观察组患者外周血$CD4^+/CD8^+$比率明显明显低于对照组(t = 2.703, P<0.05, 表4).

2.4 两组患者治疗效果比较 经过一个疗程治疗后, 观察组患者临床总有效率明显高于对照组(89.19% *vs* 64.86%), 差异具有统计学意义(P<0.05, 表5).

2.5 两组患者治疗后不良反应发生率比较 经一个疗程治疗后, 观察组患者不良反应总发生率明显少于对照组(5.41% *vs* 21.62%), 差异具有统计学意义(P<0.05, 表6).

3 讨论

3.1 西医治疗AIH患者的不足 早期认为AIH在临床中较为少见, 且大多症状不明显, 近年来随着医学诊断技术的不断提高, 其发病率呈现逐年上升趋势, 引起人们广泛关注[10]. 目前关于该病的发病机制尚未形成系统报道, 主要认为与自身免疫反应异常有关. 其中HLA-Ⅱ类分子的大量表达与自身免疫反应异常息息相关, HLA-Ⅱ类分子通过组织特异性方式使自身组织抗原表达, 进而激活自身反应性T细胞,

名词解释

自身免疫性肝炎(AIH): 自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病, 其临床特征为不同程度的血清转氨酶升高、高γ-球蛋白血症、自身抗体阳性, 组织学特征为以淋巴细胞、浆细胞浸润为主的界面性肝炎; 总胆红素(TBIL): 主要用来诊断是否有肝脏疾病或胆道是否发生异常, 是直接胆红素和间接胆红素二者的总和.

表 5 两组患者治疗效果比较 [n = 37, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	12(32.43)	12(32.43)	13(35.14)	24(64.86)
观察组	18(48.65)	15(40.54)	4(10.81)	33(89.19)
χ^2值				6.186
P值				0.013

表 6 两组患者治疗后不良反应发生率比较 [n = 37, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	12(32.43)	12(32.43)	13(35.14)	24(64.86)
观察组	18(48.65)	15(40.54)	4(10.81)	33(89.19)
χ^2值				6.186
P值				0.013

分泌大量INF-γ, 再反馈于更多靶细胞, 产生大量HLA-Ⅱ类分子, 使自身免疫应答反应进一步加重, 最终导致自身组织损伤[11]. 该病的致病原因较为复杂, 病毒感染、环境因素、遗传因素及药物因素均是其发病的独立影响因素, 且具有诊断难、易反复等特点[12], 如果患者在3年内未得到及时治疗, 会发展成为肝功能衰竭、肝硬化等疾病, 严重威胁患者正常生命安全[13]. 目前临床上常采用免疫抑制剂对AIH进行治疗, 其主要作用机制是延迟过敏反应, 在通过抑制细胞介导免疫反应, 使免疫球蛋白与细胞表面受体的结合能力下降, 达到治疗自身反应异常的目的[14], 本次研究中采用强的松片即为一种临床常用的免疫抑制剂, 同时与硫唑嘌呤片联合使用, 使脾脏与其血浆中病毒滴度下降, 抑制脾脏肿大, 但大量临床研究证实, 长期使用会使患者出现消化道出血、水钠潴留及代谢性疾病等多种并发症, 降低临床治疗效果[15]. 研究显示, 茵栀黄注射液治疗AIH具有独特优势, 对于提高临床治疗效果, 减少不良反应发生率具有重要意义.

3.2 茵栀黄注射液联合西医治疗AIH患者的优势 茵栀黄注射液主要由茵陈、黄芩、栀子、金银花等成分组成, 具有清热解毒、利湿退黄等作用[16], 药理学研究显示, 茵栀黄注射液对肝损伤具有较好的保护作用, 可以提高肝细胞免疫功能, 并通过自身的免疫抑制活性抑制T细胞活化, 减轻肝细胞损伤, 抗纤维化, 达到保护肝细胞的目的[17]. 在本次研究中, 一个疗程治疗后观察组患者肝功能指标、肝纤维化指标及外周血$CD4^+/CD8^+$ T细胞比率均明显低于对照组(P<0.05), 观察组患者治疗总有效率明显高于对照组(P<0.05), 表明茵栀黄注射液对于AIH具有较好的治疗效果, 主要是由于茵栀黄注射液本身具有较强免疫抑制活性, 可以抑制T细胞活化作用, 使其治疗效果得到明显改善; 治疗一个疗程后, 观察组患者不良反应总发生率明显低于对照组(P<0.05), 表明茵栀黄注射液可以明显降低AIH患者的不良反应发生率, 主要因为茵栀黄注射液为中药制剂, 不良反应少, 其主要成分中茵陈具有清除脾胃肝胆湿热的功效, 对患者黄疸症状治疗效果明显; 黄芩具有清热燥湿、泻火解毒的作用, 加上栀子苦寒, 对于患者热证心烦具有奇效, 能够提高肝细胞免疫功能, 减少肝细胞损伤, 保护肝脏, 达到降低不良反应的作用. 但目前对于AIH的治疗只能做到控制病情, 如何彻底治愈, 需要在以后的临床研究中进一步探讨.

总之, 茵栀黄注射液联合西医治疗AIH患者可以明显提高治疗效果, 改善肝纤维指标, 同时降低治疗后不良反应率, 预后效果显著, 可推广应用.

4 参考文献

1 张明霞, 陈金军, 祁婷婷, 朱小莹, 吴爱华, 吕君. 自身免疫性肝病29例临床特点分析. 山东医药 2014; 54: 83-84
2 肖潇, 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝炎. 中华消化杂志 2013; 33: 63-66
3 蒋依娜, 王越, 吕毅, 于良, 刘昌, 刘学民, 王博, 张晓刚. 自身免疫性肝炎的病理学特点及肝移植疗效. 中华消化外科杂志 2016; 15: 477-481
4 张敏, 韩涛, 聂彩云, 王伟, 杜卫杰, 周淑芬, 王棕覃, 孙扬, 丁贤, 朱争艳. 自身免疫性肝病患者血清IgG4水平分析. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 396-399
5 张宏宇, 朱珍, 徐昕, 王永忠. 自身免疫性肝病患者血清中自身抗体的动态变化及相关性分析. 重庆医学 2014; 43: 2032-2034
6 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004 [PMID: 26341719 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030]
7 王绮夏, 邱德凯, 马雄. 2010年美国肝病学会自身免疫性肝炎指南解读. 中国医学前沿杂志(电子版) 2011; 3: 23-28
8 朱珍, 张宏宇, 何梅芳, 樊燕, 郑国军, 王永忠. 肝病患者血清自身抗体检测及临床意义. 重庆医学 2014; 43: 1246-1248
9 李青权, 李婉玉. 自身免疫性肝炎患者肝纤维化的预防和逆转. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 416-416
10 Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 2016; 10: 177-203 [PMID: 26934884 DOI: 10.5009/gnl15352]

11 Abe K, Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Kanno Y, Watanabe H, Ohira H. Interleukin-21 plays a critical role in the pathogenesis and severity of type I autoimmune hepatitis. *Springerplus* 2016; 5: 777 [PMID: 27386263 DOI: 10.1186/s40064-016-2512-y]

12 Czaja AJ. Review article: The prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 385-406 [PMID: 24387318 DOI: 10.1111/apt.12592]

13 Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A--Steroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 603-615 [PMID: 23061711 DOI: 10.1586/egh.12.40]

14 Panayi V, Froud OJ, Vine L, Laurent P, Woolson KL, Hunter JG, Madden RG, Miller C, Palmer J, Harris N, Mathew J, Stableforth B, Murray IA, Dalton HR. The natural history of autoimmune hepatitis presenting with jaundice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 640-645 [PMID: 24694760 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000085]

15 Wang L, Du H, Liu Y, Wang L, Ma X, Zhang W. Chinese medicine bu xu hua yu recipe for the regulation of treg/th17 ratio imbalance in autoimmune hepatitis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 461294 [PMID: 25977698 DOI: 10.1155/2015/461294]

16 Liu J, Qiu H, Zhu Z, Zou T. Antibacterial, anti-inflammatory, and antioxidant effects of Yinzhihuang injection. *Biomed Mater Eng* 2015; 26 Suppl 1: S2123-S2132 [PMID: 26405991 DOI: 10.3233/BME-151518]

17 Zhang X, IanguangS, College B. Analysis of Syndrome Differentiation Treatment of Traditional Chinese Medicine on Autoimmune Hepatitis. *Zhongguo Zhongyiyao* 2015; 2: 146-148

同行评价

本次研究通过分析茵栀黄注射液联合西医治疗方案治疗AIH, 并与单独使用西医治疗方案对比, 可以直观的了解治疗效果及不良反应发生率, 具有较高可信度, 论文目的明确, 并引用相关参考文献, 具有一定临床应用价值.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 732-737

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.732

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

医学指导下的护理干预对妊娠晚期肝功能异常患者妊娠结局的影响

郑燕飞

■背景资料
妊娠期间出现肝功能异常较为常见，据报道发病率达3%. 而导致妊娠晚期肝功能异常的原因是多种多样，有些病因难以有确切的诊断. 妊娠期肝功能异常在生化上主要表现为各种转氨酶、胆汁酸、胆红素等异常升高、伴或不伴低蛋白血症为特征的疾病、轻微肝功能异常如不治疗、可持续存在，对孕妇危害小；但重度肝功能异常可引起严重的妊娠合并症，对母婴均可造成不良影响.

郑燕飞, 丽水市妇幼保健院 浙江省丽水市 323000

郑燕飞, 主管护师, 主要从事分娩室护理的工作.

作者贡献分布: 本文由郑燕飞单独完成.

通讯作者: 郑燕飞, 主管护师, 323000, 浙江省丽水市莲都区寿尔福路7号, 丽水市妇幼保健院.
zhengyanfei1982@sina.com
电话: 0578-2121529

收稿日期: 2016-11-22
修回日期: 2017-01-16
接受日期: 2017-02-13
在线出版日期: 2017-03-18

Effect of nursing intervention under medical guidance on pregnancy outcome in patients with liver dysfunction in late pregnancy

Yan-Fei Zheng

Yan-Fei Zheng, Lishui Maternal and Child Health-Care Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yan-Fei Zheng, Nurse-in-Charge, Lishui Maternal and Child Health-Care Hospital, 7 Shouerfu Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. zhengyanfei1982@sina.com

Received: 2016-11-22
Revised: 2017-01-16
Accepted: 2017-02-13
Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To compare the pregnancy outcome between pregnant women with liver dysfunction in late pregnancy who received different nursing interventions and explore the effect of nursing intervention on the outcome of pregnancy, in order to reduce the risk of pregnant women and ensure maternal and child safety.

METHODS

From October 2014 to October 2015, 160 pregnant women with liver dysfunction in late pregnancy treated at our hospital were divided into an experimental group (84 cases) and a control group (76 cases). The control group was given routine nursing, and the intervention group was given routine nursing under medical guidance. Preterm birth, cesarean delivery, polyhydramnios, hypertension, urinary tract infection, postpartum hemorrhage, fetal distress and the incidence of neonatal asphyxia and neonatal hyperbilirubinemia were compared between the two groups.

RESULTS

After nursing intervention, premature birth, cesarean delivery, polyhydramnios, hypertension, urinary tract infection, postpartum hemorrhage, fetal distress and other symptoms of pregnancy were significantly reduced in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of neonatal asphyxia and neonatal hyperbilirubinemia rate were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

For patients with liver dysfunction in late pregnancy, nursing intervention under

■同行评议者
乔晓斐，副主任护师，安徽省立医院普外二病区肝脏外科；宋江美，副主任护师，新疆医科大学第一附属医院感染病中心；王晓东，主任医师，四川大学华西第二医院妇产科

medical guidance can improve the pregnancy outcome.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nursing intervention; Late pregnancy; Liver dysfunction; Pregnancy outcome

Zheng YF. Effect of nursing intervention under medical guidance on pregnancy outcome in patients with liver dysfunction in late pregnancy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 732-737 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/732.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.732

摘要

目的

通过分析比较采用不同护理模式妊娠晚期肝功能异常孕妇的妊娠结局, 探讨护理干预对其妊娠结局的影响, 为临床妊娠晚期肝功能异常防治寻找有效的护理方法, 降低孕妇分娩危险, 促进产母婴安全与优生优育.

方法

选取2014-10/2015-10在丽水市妇幼保健院治疗的妊娠晚期肝功能异常患者80例. 以随机实验参照原则分为实验组(42例)和对照组(38例). 对照组采用常规护理, 干预组在实施常规护理的基础上给予医学指导下的护理干预. 将两组患者的早产、剖宫产、羊水过多、高血压病、泌尿系感染、产后出血、胎儿窘迫等发生情况及新生儿窒息和新生儿高胆红素血症发生情况进行比较.

结果

对两组患者的实验数据进行比较. 实验组妊娠晚期肝功能异常孕妇经过护理干预后其在妊娠期早产、剖宫产、羊水过多、高血压病、泌尿系感染、产后出血、胎儿窘迫等妊娠结局病症发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05). 实验组妊娠晚期肝功能异常患者经过护理干预后新生儿窒息和新生儿高胆红素血症发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05).

结论

对于妊娠晚期肝功能异常患者, 采取医学指导下的护理干预模式, 可以降低妊娠结局病症的发生率.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 护理干预; 妊娠晚期; 肝功能异常; 妊娠结局

核心提要: 采用认知、心理及其饮食等多方面的综合护理干预措施对妊娠期肝功能损害患者实施护理. 能够降低妊娠期肝功能损害对患者的影响. 显著提高临床治疗效果. 还能对患者的肝功能变化产生积极的影响.

郑燕飞. 医学指导下的护理干预对妊娠晚期肝功能异常患者妊娠结局的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 732-737 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/732.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.732

研发前沿

导致妊娠期肝功能损害的原因很多, 大致分为妊娠期合并肝病(病毒性肝炎)和妊娠期特有的疾病导致肝脏病变. 妊娠期肝功能损害对母婴的危害都是极大的. 因此, 在对患者治疗过程中, 应对患者采取积极的综合护理干预措施, 并结合患者的实际情况对患者给予有效的护理办法.

0 引言

近年来, 妊娠期肝功能异常较为常见, 妊娠期肝功能损害是社会普遍关注的问题之一. 妊娠期肝功能损害的特征表现是各种转氨酶、胆汁酸、胆红素等异常升高等. 导致妊娠期肝功能损害的原因很多, 大致分为妊娠期合并肝病(病毒性肝炎)和妊娠期特有的疾病导致肝脏病变. 妊娠期肝功能损害对母婴的危害都是极大的. 因此, 在对患者治疗过程中. 应对患者采取积极的综合护理干预措施, 并结合患者的实际情况对患者给予有效的护理办法[1,2]. 孕妇怀孕期间胎儿所吸收的所有营养成分都要从母体内吸收, 因而孕妇的营养量就要大大增加, 如果在怀孕期间营养不良或者过度疲劳等也可造成孕妇肝功能异常[3-5]. 由于反应的缓解, 胎龄渐大, 肝功能好转, 随后又因内分泌改变, 营养不良, 新陈代谢增加等, 孕妇在妊娠晚期可造成胆固醇、血脂含量升高, 白蛋白下降等肝功能指标异常. 妊娠晚期孕妇伴有肝血流相对不足、营养不良等会并发肝功能异常病症如: 妊娠高血压, 妊娠毒血症等[6,7]. 本次研究通过对丽水市妇幼保健院80例妊娠晚期肝功能异常患者采用不同的护理干预模式, 讨论护理干预对妊娠晚期肝功能异常患者妊娠结局的影响, 为护理干预措施的临床应用提供理论依据. 现将结果报告如下.

相关报道

临床报道显示, 常规的药物治疗措施配合常规的护理措施治疗妊娠期肝功能损害, 效果小明显, 患者肝功能损害情况没有明显好转口.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-10/2015-10在丽水市妇幼保健院的妊娠晚期肝功能异常孕妇的临床资料, 按照随机实验参照原则分为实验组(84例)和实验组(76例). 实验组患者平均年龄为27.86岁±

创新盘点

本文中丽水市妇幼保健院结合临床中妊娠期肝功能患者出现肝功能损害情况以及患者自身的治疗需求, 分别对患者实施了饮食、认知、心理等方面的护理干预, 最终取得了良好的效果, 从而证实了综合护理干预措施的疗效及安全性.

1.98岁, 年龄跨度从21岁至36岁, 对照组平均年龄27.96岁±1.87岁, 年龄跨度从20岁至34岁, 两组年龄差异无统计学意义(P>0.05); 实验组甲型肝炎病毒(hapatitis A virus, HAV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hapatitis C virus, HCV)、戊型肝炎病毒(hapatitis E virus, HEV)感染者分别为5、57、6、16例. 对照组HAV、HBV、HCV、HEV感染者分别为4、53、8、11例. 实验组大学文化程度占45.0%, 对照组为52.6%, 两组文化程度差异无统计学意义(P>0.05); 职业分布方面均以职员为主, 实验组占30.95%, 而对照组占31.58%, 两组职业差异无统计学意义(P>0.05). 本研究获丽水市妇幼保健院伦理委员会批准, 患者或近亲属对研究方案签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: (1)纳入标准: 经检测确定为肝功能异常患者, 患者无自身免疫病或严重免疫缺陷, 患者能够接受随访与后期治疗, 患者同意参与此次研究; (2)排除标准: 排除既往有肝功能异常相关病史的孕妇, 排除妊娠肝功能异常合并其他妊娠合并症和并发症的孕妇, 双胎及以上的多胎妊娠、前置胎盘、妊娠合并严重心血管系统疾病、妊娠合并甲状腺疾病、妊娠合并免疫系统疾病、妊娠期有严重肝功能异常, 经积极治疗, 入院待产复查肝功能正常者及不同意参与此次研究的患者.

1.2.2 试验方法: 按照实验设计的标准, 选择符合条件的妊娠晚期肝功能异常孕产妇160例, 采用随机分配方案的隐藏, 即按顺序编码、密封、装入不透光的牛皮纸中, 随机的分为实验组(84例)和对照组(76例). 对照组采用常规护理, 干预组在实施常规护理的基础上给予医学指导下的护理干预. 护理干预由孕晚期以及产后等不同时机对孕产妇给予相关干预, 对象为孕晚期肝功能异常的孕妇, 包括心理干预、病情干预、健康教育等. 将两组患者的早产、剖宫产、羊水过多、高血压病、泌尿系感染、产后出血、胎儿窘迫等发生情况及新生儿窒息和新生儿高胆红素血症发生情况进行比较. 对自然分娩与剖腹产产妇尤其后者在心理、健康等干预方面适当加大强度. (1)心理干预在对患者进行康复治疗时, 要耐心听取患者的意见, 由于患者的性格、家庭背景、社会背景等各不相同, 要对他们进行个性化的心理关怀, 缓解其术后紧张、焦虑等症状, 有利于患者的康复治疗; (2)病情干预仔细观察患者身体状况, 加强对患者的诊治, 预防并发症的出现. 术后并发症可能会使患者受到二次伤害, 严重的并发症甚至会导致患者死亡, 因此术后应该时刻注意患者的身体状况, 一旦有并发症出现, 及时对患者进行治疗, 避免造成更加严重的后果; (3)健康教育向患者讲解妊娠期肝功能异常的发病原因及预防措施, 提高患者的自我防护和主动康复能力; (4)饮食护理禁吃油炸、坚硬、带骨、粗糙、咀嚼费力的食物, 应食些清淡、高维生素、高蛋白等食物, 以增强患者的抵抗力; (5)针对不同类型的病毒感染患者. HAV主要通过胃肠道传播, 也可以通过血液传播, 如献血、注射等, 在干预中加强饮食护理; HBV是通过接触、血液及血制品等方式传播, 在干预中加强血液调控护理; HCV主要通过输血和血制品来进行传播, 在干预中加强血液调控护理; HEV是经胃肠道传播的, 在干预中加强饮食护理; (6)HBV DNA阳性者的护理及药物干预等措施: 包括心理支持; 对疾病的认知支持; 健康生活支持等. 另外加抗生素.

1.2.3 诊断标准: 几种反映肝功能指标的正常值: (1)反应干细胞损伤状况: 谷丙转氨酶: 连续监测法正常值为5-40 U/L, 谷草转氨酶: 8-40 U/L; (2)反映肝脏合成功能: 清蛋白: 免疫透射比浊法正常值为40-50 g/L, 胆碱酯酶: 连续监测法正常值为5000-12000 U/L; (3)反映肝脏的排泄功能: 总胆汁酸: 正常值: 0-10 μmol/L; 总胆红素: 重氮反应法正常值: 3.4-11.7 μmol/L. 妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM): 以2010年国际GDM研究组制定的新标准: 于24-28 wk口服75 g葡萄糖粉(口服葡萄糖耐量试验, 并测定其空腹、1 h、2 h的血糖. 空腹5.1 mmol/L, 1 h 10.0 mmol/L, 2 h 8.5 mmol/L 3项中任何一项超过以上标准即可诊断).

1.2.4 疗效评价标准: 治疗后, 参考相关文献团评定分析两组患者的临床护理疗效及其并发症的情况. (1)显效: 经治疗和护理后. 患者肝功能损害有明显的改善. 对肝功能损害的治疗起到了重要的效果; (2)有效: 经治疗和护理后. 患者的肝功能治疗起到了一定作用. 但未达到显效的标准; (3)无效: 经治疗和护理后. 患者的病情无明显好转. 甚至病情状况还有加重的趋势. 总有效率 = (显效例数+有效例数)/总例数×100%.

表 1　两组孕产妇妊娠期指标的比较

指标	实验组(n = 84)	对照组(n = 76)	t值	P值
羊水指数(mm)	108.64±27.31	124.22±48.13	6.529	0.000
BMI(kg/m^2)	19.87±1.54	20.61±3.21	2.741	0.004
分娩时体质量(kg)	66.23±6.87	69.24±8.29	6.159	0.000
孕期增长体质量(kg)	15.97±2.65	17.26±5.49	3.213	0.001

BMI: 体质量指数.

表 2　实验组与对照组护理干预前后妊娠结局指标比较 (n)

指标	实验组	对照组	t值	P值
妊娠期高血压病	0	16	12.234	0.001
前置胎盘	2	4	0.269	0.604
早产	4	18	9.281	0.002
剖宫产	26	50	11.579	0.001
羊水过多	2	24	11.579	0.001
胎儿窘迫	2	18	12.772	0.001
胎膜早破	6	10	1.155	0.283
产后出血	2	10	6.294	0.018
泌尿系感染	4	18	10.344	0.001

应用要点
综合心理干预、病情干预、健康教育等于一体的医学指导下的护理干预能够明显改善妊娠晚期肝功能异常孕妇的身体和精神状况, 提高了患者的生存质量, 明显降低了新生儿疾病的发生率. 由此可见, 实施护理干预可以为临床妊娠晚期肝功能异常防治寻找有效的护理方法, 降低孕妇分娩危险, 促进产母婴安全与优生优育.

1.2.5 孕妇的肝功能异常的病因: 乙型病毒性肝炎、妊娠期肝内胆汁郁积症、妊娠高血压综合征是引起妊娠期肝功能异常的主要原因. 本研究中实验组以上3个原因分别引发28、31、25例. 对照组以上3个原因分别引发26、28、22例.

1.2.6 剖宫产的原因: (1)骨盆及软产道异常; (2)胎儿因素; (3)羊水过少; (4)头盆不称; (5)高龄初产妇; (6)慢性胎儿窘迫; (7)有影响阴道分娩的各种合并症; (8)孕妇及家属要求.

统计学处理 采用SPSS20.0软件对实验所得所有数据进行处理和分析, 计量资料观察指标采用mean±SD表示, 两组均数比较采用t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 实验组与对照组妊娠期指标的比较 孕妇在孕期指标上如: 孕期增长体质量、分娩体质量、羊水指数、体质量指数等, 对照组均大于/高于实验组. 实验组和对照组根据统计学分析显示: 在上述指标的差异两组均具有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 实验组与对照组护理干预前后指标比较 分析比较对照组和实验组的临床资料, 其显示, 对照组有16例发生妊娠期高血压, 发病率为19.05%, 而实验组未见妊娠期高血压病例, 两组妊娠期高血压的发生率根据统计学分析显示存在统计学差异(P<0.05); 实验组和对照组在前置胎盘和胎膜早破发生率的比较结果显示, 差异未见统计学意义(P>0.05). 对于剖宫产率、羊水过多发生率、胎儿窘迫症率、产后出血率、泌尿系统感染率、早产指标的比较结果显示, 实验组低于对照组, 根据统计学分析结果, 得出差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 实验组与对照组围产儿健康状况比较 根据对照组和实验组围产儿结局指标的比较结果, 对照组有6例新生儿窒息(重度)病例, 而实验组未见新生儿窒息(重度)病例, 两组新生儿窒息的发生率由统计学分析显示存在统计学差异(P<0.05); 对新生儿低血糖指标和高胆红素血症的比较, 实验组低于对照组, 根据统计学分析结果, 差异有统计学意义(P<0.05); 分析对照组和实验组在巨大儿和新生儿缺血缺氧性脑病、新生儿肺炎发生率的比较结果, 差异未见统计学意义(P>0.05, 表3).

3 讨论

近些年来, 社会经济水平得到快速发展, 医疗

名词解释

晚期妊娠: 孕28 wk及以后; 胎膜早破: 胎膜破裂发生在临产前; 妊娠期高血压疾病: 妊娠期特有的疾病, 包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期以及慢性高血压, 表现为妊娠20 wk后高血压、蛋白尿、水肿等特征.

表 3 两组围产儿健康状况的比较 (*n*)

指标	实验组	对照组	χ^2值	*P*值
新生儿窒息			9.434	0.002
无	80	60		
轻度	4	10		
重度	0	6		
新生儿肺炎			2.847	0.2454
有	0	4		
无	42	72		
新生儿缺血缺氧性脑病			3.825	0.120
有	0	4		
无	84	72		
巨大儿			0.042	0.950
有	4	6		
无	80	70		
新生儿低血糖			9.433	0.002
有	2	14		
无	82	62		
新生儿高胆红素血症			8.508	0.004
有	34	52		
无	50	24		

水平也不断得到提高, 人们对疾病的认识也不断增加[8-10]. 由于孕妇在怀孕期间无法避免某些妊娠结局的发生, 且缺乏对疾病的正确认识从而不能对自身进行正确的护理, 因此导致一些孕期病症的发生率较高[11-14]. 妊娠晚期肝功能异常是孕妇比较常见的问题. 大量研究[15]表明, 医学指导下的护理干预措施能够明显改善患者的生存质量. 本次研究就是通过分析对照组和实验组的临床资料, 为临床妊娠晚期肝功能异常防治寻找有效的护理方法.

本次研究结果发现: 对两组患者的实验数据进行比较, 实验组妊娠晚期肝功能异常孕妇经过护理干预后其在妊娠期早产、剖宫产、羊水过多、高血压病、泌尿系感染、产后出血、胎儿窘迫等妊娠结局病症发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$). 实验组妊娠晚期肝功能异常患者经过护理干预后新生儿窒息和新生儿高胆红素血症发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$). 综合心理干预、病情干预、健康教育等于一体的医学指导下的护理干预能够明显改善妊娠晚期肝功能异常孕妇的身体和精神状况, 提高了患者的生存质量, 明显降低了新生儿疾病的发生率. 由此可见, 实施护理干预可以为临床妊娠晚期肝功能异常防治寻找有效的护理方法, 降低孕妇分娩危险, 促进产母婴安全与优生优育.

总之, 孕妇要重视在孕期的产检, 定时检查肝功能, 预防病症的发生和恶化. 对于妊娠晚期肝功能异常患者, 采取医学指导下的护理干预模式, 可以降低妊娠结局病症的发生率.

4 参考文献

1 邓春红, 陈春侣, 陈苑莉, 邝静霞, 蔡银科. 慢性乙型病毒性肝炎合并妊娠的临床护理. 广东医学 2005; 26: 869-870
2 费薇, 赵敏. 对肝内胆汁淤积症孕妇实施认知干预对其认知水平及妊娠结局的影响. 护理研究 2016; 30: 3499-3502
3 谢素青, 黄高. 护理干预对血液灌流治疗急性肝功能衰竭病人家属的影响. 护理研究 2014; 20: 2501-2502
4 Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 176-194; quiz 196 [PMID: 26832651 DOI: 10.1038/ajg.2015.430]
5 徐春霞, 郑文莉, 李媛媛, 洪威, 赵颖. 综合性优质护理对肝硬化患者肝功能及生存质量的影响. 现代生物医学进展 2016; 16: 4913-4915
6 Mohapatra D, Behera M. Relevance of variation of liver function tests in pregnancy induced hypertension. *International Journal of Pharma & Bio Sciences* 2013; 4: B570-B574
7 袁颖, 丁芳. 非酒精性脂肪肝危险因素分析及护理干预. 护理研究 2016; 30: 3380-3381
8 Holub K, Camune B. Caring for the woman with acute fatty liver of pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 2015; 29: 32-40 [PMID: 25633398 DOI: 10.1097/JPN.0000000000000076]

9 岳彩虹, 王新华, 曹嫚. 心理护理干预对妊娠晚期合并病毒性肝炎患者的情绪障碍的作用. 国际护理学杂志 2014; 33: 645-647
10 马允利, 王翠云. 妊娠晚期合并乙型肝炎患者的心理护理干预对情绪障碍的影响. 中国农村卫生 2015; 16: 50-51
11 王海峰, 王芳. 妊娠合并乙型肝炎患者的护理干预体会. 中国误诊学杂志 2010; 36: 8905-8905
12 欧阳锦丹, 杜燕明, 骆少英. 妊娠合并乙肝病毒携带者围生期临床护理分析. 深圳中西医结合杂志 2016; 26: 174-176
13 范丽娟. 护理干预对乙型肝炎产妇分娩的影响. 中国实用护理杂志 2011; 27: 74-75
14 张桦. 护理干预对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响. 中国妇产科临床杂志 2012; 13: 134-135
15 李雪飞, 卢霞, 李小玲, 颜丽琴. 延续护理干预对肝硬化患者肝功能及遵医行为的影响. 广西医学 2016; 38: 891-893

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

同行评价
本文针对妊娠晚期肝功能异常患者采用护理干预措施, 进而达到提高患者生存质量、降低新生儿发病率等目的, 可以证明护理干预措施的实施有一定的效果.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 738-742

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.738

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

转酮醇酶1在胃癌及胃癌前病变中的表达及临床意义

王春晖, 翟 科, 李 勇, 张 琦

背景资料
胃癌的癌前病变包括慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生及胃黏膜上皮异型增生, 胃癌前病变确诊有赖于病理活检, 但临床上能行胃镜精查及活检的患者比率较小, 已有研究证实转酮醇酶1 (transketolase-like protein 1, TKTL1)的表达与胃癌的发生及发展有关, 研究TKTL1在胃癌及胃癌前病变中的表达情况及意义可以为早期发现及治疗胃癌提供新的可能.

王春晖, 翟科, 李勇, 张琦, 淄博市第一医院消化内二科 山东省淄博市 255200

王春晖, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究.

作者贡献分布: 本文由王春晖负责数据分析及论文写作; 王春晖与翟科负责课题设计; 研究过程由王春晖、翟科、李勇及张琦操作完成; 研究所用试剂、分析工具由王春晖与翟科提供.

通讯作者: 王春晖, 主治医师, 255200, 山东省淄博市博山区峨眉山东路4号, 淄博市第一医院消化内二科.
974331686@qq.com
电话: 0533-4251147

收稿日期: 2017-01-12
修回日期: 2017-01-26
接受日期: 2017-02-28
在线出版日期: 2017-03-18

Clinical significance of expression of TKTL1 in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions

Chun-Hui Wang, Ke Zhai, Yong Li, Qi Zhang

Chun-Hui Wang, Ke Zhai, Yong Li, Qi Zhang, the Second Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo City, Zibo 255200, Shandong Province, China

Correspondence to: Chun-Hui Wang, Attending Physician, the Second Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo City, 4 Emeishan East Road, Boshan District, Zibo 255200, Shandong Province, China. 974331686@qq.com

Received: 2017-01-12
Revised: 2017-01-26
Accepted: 2017-02-28
Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To detect the expression of transketolase-like protein 1 (TKTL1) in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions and to analyze its clinical significance.

METHODS

Tissue samples of normal gastric mucosa (n = 56), gastric precancerous lesions (n = 79) and gastric carcinoma (n = 79; from patients who underwent curative resection for primary or metastatic gastric carcinoma) were collected from patients treated at the First Hospital of Zibo City from 2013 to 2015. The expression of TKTL1 in these specimens was detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of TKTL1 and clinical and pathological factors was analyzed.

RESULTS

The positive expression of TKTL1 increased gradually from normal mucosa to gastric precancerous lesions and gastric carcinoma ($P < 0.05$). TKTL1 expression was not significantly related with primary site, tumor size, sex, or age ($P > 0.05$), but significantly correlated with TNM stage and invasive depth in gastric carcinoma ($P < 0.05$).

CONCLUSION

High expression of TKTL1 can be detected in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions, and it may be related with the development and metastasis of gastric carcinoma.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric carcinoma; Gastric precancerous lesions; TKTL1; Immunohistochemistry

Wang CH, Zhai K, Li Y, Zhang Q. Clinical significance

同行评议者
刘江文, 主任医师, 石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科; 刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外六科; 卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

of expression of TKTL1 in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 738-742 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/738.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.738

摘要

目的

探讨胃癌及胃癌前病变组织中转酮醇酶1(transketolase-like protein 1, TKTL1)表达及其临床意义.

方法

选取淄博市第一医院2013-2015年消化内科胃镜检查中的正常黏膜(56例)、胃癌前病变(79例)及淄博市第一医院普外科手术并经病理证实的胃癌组织(79例), 采用免疫组织化学方法检测TKTL1的表达, 对TKTL1在各组中的表达水平进行比较, 再分析胃癌前病变组中TKTL1的表达与其临床资料的关系, 胃癌组中TKTL1的表达与临床病理参数之间的关系.

结果

在正常黏膜组、胃癌前病变组、胃癌组中的TKTL1表达是逐渐增高的, 且差异有统计学意义($P<0.05$), 其表达与肿瘤大小、患者性别、患者年龄无相关性($P>0.05$), 而在胃癌组织中, TKTL1的表达与TNM分期及肿瘤浸润深度显著相关($P<0.05$).

结论

TKTL1在胃癌前病变、胃癌组织中有一定高表达率, 且胃癌组织中的表达高于癌前病变组, 其高表达与胃癌的发生、发展及转移密切相关.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌前病变; 胃癌; 转酮醇酶1; 免疫组织化学

核心提要: 应用免疫组织化学方法检测转酮醇酶1(transketolase-like protein 1, TKTL1)在胃癌前病变及胃癌组织中的表达情况, 进一步观察及分析TKTL1在胃癌发生、发展过程中的作用, 对通过肿瘤标志物的检测来防治胃癌提供了新的思路.

王春晖, 翟科, 李勇, 张琦. 转酮醇酶1在胃癌及胃癌前病变中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 738-742 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/738.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.738

0 引言

在全球范围内, 胃癌都是发病率最高的恶性肿瘤之一. 目前研究表明, 肠上皮化生、慢性萎缩性胃炎及胃黏膜上皮异型增生均属于胃癌的癌前病变, 众所周知, 癌症的发病不是一个简单的过程, 他需要经历多个步骤、并且是多个基因异常表达的结果, 其中一部分基因的变化可能通过影响细胞的某些生化途径而导致细胞代谢异常. Warburg现象是指肿瘤细胞的有氧糖酵解与正常细胞相比明显增高, 这种现象早在1924年就已经被Warburg等[1]发现. 而转酮醇酶1(transketolase-like protein 1, TKTL1)为有氧糖酵解代谢途径上的关键酶, 多项研究证明TKTL1与多种肿瘤的预后密切相关, 本文采用免疫组织化学SP检测TKTL1在正常黏膜组织、胃癌前病变组织、胃癌组织中的表达情况, 进一步观察及分析TKTL1在胃癌发生、发展过程中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 (1)正常胃黏膜组: 56例, 取自淄博市第一医院2013-2015年消化内科胃镜检查活检所得的正常胃黏膜组织(病理证实无癌细胞), 年龄35-65岁, 中位年龄为54岁; (2)胃癌前病变组: 79例, 取自淄博市第一医院2013-2015年消化内科胃镜检查所得的经病理证实的胃黏膜上皮异型增生(低级别或高级别上皮内瘤变), 此部分病例均接受内镜下黏膜剥离手术, 为保证样本量, 界定剥离术后病变直径1 cm为标准, 分析肿瘤大小与TKTL1表达关系, 年龄35-65岁, 中位年龄为54.6岁; (3)胃癌组: 79例, 取自淄博市第一医院2013-2015年普外科手术切除的经病理证实的胃癌组织, 年龄35-65岁, 中位年龄54.8岁. 所有患者术前均未接受放疗、化疗、免疫治疗及其他针对肿瘤的特殊治疗.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学操作步骤: 采用SP法检测TKTL1的表达, SP即用型试剂盒及TKTL1抗体均购自北京博奥森生物公司. 用以磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照, 已知阳性的胃癌切片作为TKTL1的阳性对照.

研发前沿

已有较多文章对TKTL1在肿瘤中的表达及意义进行研究, 且研究证实TKTL1与胃癌的肿瘤分期及淋巴结转移密切有关, 但目前无文章对胃癌及癌前病变中TKTL1表达量进行比较研究及分析, 这对通过肿瘤标志物的检测来提示发现胃癌前病变意义重大.

相关报道

Song等通过实验证实了TKTL1表达量与肿瘤的TNM分期、胃癌肿瘤的大小、浸润深度、及淋巴结转移密切相关. Yuan等则证明在体内和体外环境下用干扰小RNA引起的TKTL1表达的缺失可以抑制胃肿瘤细胞的增殖. 但均未对胃癌前病变中TKTL1表达进行研究.

创新盘点
本文比较及分析了胃癌前病变及胃癌中TKTL1的表达量, 进而推测TKTL1在胃癌发展过程中的作用, 并为以后研究防治胃癌的方法提供新的思路.

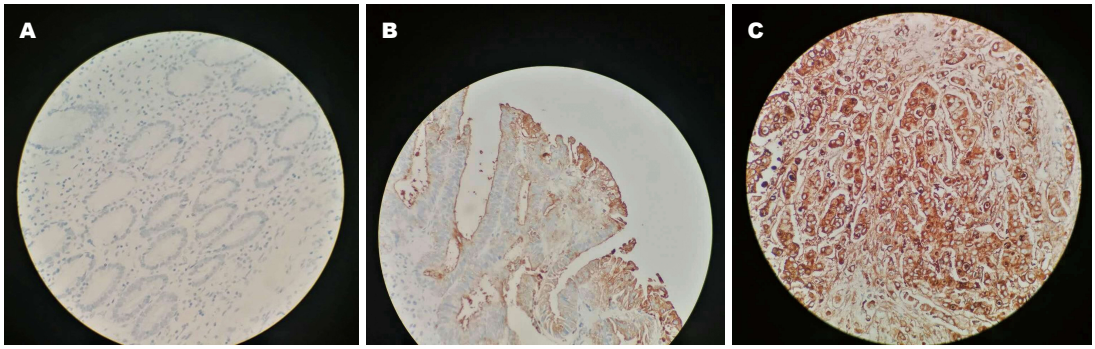


图 1 TKTL1免疫组织化学染色. A: 正常黏膜; B: 胃癌前病变; C: 胃癌. TKTL1: 转酮醇酶1.

1.2.2 结果判定: TKTL1蛋白的表达主要位于细胞浆, 阳性染色的标准为胞浆内出现棕黄色颗粒. 高倍镜下, 随机选取5个视野, 每个视野所记细胞数均≥200个, 按阳性细胞所占比例进行判定. 以细胞中TKTL1染色比为评分标准: 0%-20%为0分, 21%-50%为1分, 51%-80%为2分, 大约80%为3分. 分数≥2分被视作明显的过表达, 并记录为阳性.

统计学处理 采用SPSS16.0版统计软件对实验数据进行统计分析, 比较组间差异的显著性采用Wilcoxon秩和检验; 免疫组织化学结果与临床资料、临床病理特征的分组间比较采用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 TKTL1蛋白在不同组织中的表达情况 TKTL1蛋白阳性表达率在胃癌组、胃癌前病变组、正常黏膜组分别为78%、56%、20%; 胃癌组TKTL1表达显著高于胃癌前病变组和正常黏膜组(P<0.01), 胃癌前病变组TKTL1的表达高于正常黏膜组(P<0.05), 差异均有统计学意义(表1, 图1).

2.2 TKTL1蛋白表达与胃癌前病变临床资料的关系 胃癌前病变组患者按性别、年龄、肿瘤大小比较, 其TKTL1蛋白表达差异无统计学意义(P>0.05, 表2).

2.3 TKTL1蛋白表达与胃癌临床病理资料的关系 胃癌组患者按性别、年龄、肿瘤大小比较, 其TKTL1蛋白表达差异无统计学意义(P>0.05); 但TKTL1蛋白表达与肿瘤浸润深度、肿瘤TNM分期有关, 且差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

胃癌在全世界的死亡率排第2位, 现在胃癌的5年生存率不足20%[2], 我国胃癌死亡率占世界胃癌死亡率超过40%, 在老年男性癌症中居于第2位, 女性居于第4位[3,4]. 胃癌的预后与其发现时的临床分期密切相关, 因此对于胃癌的早期发现及预防显得格外重要; 胃镜及病例活检是确诊胃癌及胃癌前病变的关键检查, 但目前在中国, 行胃镜检查、特别是能行胃镜精查的人数量有限, 因此对其早期胃癌、胃癌前病变的发现率较低, 最近几年来, 免疫组织化学技术迅猛发展, 对生物标志物也进行了更加深入的研究, 值得肯定的是在肿瘤的诊断、治疗及预测复发等方面部分生物标志物发挥了越来越重要的作用[5,6]. 在临床工作中, 如能发现胃癌前病变, 进行干预, 尤其是进行像内镜黏膜切除术和黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)这种较为成熟的内镜治疗手段进行干预, 可以明显的改善患者的预后及提高患者的生活质量[7].

癌症是一种通过对癌基因及抑癌基因的改变而导致细胞的增殖、变异及生长发生改变的疾病. 细胞代谢异常伴随着基因的改变而发生. TKTL1是转酮醇酶家族中的一员, 定位于Xq28; 这一区域通常与肿瘤细胞的活动有关. 而转酮酶是有氧糖酵解途径的关键酶, 肿瘤细胞有氧糖酵解较正常细胞高. 众多试验证实TKTL1在许多实体肿瘤中表达量增高, 如乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、喉癌等, 并且与肿瘤的预后密切相关[8-11].

在消化系肿瘤中, Schwaab等[12]研究证实, 进展期直肠癌患者的3年生存期与TKTL1的高表达密切相关, 其可以作为判定患者预后好坏的重要指标, Staiger等[13]等则通过研究证实, TKTL1的表达量在绝大部分胃癌患者中明显增高, 据此推测在今后TKTL1在胃癌治疗研究

应用要点
因目前临床实际工作中能行胃镜精确检查的人较少, 通过本文研究, 提示可以通过对肿瘤标志物的检测来初步筛查需要做胃镜精查的人, 以提高诊断准确率.

表 1　TKTL1在正常组织、胃癌及胃癌前病变组织中的表达

分组	*n*	TKTL1				阳性率(%)
		0分	1分	2分	3分	
胃癌组	79	7	10	25	37	78
胃癌前病变组	79	10	25	25	19	56
正常黏膜组	56	45	5	6	0	20

TKTL1: 转酮醇酶1.

表 2　胃癌前病变中TKTL1蛋白表达与临床资料间的关系

临床特征	*n*	TKTL1		χ^2值	*P*值
		阳性数	阳性率(%)		
年龄(岁)				0.107	0.774
<50	39	21	53.8		
≥50	40	23	57.5		
性别				0.279	0.598
男	41	24	58.5		
女	38	20	52.6		
肿瘤大小(cm)				0.016	0.900
<1	39	22	56.4		
≥1	40	22	55.0		

TKTL1: 转酮醇酶1.

表 3　TKTL1蛋白表达与胃癌临床病理资料的关系

临床特征	*n*	TKTL1		χ^2值	*P*值
		阳性数	阳性率(%)		
年龄(岁)				0.111	0.739
<50	39	30	76.9		
≥50	40	32	80.0		
性别				0.203	0.652
男	41	33	80.5		
女	38	29	76.3		
肿瘤大小(cm)				0.000	1.000
<3	39	31	79.5		
≥3	40	31	77.5		
肿瘤浸润深度				4.541	0.033
黏膜层、黏膜下层	25	16	64.0		
肌层、浆膜层	54	46	85.2		
TNM分期				4.684	0.030
Ⅰ-Ⅱ	33	22	66.7		
Ⅲ-Ⅳ	46	40	87.0		

TKTL1: 转酮醇酶1.

名词解释

胃黏膜上皮异型增生: 指胃黏膜上皮和腺体的一类偏离正常分化, 形态和机能上呈异型性表现的增生性病变.

中可以作为一个新的靶点. Song等[14]则通过实验进一步证实了TKTL1表达量与肿瘤的TNM分期、胃癌肿瘤的大小、浸润深度、及淋巴结转移密切相关. Yuan等[15]则证明在体内和体

同行评价
本文内容客观, 分析方法成熟, 观点真实, 具有一定的科学意义及临床应用价值.

外环境下用干扰小RNA引起的TKTL1表达的缺失可以抑制胃肿瘤细胞的增殖.

但TKTL1在胃癌前病变中的表达情况及与在胃癌中表达量比较情况至今无相关研究. 本文通过收集胃正常黏膜组织、已证实的胃癌前病变及胃癌组织病理切片并用免疫组织化学方法检测TKTL1在其中的表达量, 得出在正常黏膜、癌前病变、胃癌组织中TKTL1的表达量是逐渐增高的, 且差异有统计学意义. 另外本文收集并分析了胃癌、癌前病变中TKTL1表达与其临床特征之间的关系, 进一步证实了, TKTL1表达与胃癌的浸润深度、TNM分期密切相关, 但与年龄及性别等无关. 但因实验条件限制未能进行大样本研究, 且在胃癌前病变病例选择中考虑到收集样本量的实际情况, 选取ESD后标本直径1 cm作为界定分组标准, 如将来随着收集的样本量增大, 可以分析不同直径胃癌前病变组织中TKTL1表达量情况, 进一步分析其肿瘤大小与TKTL1表达量有无关系. 根据本实验结果, 我们推测TKTL1在胃癌前病变向胃癌发展的过程中起一定作用, 但具体作用机制需进一步研究证实. 因此TKTL1有望成为监测胃癌发生发展的分子标志物, 并可能成为防治胃癌发生的分子靶点.

4 参考文献

1 Warburg O, Posener K, Negelein E. über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem Z* 1924; 152: 309-344 [DOI: 10.1007/BF01504608]
2 Li Y, Cui J, Zhang CH, Yang DJ, Chen JH, Zan WH, Li B, Li Z, He YL. High-expression of DJ-1 and loss of PTEN associated with tumor metastasis and correlated with poor prognosis of gastric carcinoma. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1689-1697 [PMID: 24155657 DOI: 10.7150/ijms.7292]
3 Li S, Zhang X, Yan Y, Wang K, Rui D, Pang L, Li F. High Cancer Burden in Elderly Chinese, 2005-2011. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 12196-12211 [PMID: 26426031 DOI: 10.3390/ijerph121012196]
4 Fiorica F, Stefanelli A, Pascale G, Fisichella R. Elderly gastrointestinal cancer patients and radiochemotherapy: a review. *Clin Ter* 2014; 165: 57-61 [PMID: 24589952 DOI: 10.7471/CT.2014.1662]
5 Ma YL, Peng JY, Zhang P, Liu WJ, Huang L, Qin HL. Immunohistochemical analysis revealed CD34 and Ki67 protein expression as significant prognostic factors in colorectal cancer. *Med Oncol* 2010; 27: 304-309 [PMID: 19340613 DOI: 10.1007/s12032-009-9210-3]
6 Zhou G, Niu L, Chiu D, He L, Xu K. Changes in the expression of serum markers CA242, CA199, CA125, CEA, TNF-α and TSGF after cryosurgery in pancreatic cancer patients. *Biotechnol Lett* 2012; 34: 1235-1241 [PMID: 22456901 DOI: 10.1007/s10529-012-0908-5]
7 孙曦, 张修礼, 卢忠生. 消化道早癌及癌前病变内镜下与外科手术切除疗效对比研究. 中华消化内镜杂志 2013; 3: 15-17
8 Földi M, Stickeler E, Bau L, Kretz O, Watermann D, Gitsch G, Kayser G, Zur Hausen A, Coy JF. Transketolase protein TKTL1 overexpression: A potential biomarker and therapeutic target in breast cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 841-845 [PMID: 17342325 DOI: 10.3892/or.17.4.841]
9 Schultz H, Kähler D, Branscheid D, Vollmer E, Zabel P, Goldmann T. TKTL1 is overexpressed in a large portion of non-small cell lung cancer specimens. *Diagn Pathol* 2008; 3: 35 [PMID: 18700018 DOI: 10.1186/1746-1596-3-35]
10 Krockenberger M, Honig A, Rieger L, Coy JF, Sutterlin M, Kapp M, Horn E, Dietl J, Kammerer U. Transketolase-like 1 expression correlates with subtypes of ovarian cancer and the presence of distant metastases. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 101-106 [PMID: 17291239 DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00799.x]
11 Völker HU, Scheich M, Schmausser B, Kämmerer U, Eck M. Overexpression of transketolase TKTL1 is associated with shorter survival in laryngeal squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 1431-1436 [PMID: 17639446 DOI: 10.1007/s00405-007-0394-x]
12 Schwaab J, Horisberger K, Ströbel P, Bohn B, Gencer D, Kähler G, Kienle P, Post S, Wenz F, Hofmann WK, Hofheinz RD, Erben P. Expression of Transketolase like gene 1 (TKTL1) predicts disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 363 [PMID: 21854597 DOI: 10.1186/1471-2407-11-363]
13 Staiger WI, Coy JF, Grobholz R, Hofheinz RD, Lukan N, Post S, Schwarzbach MH, Willeke F. Expression of the mutated transketolase TKTL1, a molecular marker in gastric cancer. *Oncol Rep* 2006; 16: 657-661 [PMID: 16969476 DOI: 10.3892/or.16.4.657]
14 Song Y, Liu D, He G. TKTL1 and p63 are biomarkers for the poor prognosis of gastric cancer patients. *Cancer Biomark* 2015; 15: 591-597 [PMID: 26406948 DOI: 10.3233/CBM-150499]
15 Yuan W, Wu S, Guo J, Chen Z, Ge J, Yang P, Hu B, Chen Z. Silencing of TKTL1 by siRNA inhibits proliferation of human gastric cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 710-716 [PMID: 20200485 DOI: 10.4161/cbt.9.9.11431]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 743-749

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.743

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

儿童嗜酸细胞性胃肠炎的诊治体会并文献复习

刘 波, 张国强, 李中跃, 李 俊, 余仲苏, 朱 进

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 重庆医科大学附属儿童医院消化内科 重庆市 400014

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 重庆市 400014

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 重庆市 400014

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 儿科学重庆市重点实验室 重庆市 400014

朱进, 重庆医科大学附属儿童医院病理科 重庆市 400014

刘波, 主治医师, 主要从事儿童消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 刘波与张国强对此文所作贡献均等; 此课题由刘波和李中跃设计; 病例收集由刘波、张国强、李中跃、李俊及余仲苏操作完成; 数据分析由刘波与张国强完成; 本论文写作由刘波、张国强及李中跃完成.

通讯作者: 李中跃, 副主任医师, 400014, 重庆市渝中区中山二路136号, 重庆医科大学附属儿童医院消化内科.
lizhongyue1001@aliyun.com
电话: 023-68806810
传真: 023-68806810

收稿日期: 2016-12-14
修回日期: 2017-01-14
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-18

Diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis in children: A report of 10 cases and literature review

Bo Liu, Guo-Qiang Zhang, Zhong-Yue Li, Jun Li, Zhong-Su Yu, Jin Zhu

Bo Liu, Guo-Qiang Zhang, Zhong-Yue Li, Jun Li, Zhong-Su Yu, Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Bo Liu, Guo-Qiang Zhang, Zhong-Yue Li, Jun Li, Zhong-Su Yu, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China

Bo Liu, Guo-Qiang Zhang, Zhong-Yue Li, Jun Li, Zhong-Su Yu, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China

Bo Liu, Guo-Qiang Zhang, Zhong-Yue Li, Jun Li, Zhong-Su Yu, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China

Jin Zhu, Department of Pathology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Correspondence to: Zhong-Yue Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, 136 Zhongshan Er Road, Yuzhong District, Chongqing 400014, China. lizhongyue1001@aliyun.com

Received: 2016-12-14
Revised: 2017-01-14
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To investigate the clinical manifestations, diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis (EG) in children.

METHODS

We retrospectively analyzed 10 cases of EG diagnosed at the Department of Gastroenterology of Children's Hospital of Chongqing Medical University during the past 4 years (2014-04/2016-04) and reviewed the literature to summarize the characteristics of EG, including clinical manifestations, laboratory, endoscopic, and pathological findings, treatment strategy and prognosis.

■背景资料
儿童嗜酸细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种少见疾病, 临床表现多样, 文献报道多为个例, 且诸多医生对EG的认识不足, 未能进行针对性的相关检查, 临床存在一定的误诊、误治情况.

■同行评议者
臧潞, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

研发前沿
儿童EG至今无固定治疗方案, 本研究所提供的几种治疗方案, 所获得疗效显著, 可供同行参考.

RESULTS

Common symptoms were abdominal pain (40%), diarrhea (40%), abdominal distension (20%), vomiting (20%, accompanied by hematemesis), bloody stool (20%), and edema (20%). Nine (90%) had an increased peripheral white blood cell count, 7 (70%) had thrombocytosis, and 9 (90%) had a significantly increased peripheral eosinophil count. On abdominal color Doppler ultrasound, slight liver enlargement was observed in 2 cases, a small amount of ascites in 2 cases, and gastric retention and intestinal distension in 1 case. Gastroscopy was performed in 9 cases and colonoscopy in 1 case. Gastroscopy showed mucosal hyperemia, edema, spotty or patchy erosion and ulcer, and whitish coating in the stomach. Colonoscopy showed mucosal hyperemia, edema, erythema and superficial ulcer. Mucosal pathological examination showed marked mucosal eosinophil infiltration (more than 20 eosinophils per microscopic high-power field) in all cases, and a large number of eosinophils in ascites in 2 cases. Cases were classified as mucosal (n = 8) and subserosal (n = 2). Dietary intervention (amino acid formula) and/or drug therapy (glucocorticoids, leukotriene receptor antagonist, desloratadine, *etc.*) were administered in the 10 cases. EG-related symptoms were alleviated in 9 cases without recurrence after discontinuation of the therapy. Only 1 case was recurrent after eating fast food.

CONCLUSION

Clinical manifestations of EG are diverse in children. The majority of patients have peripheral eosinophilia. Endoscopy and mucosal biopsy can provide diagnostic clues for EG. Dietary intervention is effective for the treatment of EG in some patients, while corticosteroid treatment remains the best therapy for EG.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Children; Eosinophil; Eosinophilic gastroenteritis; Dietary treatment; Corticosteroids

Liu B, Zhang GQ, Li ZY, Li J, Yu ZS, Zhu J. Diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis in children: A report of 10 cases and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 743-749 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/743.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.743

摘要

目的

探讨儿童嗜酸细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)的临床表现、诊断和治疗.

方法

回顾性分析2012-04/2016-04重庆医科大学附属儿童医院消化内科住院并确诊的10例EG患儿的临床表现、实验室检查、内镜检查及黏膜组织病理学、治疗及预后, 并结合文献复习进行分析.

结果

10例患儿主要症状为腹痛4例(40%)、腹泻4例(40%)、腹胀2例(20%)、呕吐2例(20%, 伴有呕血)、血便2例(20%)、浮肿2例(20%)等. 9例(90%)外周血白细胞升高, 7例(70%)血小板升高, 9例(90%)嗜酸细胞显著升高, 4例(40%)大便隐血阳性. 腹部彩超: 2例肝脏稍肿大, 2例腹腔中量积液, 1例胃潴留、肠腔淤胀. 胃镜检查9例, 结肠镜检查1例. 胃镜下可见黏膜充血、水肿, 伴点或片状糜烂、溃疡, 部分黏膜覆薄白苔; 结肠镜下可见黏膜充血水肿、红斑和浅表溃疡. 病理学检查: 发现黏膜较多嗜酸细胞浸润(均≥20个每高倍视野), 2例患儿腹水发现大量嗜酸细胞. 临床分型: 黏膜病变型8例, 浆膜病变型2例. 给予饮食治疗(氨基酸配方奶粉)和/或药物治疗(糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、地氯雷他定等), 均好转出院, 9例无症状复发, 1例因进食快餐食品后症状复发.

结论

儿童EG临床表现多样, 绝大多数患儿外周血嗜酸细胞升高, 内镜和黏膜组织病理学检查对EG的确诊有重要意义, 饮食干预对部分儿童EG治疗有效, 糖皮质激素治疗效果好.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 儿童; 嗜酸性粒细胞; 嗜酸细胞性胃肠炎; 饮食治疗; 糖皮质激素

核心提要: 本研究通过分析儿童嗜酸细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)的临床表现、辅助检查以及诊治经过, 结合内镜图片和病理结果, 探讨EG的诊治特点.

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 朱进. 儿童嗜酸细胞性胃肠炎的诊治体会并文献复习. 世界华人消化杂志 2017;

25(8): 743-749 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/743.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.743

0 引言

嗜酸细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种少见的, 全胃肠道各层黏膜中嗜酸细胞异常浸润性疾病. 病变可累及消化道从食管到直肠的各个部位, 最为常见的是胃和小肠[1]. 鉴于儿童EG报道少, 诸多医生对EG临床表现的多样性认识不足, 未能进行针对性的相关检查, 临床存在一定的误诊、误治情况. 为了提高对本病的认识, 及时诊断及治疗, 减少误诊及漏诊, 本文就收治的10例EG患儿的临床表现、实验室检查等资料分析总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取重庆医科大学附属儿童医院消化内科2012-04/2016-04诊治的10例EG患儿, 男7例, 女3例, 年龄3 mo 9 d-13岁7 mo, 中位年龄2岁5 mo(表1). 所有EG患儿诊断符合Talley标准[2]: (1)有胃肠道症状; (2)食管至结肠消化道活组织检查有一处或多处组织中嗜酸粒细胞浸润, 或者特征性的影像学表现和外周血嗜酸粒细胞升高; (3)无消化道以外其他组织的嗜酸粒细胞浸润. 根据嗜酸细胞在消化道壁内浸润的部位对EG进行分类[3]: (1)黏膜病变型: 黏膜内大量嗜酸细胞浸润, 伴明显的上皮细胞异常, 肠绒毛可完全消失, 导致失血、缺铁、吸收不良和蛋白丢失等; (2)肌层病变型: 浸润以肌层为主, 胃肠壁增厚, 呈结节状, 导致狭窄与梗阻; (3)浆膜病变型: 浸润以浆膜为主, 浆膜增厚, 并可累及肠系膜淋巴结, 常有腹水形成.

1.2 方法 收集10例EG临床资料, 包括: (1)一般资料; (2)临床表现; (3)实验室检查和特殊项目检查, 如: 血常规、嗜酸细胞计数、肝肾功、电解质、红细胞沉降率、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)(IgE、IgG、IgM、IgA)、sIgE、胃镜、结肠镜、黏膜组织病理学、骨髓穿刺细胞学、心电图、X片、B超和CT等; (4)有无其他系统损害及情况; (5)治疗方案、效果及随访情况.

2 结果

2.1 临床症状和体征 主要症状依次如下: 腹痛4例(40%)、腹泻4例(40%)、腹胀2例(20%)、呕吐2例(20%, 伴有呕血)、血便2例(20%)、浮肿2例(20%), 详见表1. 主要的阳性体征: 腹部压痛4例(40%), 局限中上腹压痛2例(20%), 腹部膨隆2例(20%), 移动浊音阳性2例(20%), 浮肿2例(20%, 颜面、下肢等).

2.2 既往史 反复湿疹史2例(20%), 明确哮喘病史1例(10%), 余否认明确食物、药物过敏史(表1).

2.3 辅助检查

2.3.1 外周各类细胞检测: 外周血白细胞(6.72-41.06)×10^9/L, 其中9例>10×10^9/L; 血小板(229-821)×10^{12}/L, 其中7例>300×10^{12}/L; 血红蛋白(80-153)g/L, 其中贫血3例(分别为: 80、80、84 g/L); 9例(90%)外周血嗜酸细胞百分比明显升高, 达0.09-0.68, 绝对计数(0.8-27.8)×10^9/L, 其余1例外周血嗜酸细胞不升高; 大便常规: 2例(20%)大便红血球计数、白细胞计数阳性, 大便隐血阳性4例(40%), 所有病例未见虫卵, 尿常规未见明显异常; 2例(20%)红细胞沉降率升高(分别为29、32 mm/h); 1例(10%)C反应蛋白升高, 为12. 7例患儿行sIgE检测, 其中1例可能致敏源: 花生、鸡蛋白, 余为阴性. 肺吸虫抗体检测8例, 均为阴性. 骨髓穿刺细胞学检查6例, 均表现为嗜酸性粒细胞增多骨髓象. 2例腹腔穿刺行腹腔积液细胞学检查发现大量嗜酸细胞. 腹部彩超10例, 2例肝脏稍肿大, 2例腹腔中量积液, 1例胃潴留、肠腔淤胀; 腹部X片6例, 1例胃内容多, 胃泡影明显大, 提示幽门不全性梗阻可能. 腹部CT检查4例, 1例提示双肺少量病变, 双侧胸腔积液, 肝脏稍肿大, 腹腔积液, 其余3例未见明显异常.

2.3.2 内镜检查: 9例患儿行胃镜检查, 胃及十二指肠黏膜充血、水肿伴有点片状糜烂, 甚至溃疡形成, 部分黏膜覆薄白苔(图1). 其中1例(11.1%)胃窦轻微变形, 幽门肿胀, 几乎完全梗阻, 1例(11.1%)十二指肠球部明显充血水肿伴糜烂出血. 快速尿素酶试验检测幽门螺杆菌阳性2例(22.2%), 阴性7例(77.8%). 1例患儿行结肠镜检查: 镜下可见回盲部、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠等黏膜充血水肿、红斑和浅表溃疡(图2). 内镜下均行多部位多点活检(包括分别对胃窦、十二指肠、回盲部、结肠、直肠黏膜进行活检, 每处取活检≥2块). 病理检查参考Talley标准[2]. 10例黏膜病理学检查均发现黏膜以嗜酸细胞浸润为主, 且

相关报道
有学者认为对EG的治疗, 饮食治疗应作为首选; 严格的规避易致敏食物同要素饮食一样, 对部分患者有效; 如果饮食治疗无效后再考虑药物治疗.

创新盘点
本文提供了几种治疗EG的方案和疗效, 提倡个性化治疗; 同时附有高质量的典型的儿童EG的镜下表现图片, 供同行参阅.

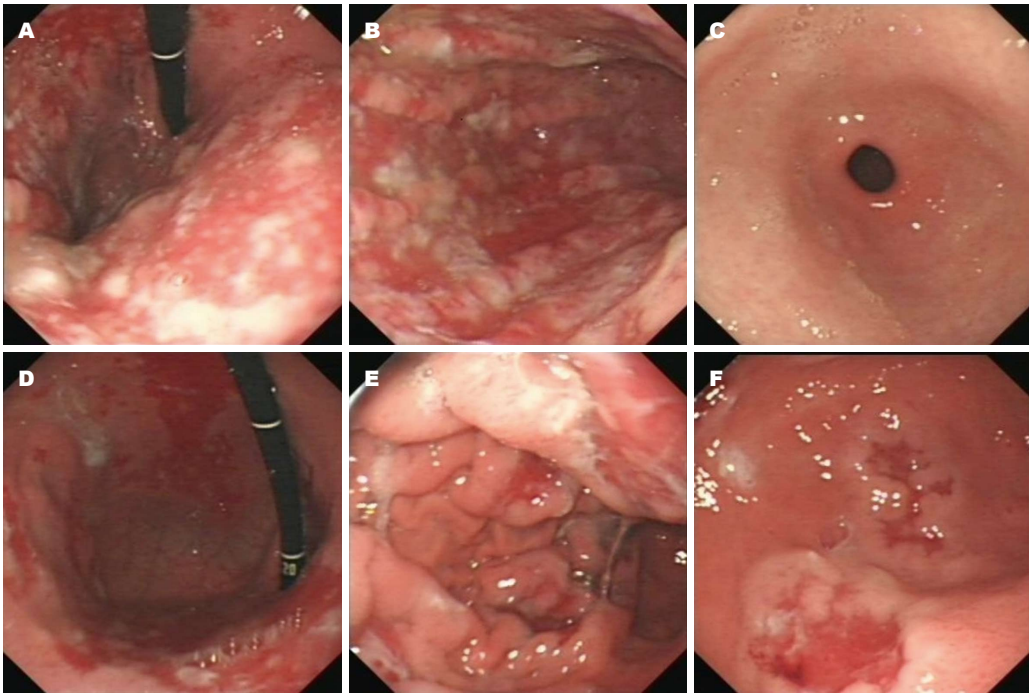


图 1 胃底、胃体、胃窦黏膜胃镜下表现. A, D: 胃底黏膜; C: 胃窦黏膜; B, E, F: 胃体黏膜.

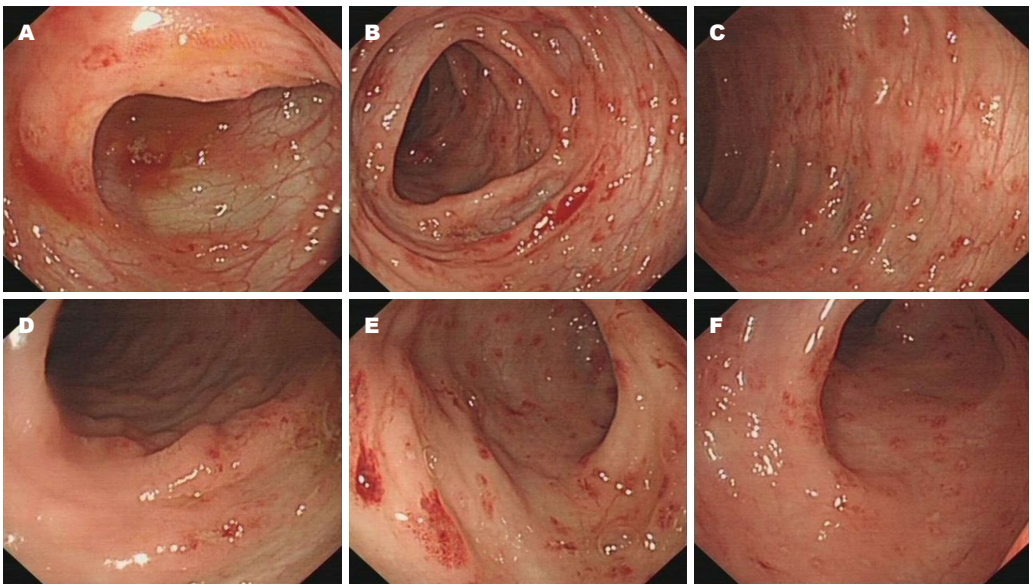


图 2 结肠回盲部、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠黏膜镜下表现. A: 结肠回盲部黏膜; B: 升结肠黏膜; C: 横结肠黏膜; D: 降结肠黏膜; E: 乙状结肠黏膜; F: 直肠黏膜.

均>20个/高倍视野(high power field, HPF)(图3).

2.4 治疗、预后及随访 治疗: 对于婴儿的治疗首选饮食干预, 予氨基酸配方奶粉(amino acid-based formulae, AAF)喂养, 如果效果不佳, 加用药物治疗. 药物治疗包括口服强的松片(prednisone, Pred)、白三烯受体拮抗剂(leukotriene receptor antagonists, LRA)、抗组胺药物地氯雷他定(desloratadine, Des). 有3例患儿先予AAF饮食干预治疗, 其中2例症状缓解, 1例症状无缓解, 后加用Pred、LRA治疗后好转. 2例患儿单用Pred, 3例患儿予Pred联用Des, 或/和LRA, 1例患儿单用Des, 以及1例患儿联用Des和LRA等, 所有患儿均好转出院, 具体治疗方案如表1.

随访: 10例患儿均通过门诊或电话随访, 1例患儿停药后目前仍然AAF喂养, 症状无反复;

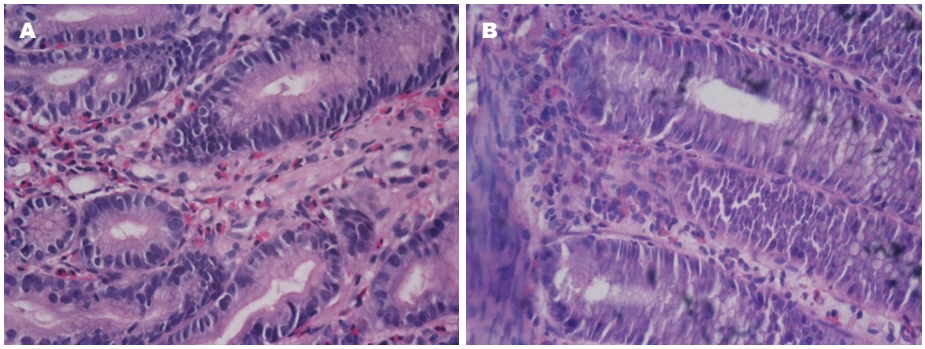


图 3　胃窦黏膜、结肠黏膜病理学表现, 可见大量嗜酸细胞浸润. A: 胃窦黏膜; B: 结肠黏膜.

应用要点
本研究总结了儿童EG的临床表现、辅助检查以及诊治的特点, 提高对该疾病的认识, 以期早诊断、早治疗.

表 1　10例患儿一般资料和治疗情况

编号	性别	年龄	首发症状	临床分型	过去史	治疗
1	女	3 mo 29 d	呕吐(呕血)	黏膜病变型	-	AAF
2	女	6 mo 26 d	血便	黏膜病变型	湿疹	AAF+Pred+LRA
3	男	10 mo	呕吐(呕血)、腹泻	黏膜病变型	-	AAF
4	男	1岁6 mo	血便	黏膜病变型	-	LRA+Des
5	男	1岁10 mo	腹痛	黏膜病变型	-	Pred+LRA+Des
6	男	3岁	浮肿、腹胀、腹泻	浆膜病变型	-	Pred+LRA
7	男	3岁8 mo	腹痛、腹泻	黏膜病变型	湿疹, 哮喘	Pred
8	男	5岁	腹胀、腹痛	浆膜病变型	-	Pred
9	男	7岁1 mo	浮肿	黏膜病变型	-	Pred+Des
10	女	13岁7 mo	腹痛、腹泻	黏膜病变型	-	Des

Pred: 强的松片; LRA: 白三烯受体拮抗剂; Des: 地氯雷他定; AAF: 氨基酸配方奶粉.

1例患儿好转后, 在进食快餐食品“炸鸡”后症状复发, 经口服Des后症状缓解至今; 余8例患儿均停止饮食干预或药物治疗, 症状无复发.

3 讨论

EG是一种较少见的, 全胃肠道各层黏膜中嗜酸细胞异常浸润性疾病, 可累及从食管到直肠的消化道各个部位, 因病变累及的黏膜层次和消化道部位及广泛程度等不同, 临床表现各异[1-3]. 本研究10例EG患儿中, 主要症状以腹痛、腹泻为主, 此外还有腹胀、呕吐、血便等, 与近期一项儿童EG研究一致[4]. Klein等[3]基于其临床表现将其分为三型, 包括黏膜层病变型、肌层病变型和浆膜层病变型. 大部分研究报道儿童EG以黏膜病变型为主, 本研究黏膜病变型8例(80%), 浆膜病变型2例(20%), 其中浆膜病变型患儿主要以腹胀、腹痛以及腹腔积液为主要表现, 腹水中大量嗜酸细胞.

内镜检查对EG的诊断具有重要意义, 尤其是黏膜病变型EG. 内镜可选择胃镜、小肠镜或结肠镜. 内镜下可见到黏膜水肿、充血、糜烂或溃疡等表现, 然内镜下黏膜的表现并非EG特异性, 需同时在病变部位行黏膜活检证实有无嗜酸细胞浸润协助诊断. 本研究10例患儿通过胃镜(9例)或结肠镜(1例)检查, 且镜下多点组织活检. 内镜下可见黏膜充血、水肿、糜烂或浅表溃疡, 胃镜下可见部分黏膜覆薄白苔等. 此外, 对于肌层病变型, 内镜下也可以观察到狭窄、梗阻、表现僵硬或运动障碍等. 值得注意的是, 对于病变局限在肌层或浆膜层EG, 黏膜内镜下表现和活检为阴性, 易漏诊, 此时, 对于高度疑诊患者需组织学证实者可考虑通过外科手术取肠壁全层组织活检[2,5,6].

嗜酸细胞在组织或腹水中的大量浸润, 为EG确诊依据. 正常的食道几乎无嗜酸细胞浸润[7], 胃肠道黏膜中皆有嗜酸细胞分布, 胃内分布最少, 而阑尾、回肠末端、盲肠以及结肠近端分布较多, 显微镜下高达30个嗜酸细胞/HPF[8]. 然目前公认的是: 超过20个/HPF具有临床意义[2]. 本研究所有病例的黏膜多点活检中,

同行评价
儿童EG临床表现多样, 绝大多数患儿外周血嗜酸细胞升高, 内镜和黏膜组织病理学检查对EG的确诊有重要意义, 饮食干预对部分儿童EG治疗有效, 糖皮质激素治疗效果好.

均有1处或多处黏膜组织大量嗜酸细胞浸润(>20个/HPF). 其中, 2例浆膜病变型患者的黏膜活检也发现较多嗜酸细胞浸润, 提示浆膜病变型EG, 病变同时也可累及黏膜, 这与EG各型之间病变有相互重叠一致.

由于EG表现的多样性和极低的发病率, 目前对其治疗尚无最优统一方案. 食物抗原被认为在EG发生发展中起着重要作用[9], 且有报道称饮食治疗EG还可减少激素应用剂量、改善体质量增长缓慢患儿体质量[10]. 因此, 对于有食物过敏因素患者, 可考虑从饮食中剔除过敏食物, 特别是儿童患者, 饮食的干预治疗作为首选. Khan等[11]就报道了要素饮食(AAF)对部分EG患儿治疗有效. 本研究有3例婴儿首先采用饮食治疗(AAF喂养), 2例达到症状缓解. 目前临床上往往通过皮肤针刺试验或血sIgE查找致敏食物, 但这结果在混合介导或非IgE介导的食物过敏中往往和真正致敏食物不一致, 因此目前只能经验性规避常见的致敏食物. Yamada等[12]认为, 严格规避牛奶、大豆、鸡蛋、小麦、干果类、贝类、鱼等食物后, 同要素饮食一样对部分EG患儿治疗有效. Choi等[4]建议饮食治疗上, 对规避过敏食物后无效患者, 可以考虑要素饮食. 如果饮食治疗无效者, 须激素治疗.

激素对EG治疗效果显著. 强的松为儿童EG治疗的常用激素药物, 初始计量0.5-1 mg/kg•d, 7-14 d症状缓解后, 强的松剂量在接下来的2 wk或更长的时间里逐渐减量至停药. 部分患儿在减激素剂量过程中或停药后可能复发[13], 这部分患者需重新开始激素初始剂量治疗, 直到症状缓解后还需长时间小剂量(约0.1 mg/kg•d)维持治疗. 一旦长期治疗后, 激素所造成的肾上腺皮质抑制、电介质紊乱、高血糖、库欣综合征等不良反应值得关注. 有文献报道[14,15], 布地奈德可作为强的松的替代药物应用于EG治疗, 且因其代谢率高、长期服用不良反应少的特点适合于维持治疗. 但目前国内尚无布地奈德应用于儿童EG治疗的报道.

如果激素治疗效果不佳时, 可考虑加用其他免疫抑制剂, 如硫唑嘌呤[4,16], 但硫唑嘌呤应用于儿童EG治疗的报道甚少, 不良反应大, 具体疗效有待于进一步探讨. 其他药物, 如孟鲁司特钠, 是选择性LRA, 可用于EG的长期治疗, 被认为是有效的节制激素疗法[17]. 此外, 肥大细胞膜稳定剂(如色甘酸钠)[18,19]、抗组胺药物(如酮替芬、Des等)[20,21]、等对EG治疗也有一定的疗效, 但这些报道大都零星病例, 具体疗效有待于大样本资料分析和评估. 本研究2例患儿单用激素治疗效果显著, 3例在激素治疗的基础上加用了LRA或Des, 均获得较好疗效. 此外, 2例分别单用LRA和联用LRA和Des, 临床症状也好转(本文中除激素外的其他药物均按药品说明书常用剂量使用). 然而, 激素联合这些药物治疗儿童EG的疗效是否优于单用激素治疗, 有待于总结更多的病例, 进一步探讨.

总之, 儿童EG临床表现无特异性, 内镜检查以及内镜下多点活检对诊断非常重要. 儿童EG的治疗首选饮食干预治疗, 如果无效, 激素治疗仍然为目前首选方案, 同时, 长期小剂量激素治疗用于病情复发的治疗. 此外, 对其他的治疗方案的探索需要大样本病例分析和总结.

4 参考文献

1 Zhang Z, Shi L, Shi G. Gut microfloras and allergic diseases. *Zhonghua Erbiyanhoutoujing Waike Zazhi* 2015; 50: 522-525 [PMID: 26695811 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.06.021]
2 Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54-58 [PMID: 2318432 DOI: 10.1136/gut.31.1.54]
3 Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine* (Baltimore) 1970; 49: 299-319 [PMID: 5426746 DOI: 10.1097/00005792-197007000-00003]
4 Choi JS, Choi SJ, Lee KJ, Kim A, Yoo JK, Yang HR, Moon JS, Chang JY, Ko JS, Kang GH. Clinical Manifestations and Treatment Outcomes of Eosinophilic Gastroenteritis in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015; 18: 253-260 [PMID: 26770900 DOI: 10.5223/pghn.2015.18.4.253]
5 Lee M, Hodges WG, Huggins TL, Lee EL. Eosinophilic gastroenteritis. *South Med J* 1996; 89: 189-194 [PMID: 8578348 DOI: 10.1097/00007611-199602000-00006]
6 Kephart GM, Alexander JA, Arora AS, Romero Y, Smyrk TC, Talley NJ, Kita H. Marked deposition of eosinophil-derived neurotoxin in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 298-307 [PMID: 19888203 DOI: 10.1038/ajg.2009.584]
7 DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9: 210-218 [PMID: 16944979 DOI: 10.2350/11-05-0130.1]
8 Lowichik A, Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol* 1996; 9: 110-114 [PMID: 8657715]

9 DeBrosse CW, Rothenberg ME. Allergy and eosinophil-associated gastrointestinal disorders (EGID). *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 703-708 [PMID: 18721876 DOI: 10.1016/j.coi.2008.07.010]
10 Gupta N, Aggarwal A, Gupta R, Sule S, Wolf DC. The management of eosinophilic gastroenteritis. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1309-1314 [PMID: 26027839 DOI: 10.3109/00365521.2015.1049655]
11 Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis masquerading as pyloric stenosis. *Clin Pediatr* (Phila) 2000; 39: 55-57 [PMID: 10660821 DOI: 10.1177/000992280003900109]
12 Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic gastroenteritis treated with a multiple-food elimination diet. *Allergol Int* 2014; 63 Suppl 1: 53-56 [PMID: 24809376 DOI: 10.2332/allergolint.13-LE-0633]
13 Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, Cortot A, Colombel JF. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 950-956.e1 [PMID: 21806952 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.07.017]
14 Tan AC, Kruimel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 425-427 [PMID: 11338074 DOI: 10.1097/00042737-200104000-00021]
15 Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 317-327 [PMID: 24813518 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.02.013]
16 Redondo-Cerezo E, Cabello MJ, González Y, Gómez M, García-Montero M, de Teresa J. Eosinophilic gastroenteritis: our recent experience: one-year experience of atypical onset of an uncommon disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1358-1360 [PMID: 11761030 DOI: 10.1080/00365520131709725 4]
17 De Maeyer N, Kochuyt AM, Van Moerkercke W, Hiele M. Montelukast as a treatment modality for eosinophilic gastroenteritis. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74: 570-575 [PMID: 22319970]
18 Siaw EK, Sayed K, Jackson RJ. Eosinophilic gastroenteritis presenting as acute gastric perforation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 691-694 [PMID: 17130750 DOI: 10.1097/01.mpg.0000239996.66011.89]
19 Sheikh RA, Prindiville TP, Pecha RE, Ruebner BH. Unusual presentations of eosinophilic gastroenteritis: case series and review of literature. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2156-2161 [PMID: 19418590 DOI: 10.3748/wjg.15.2156]
20 Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 796-797 [PMID: 14564365 DOI: 10.1016/S0091-6749(03)01715-9]
21 Salkić NN, Mustedanagić-Mujanović J, Jovanović P, Alibegović E. Enhanced therapeutic response with addition of loratadine in subserosal eosinophilic gastroenteritis. *Med Glas* (Zenica) 2013; 10: 178-182 [PMID: 23348189]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 750-754

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.750

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

呼吸三通管联合呼吸胸廓带对右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应及疼痛程度的影响

尚志杰, 余露露, 李应杰, 王丽萍, 张建华, 赵 琛, 赵 新

背景资料

胃肠道疾病发病率逐年提高, 行胃镜诊疗的患者也越来越多. 常规胃镜检测患者耐受性不高. 无痛胃镜能增强患者对于内镜操作的耐受性和满意度, 降低患者在操作过程中发生损伤的风险, 但无痛胃镜静脉全麻呼吸抑制、低氧血症等并发症也一直是学者探讨的问题.

尚志杰, 余露露, 李应杰, 王丽萍, 张建华, 赵琛, 赵新, 郑州市中医院麻醉科 河南省郑州市 450000

尚志杰, 副主任医师, 主要从事麻醉科方面的研究.

作者贡献分布: 本文由赵新、尚志杰及王丽萍完成课题设计; 张建华、赵琛、赵新、尚志杰及李应杰完成临床研究过程并制作成表; 数据分析由王丽萍、尚志杰及赵新完成; 论文写作由尚志杰、赵新及余露露完成.

通讯作者: 赵新, 副主任医师, 450000, 河南省郑州市中原区文化宫路65号, 郑州市中医院麻醉科. 8822994@qq.com
电话: 0371-6777314-2368

收稿日期: 2017-02-24
修回日期: 2017-03-03
接受日期: 2017-03-08
在线出版日期: 2017-03-18

Impact of oxygen inhalation *via* a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band on stress response and pain in patients receiving dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment

Zhi-Jie Shang, Lu-Lu Yu, Ying-Jie Li, Li-Ping Wang, Jian-Hua Zhang, Chen Zhao, Xin Zhao

Zhi-Jie Shang, Lu-Lu Yu, Ying-Jie Li, Li-Ping Wang, Jian-Hua Zhang, Chen Zhao, Xin Zhao, Department of Anesthesiology, Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Xin Zhao, Associate Chief Physician, Department of Anesthesiology, Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 65 Wenhuagong Road, Zhongyuan District, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. 8822994@qq.com

Received: 2017-02-24
Revised: 2017-03-03
Accepted: 2017-03-08
Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of oxygen inhalation *via* a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band on stress response and pain in patients receiving dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment.

METHODS

One hundred and six patients who underwent dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment from May 2014 to May 2016 were divided into either an observation group or a control group. The control group was given mask oxygen inhalation, and the observation group was given oxygen inhalation *via* a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band. Then stress response, pain and complications were compared between two groups.

RESULTS

Blood glucose, epinephrine, and cortisol were significantly lower in the observation group than in the control group when the gastroscope passed through the throat (5.82 mmol/L ± 0.74 mmol/L *vs* 6.35 mmol/L ± 0.91 mmol/L, 83.46 pg/mL ± 8.15 pg/mL *vs* 90.65 pg/mL ± 9.47 pg/mL, 188.49 ng/mL ± 13.67 ng/mL

同行评议者

刘金华, 副主任医师, 大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

vs 237.82 ng/mL ± 24.34 ng/mL, $P < 0.05$). Visual analogue scale score was significantly lower in the observation group than in the control group at the end of the procedure (1.86 ± 0.27 *vs* 2.41 ± 0.53, $P < 0.05$). The percentage of patients with grade I body movement was significantly higher and the percentage of patients with grade III body movement was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the observation group than in the control group (9.43% *vs* 30.19%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Oxygen inhalation *via* a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band can help to reduce stress response, ease pain, and reduce complications in patients receiving dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Three-way breathing tube; Respiratory thoracic band; Painless gastroscopy; Stress response; Pain

Shang ZJ, Yu LL, Li YJ, Wang LP, Zhang JH, Zhao C, Zhao X. Impact of oxygen inhalation *via* a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band on stress response and pain in patients receiving dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 750-754 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/750.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.750

摘要

目的

探讨呼吸三通管联合呼吸胸廓带对右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应及疼痛程度的影响.

方法

选择2014-05/2016-05行右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗的106例患者为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各53例. 对照组采用面罩给氧, 观察组联合呼吸三通管和呼吸胸廓带给氧, 比较两组应激反应、疼痛程度与体动分级、并发症等指标.

结果

胃镜经过咽喉部时(T2), 观察组血糖(BG)、肾上腺素(E)、皮质醇(Cor)均明显低于对照组(5.82 mmol/L±0.74 mmol/L *vs* 6.35 mmol/L±0.91 mmol/L、83.46 pg/mL±8.15 pg/mL *vs* 90.65 pg/mL±9.47 pg/mL、188.49 ng/mL±13.67 ng/mL *vs* 237.82 ng/mL±24.34 ng/mL, $P<0.05$); 术毕时(T3), 观察组的直观模拟标尺评分明显低于对照组(1.86分±0.27分 *vs* 2.41分±0.53分, $P<0.05$), 体动分级 I 级者明显高于对照组, III级者明显低对照组($P<0.05$); 观察组心动过速等并发症明显低于对照组(9.43% *vs* 30.19%, $P<0.05$).

结论

呼吸三通管联合呼吸胸廓带有助于抑制右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者机体应激反应, 缓解疼痛程度, 降低并发症发生几率.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 呼吸三通管; 呼吸胸廓带; 无痛胃镜; 应激反应; 疼痛程度

核心提要: 无痛内镜专用呼吸三通管(ZL2012204503932)、辅助呼吸胸廓带(ZL2012204840762)应用于老年胃镜诊疗中, 能够抑制右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应, 缓解疼痛程度, 减少并发症.

尚志杰, 余露露, 李应杰, 王丽萍, 张建华, 赵琛, 赵新. 呼吸三通管联合呼吸胸廓带对右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应及疼痛程度的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 750-754 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/750.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.750

0 引言

随着人们饮食习惯的改变, 胃肠道疾病的发病率逐年提高, 行胃镜诊疗的患者也越来越多. 常规胃镜会给患者带来很大的痛苦, 患者耐受性不高. 无痛胃镜克服了这一问题, 可以显著减少患者的焦虑和不适, 增强患者对于内镜操作的耐受性和满意度, 降低患者在操作过程中发生损伤的风险, 为内镜医师创造最佳的诊疗环境[1,2]. 无痛内镜专用呼吸三通管(ZL2012204503932)、辅助呼吸胸廓带(ZL2012204840762)是郑州市中医院麻醉科的实用新型专利产品, 优化了无痛胃镜中的呼吸气道管理, 使麻醉更安全, 符合目前国家政策中无痛医院、无痛诊疗对麻醉安全高标准的要求[3]. 本文采用随机对照研究的方法,

创新盘点

专用呼吸三通管、辅助呼吸胸廓带是郑州市中医院麻醉科开发的2项专利产品, 联合可相对稳定患者血氧状态和血流状态, 降低患者的应激反应, 缓解疼痛程度, 保证胃镜诊疗顺利开展.

应用要点
专用呼吸三通管、辅助呼吸胸廓带在胃镜诊疗中效果值得肯定, 但本研究观察指标较少, 还需扩大样本进行多维度多中心、前瞻性研究去证实.

探讨呼吸三通管联合呼吸胸廓带对右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应及疼痛程度的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-05/2016-05行右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗的106例患者为研究对象, 经医院伦理委员会批准, 告知研究事项后, 所有患者或家属均签署知情同意书. 采用随机数字表法分为观察组和对照组各53例. 观察组: 男28例, 女25例; 年龄20-65岁, 平均49.74岁±4.32岁; 美国麻醉医师协会(American Society of Anes, ASA)分级: Ⅰ级24例, Ⅱ级29例; 体质量指数(body mass index, BMI)18-25 kg/m^2, 平均22.03 kg/m^2±1.34 kg/m^2. 对照组: 男27例, 女26例, 年龄18-64岁, 平均49.82岁±4.51岁; ASA分级: Ⅰ级25例, Ⅱ级28例; BMI 18-24 kg/m^2, 平均22.10 kg/m^2±1.45 kg/m^2. 两组患者性别、年龄、ASA分级、BMI等资料比较差异无统计学意义(P>0.05). 药物: 盐酸右美托咪啶注射液: 商品名: 乐维伽, 四川国瑞药业有限责任公司, 国药准字H20110097; 无痛内镜专用呼吸三通管专利号: ZL2012204503932; 辅助呼吸胸廓带专利号: ZL2012204840762; 全自动生化分析仪: 日本日立7600型.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)因诊疗需要、并愿意接受无痛苦消化内镜诊疗的患者; 美国ASA分组Ⅰ-Ⅱ级者; (3)年龄18-65岁, BMI 18-25 kg/m^2. 排除标准: (1)常规内镜检查禁忌者; (2)严重心脏疾病患者; (3)严重呼吸道疾病者; (4)严重神经系统疾病者; (5)右美托咪啶麻醉药物过敏者.

1.2.2 分组与诊疗: 所有患者均严格进行术前访视和麻醉前准备. 芬太尼2-3 μg/kg全身诱导, 随后静脉推注盐酸右美托咪啶注射液, 起始剂量为1 μg/kg, 维持剂量为0.3-0.7 μg/kg, 直至进入镇静状态. 待睫毛反射消失后, 即开始实施胃镜诊疗术. (1)对照组采用面罩持续给氧: 面罩通过螺纹管连接麻醉机, 检查患者血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SPO_2), 保持在90%-100%之间, 一旦低于90%, 则停止胃镜操作, 立即连接麻醉呼吸机手控正压通气, 直至SPO_2达到90%以上. 如果手控通气后SPO_2仍低于85%, 则立即拔出胃镜, 协助患者取平卧位, 换常规麻醉呼吸通路加压通气, 当SPO_2达到95%以上后继续完成胃镜操作; (2)观察组采用呼吸三通管组联合辅助呼吸胸廓带给氧: 将三通管与普通面罩连接, 再通过螺纹管连接麻醉机, 用简易呼吸气囊连接辅助呼吸胸廓带. 面罩持续给氧, 将辅助呼吸带放置在患者侧卧部位以下固定. 同法检查SPO_2保持在90%-100%之间, 如SPO_2<90%, 处理方法同上. 则按压简易呼吸气囊, 按压频率24-30次/min, 随后放松; 通过规律的按压和放松促使胸廓被动收缩和舒张, 即通过被动呼吸维持正常通气. 通过重复操作直全自主呼吸完全恢复, 在SPO_2达到95%以上后继续胃镜操作直至完成.

1.2.3 观察指标: (1)应激反应. 麻醉前(T1)、胃镜经过咽喉部时(T2)、术毕(T3)时, 采集静脉血4 mL, 3000 r/min离心10 min(离心半径3 cm)取血清, 采用全自动生化分析仪检测血清血糖(blood glucose, BG)、肾上腺素(epinephrine, E)、皮质醇(cortisol, Cor)含量; (2)疼痛程度. 术毕(T3)时, 采用直观模拟标尺法(visual analogue scale, VAS)评估疼痛程度(评分越高, 疼痛程度越严重); 采用体动分级来评价患者的体动反应. 术中体动反应分为3个等级, Ⅰ级为安静, 患者无活动; Ⅱ级为轻微活动, 不影响操作, 评定为体动; Ⅲ级为活动明显, 对手术操作有影响, 评定为严重体动; (3)并发症. 统计分析胃镜诊疗过程中心动过速(心率>100次/min)、低血压(收缩压低于术前70%或80 mmHg)、低氧血症(SPO_2<90%)、恶心呕吐、寒战等并发症.

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行统计学分析, 应激反应、VAS评分等计量资料用mean±SD表示, 采用方差分析或t检验, 并发症等计数资料用n(%)表示, 采用χ^2检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 应激反应比较 T1时, 两组患者BG、E、Cor等指标比较差异无统计学意义(P>0.05); T2、T3时, 两组患者BG、E、Cor等指标均明显高于T1时(P<0.05); T2时, 观察组BG、E、Cor均明显低于对照组(5.82 mmol/L±0.74 mmol/L *vs* 6.35 mmol/L±0.91 mmol/L、83.46 pg/mL±8.15 pg/mL *vs* 90.65 pg/mL±9.47 pg/mL、188.49 ng/mL±13.67 ng/mL *vs* 237.82 ng/mL±24.34 ng/mL, P<0.05, 表1).

表 1　两组胃镜诊疗患者不同时点应激反应比较 (n = 53, mean±SD)

分组	时间	BG(mmol/L)	E(pg/mL)	Cor(ng/mL)
观察组	T_1	5.48±0.62	64.31±7.26	170.32±11.06
	T_2	5.82±0.74^{ae}	83.46±8.15^{ae}	208.65±17.82^{ae}
	T_3	5.73±0.68^{a}	74.52±7.38^{a}	188.49±13.67^{a}
对照组	T_1	5.39±0.57	65.08±7.23	172.14±11.15
	T_2	6.35±0.91^{c}	90.65±9.47^{c}	237.82±24.34^{c}
	T_3	5.84±0.70^{c}	75.26±8.52^{c}	190.15±20.61^{c}

^{a}P<0.05 *vs* 观察组T_1; ^{c}P<0.05 *vs* 对照组T_1; ^{e}P<0.05 *vs* 对照组. BG: 血糖; E: 肾上腺素; Cor: 皮质醇.

表 2　两组胃镜诊疗患者VAS评分及体动情况比较 [n = 53, mean±SD, n(%)]

分组	VAS评分(分)	体动分级(%)		
		Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级
观察组	1.86±0.27	25(47.17)	22(41.51)	6(11.32)
对照组	2.41±0.53	14(26.42)	19(35.85)	20(37.74)
t/χ^2值	6.732	4.909	0.356	9.988
P值	0.010	0.016	0.542	0.000

VAS: 直观模拟标尺法.

表 3　两组胃镜诊疗患者并发症比较 n(%)

观察组	心动过速	低血压	低氧血症	恶心呕吐	寒战	合计
观察组	1(1.89)	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	0(0.00)	5(9.43)
对照组	3(5.66)	3(5.66)	4(7.55)	3(5.66)	3(5.66)	16(30.19)
χ^2值						7.185
P值						0.008

2.2 疼痛程度及体动情况比较 术毕时, 观察组VAS评分明显低于对照组(1.86±0.27 *vs* 2.41±0.53, P<0.05); 体动分级Ⅰ级者明显高于对照组, Ⅲ级者明显低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 并发症 观察组发生心动过速1例, 低血压2例, 低氧血症1例, 恶心呕吐1例, 并发症明显低于对照组(9.43% *vs* 30.19%, P<0.05, 表3).

3 讨论

胃镜技术在胃肠道疾病的诊治中越来越重要, 但很多患者不能耐受胃镜的疼痛[4]. 在当前构建和谐社会和医患关系紧张的大背景, 无痛医院的建立, 大大减轻了患者的痛苦, 有利于医患关系的缓和. 但是无痛胃镜静脉全麻的并发症也不容小觑, 呼吸抑制、低氧血症是其中最危重的一项[5,6]. 郑州市中医院率先开展麻醉器材的创新, 联合应用呼吸三通管和辅助呼吸胸廓带, 不仅为患者减轻了痛苦, 还保证了全麻期间患者的生命安全.

右美托咪啶属于高选择性α2-肾上腺素能受体激动剂, 其作用机制是高选择性的抑制去甲肾上腺素的释放, 兴奋神经元, 但对各生命中枢的活动影响较小[7,8]. 右美托咪啶的药效高, 临床用量少, 半衰期较短, 代谢快, 是全麻用药的首选[9]. 即便如此, 右美托咪啶对呼吸功能的抑制作用也不容忽视[10]. 无痛内镜专用呼吸三通管(ZL2012204503932)、辅助呼吸胸廓带(ZL2012204840762)是郑州市中医院麻醉科开发的2项专利产品, 呼吸三通管下端与呼吸面罩相连, 上端侧管连接麻醉机或呼吸气囊, 麻醉机氧气流量为5 L/min. 在胃镜诊疗中, 患者如果潮气量降低或出现呼吸抑制状态, 术者

同行评价

呼吸三通管联合呼吸胸廓带对抑制胃镜诊疗患者应激反应、缓解疼痛程度、减少并发症有一定的作用, 可在临床推广应用.

无需拔出内镜, 麻醉医生可直接实施面罩加压给氧, 为患者不间断地提供氧气[11]. 辅助呼吸胸廓带还可模拟胸廓自主呼吸运动, 辅助患者做被动呼吸运动, 与呼吸三通管发挥良好的协同作用[12]. 联合应用呼吸三通管和辅助呼吸胸廓带, 使得患者血氧状态和血流状态显著优化, 明显降低患者的应激反应, 保证胃镜诊疗顺利开展. 本研究中, 胃镜经过咽喉部时(T2), 观察组血糖(BG)、肾上腺素(E)、皮质醇(Cor)等指标均明显低于对照组, 提示呼吸三通管联合呼吸胸廓带可显著降低右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者的应激反应.

术中患者的疼痛程度和体动反应决定于麻醉药物的效果[13,14]. 呼吸三通管联合呼吸胸廓带通过改善患者的呼吸功能, 降低患者的应激反应, 提高患者对麻醉药物不良反应的耐受性, 能显著增强麻醉效果, 减轻麻醉中体动, 促使胃镜诊疗顺利进行[15,16]. 这也可能是观察组VAS评分、体动分级、并发症明显低于对照组的原因.

本文研究结果表明, 呼吸三通管联合呼吸胸廓带有助于抑制右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应, 缓解疼痛程度, 减少并发症. 本文研究的局限性在于观察指标较少, 如未对两组生命体征、血气指标等的分析, 且缺乏对联合应用可能作用机制的分析, 有待于今后扩大样本作进一步的研究.

4 参考文献

1 李爱琴, 金鹏, 杨浪, 王海红, 王昕, 余东亮, 盛剑秋. 链霉蛋白酶联合西甲硅油乳剂在胃镜检查术前准备中的应用价值. 中国消化内镜杂志 2016; 33: 463-465
2 贺琼, 刘敏. 不同诱导剂量咪达唑仑对无痛胃镜检查老年患者认知功能的影响. 医学综述 2016; 22: 3240-3242, 3246
3 赵新, 余露露. 吸氧面罩与麻醉机螺纹管间改良设计连接管在无痛胃镜检查中的应用观察. 中国实用医刊 2013; 40: 8-9
4 唐小鹤, 孙美洲, 孙辉, 周存金, 孙坤, 王玉凤, 谢宜奎. 两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检中的临床比较. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2543-2546
5 王晓玲, 胡霁. 无痛胃镜应用于老年患者常见并发症及安全性探讨. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 477-479
6 Kim DH, Park SY, Park CH, Ki HS, Jun CH, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Cap-assisted gastroscope versus cap-assisted colonoscope for examination of difficult sigmoid colons in a nonsedated Asian population: a randomized study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 790-797 [PMID: 24210653 DOI: 10.1016/j.gie.2013.09.021]
7 Duan CX. The roentgen findings and pathological basis of parosteal osteosarcoma. *Zhonghua Fangshexue Zazhi* 1989; 23: 157-160 [PMID: 2582907 DOI: 10.4.4103/1658-354X.152878]
8 Bhagat N, Yunus M, Karim HM, Hajong R, Bhattacharyya P, Singh M. Dexmedetomidine in Attenuation of Haemodynamic Response and Dose Sparing Effect on Opioid and Anaesthetic Agents in Patients undergoing Laparoscopic Cholecystectomy- A Randomized Study. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: UC01-UC05 [PMID: 28050479 DOI: 10.7860/JCDR/2016/21501.8815]
9 张沛, 赵蕾, 吴利娟. 盐酸右美托咪定复合丙泊酚在老年患者无痛胃镜中的应用. 中国老年学杂志 2014; 34: 2387-2389
10 Nonaka T, Inamori M, Miyashita T, Harada S, Inoh Y, Kanoshima K, Matsuura M, Higurashi T), Ohkubo H, Iida H, Endo H, Kusakabe A, Maeda S, Gotoh T, Nakajima A. Feasibility of deep sedation with a combination of propofol and dexmedetomidine hydrochloride for esophageal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2016; 28: 145-151 [PMID: 26476104 DOI: 10.1111/den.12559]
11 赵新, 余露露. 一种自制辅助呼吸工具在无痛胃镜中的应用观察. 中国实用医药 2012; 7: 46-47
12 王庆淮, 谭宁, 吴震群, 张洁珍. 微创Judet固定架手术对创伤性连伽胸患者呼吸功能的影响. 中华胸部外科电子杂志 2015; 2: 192-196
13 Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS, Hwang HK, Kim TY, Shim SG. Comparison of dexmedetomidine with on-demand midazolam versus midazolam alone for procedural sedation during endoscopic submucosal dissection of gastric tumor. *J Dig Dis* 2015; 16: 377-384 [PMID: 25944073 DOI: 10.1111/1751-2980.12254]
14 王冬冬, 马婷婷, 黄凯. 右美托咪啶复合舒芬太尼对游离皮瓣移植术后镇痛效果及血管危象的影响. 中国医师进修杂志 2017; 40: 59-62
15 王伟, 徐子海, 朱超华, 蔡裕兴, 陈卫国, 陈超敏, 张志德. 一种新型肿瘤放疗呼吸控制装置 - 腹部气压带的研制及临床试验. 中国医学物理学杂志 2015; 32: 559-562
16 田康杰, 刘伯臣, 刘晓波, 王保华, 杨希革. 自制可控制呼吸通气道在老年患者无痛胃镜手术中的应用. 中国老年学杂志 2016; 36: 2711-2712

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 755-759

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.755

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

治疗性ERCP术后十二指肠乳头出血与原发疾病的关系

徐洪根, 马 进

徐洪根, 马进, 温岭市第一人民医院肝胆外科 浙江省温岭市 317500

徐洪根, 主治医师, 主要从事胆胰疾病ERCP诊疗方面的研究.

作者贡献分布: 徐洪根负责课题设计; 徐洪根与马进共同完成资料收集、数据分析及论文写作等工作.

通讯作者: 徐洪根, 主治医师, 317500, 浙江省温岭市太平街道太平南路190号, 温岭市第一人民医院肝胆外科.
xuhonggen163@163.com

收稿日期: 2016-12-06
修回日期: 2017-01-17
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-18

Relationship between postoperative duodenal papilla hemorrhage and primary disease in patients after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Hong-Gen Xu, Jin Ma

Hong-Gen Xu, Jin Ma, Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Gen Xu, Attending Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Wenling, 190 Taiping South Road, Taiping Street, Wenling 317500, Zhejiang Province, China. xuhonggen163@163.com

Received: 2016-12-06
Revised: 2017-01-17
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To investigate the relationship between postoperative duodenal papilla hemorrhage and primary disease in patients after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS

The clinical data of 661 patients treated by ERCP at our hospital were retrospectively analyzed. According to whether the patients had postoperative duodenal papilla hemorrhage or not, they were divided into a bleeding group and a non-bleeding group. The relationship between primary disease type and the risk of bleeding was then evaluated.

RESULTS

The overall bleeding rate was 6.1% (40/661). The percentage of patients with hypertension in the bleeding group was significantly higher than that in the non-bleeding group ($P < 0.05$). The proportions of patients with impacted stones in the ampulla of Vater, bile duct carcinoma, pancreatic carcinoma and duodenal papilla carcinoma were significantly higher in the bleeding group than that in the non-bleeding group ($P < 0.05$). The proportions of patients with common bile duct stones, acute suppurative cholangitis, acute biliary pancreatitis, and biliary cholangitis stricture in the two groups had no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The risk of duodenal papilla bleeding after

■背景资料
消化道出血是内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后常见的并发症, 主要与乳头括约肌切开术有关, 括约肌周围黏膜或肌层中的小血管受损后发生出血, 其程度表现为渗血到严重性出血不等, 发生率可达到4.5%-10.4%.

■同行评议者
陈卫刚, 教授, 主任医师, 新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科; 蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科; 曲宝戈, 主任医师, 山东省泰山医院消化内科; 张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科

研发前沿
ERCP术因具有切口小、创伤小、恢复快等诸多优点而深受患者喜爱及广大消化科医生认可并运用. 但ERCP仍然属于高风险技术, 术后易出现胰腺炎、出血及穿孔等并发症.

therapeutic ERCP is greater in patients with impacted stones in the ampulla of Vater, bile duct carcinoma, pancreatic carcinoma and duodenal papilla carcinoma. Prevention of bleeding should be emphasized in these patients, and endoscopic hemostasis is safe and effective.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Treatment; Complication; Duodenal papilla hemorrhage; Endoscopic hemostasis

Xu HG, Ma J. Relationship between postoperative duodenal papilla hemorrhage and primary disease in patients after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 755-759 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/755.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.755

摘要

目的

探讨内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后十二指肠乳头出血与原发疾病的关系.

方法

回顾性分析温岭市第一人民医院收治的661例行治疗性ERCP术患者的临床资料. 根据是否发生ERCP术后十二指肠乳头出血, 分为出血组和未出血组, 评价原发疾病类型与出血风险的关系.

结果

共纳入患者661例, 其中40例发生出血, 其总体发生率为6.1%. 出血组患者合并高血压病发生率明显高于未出血组, 差异有统计学意义(P<0.05). 出血组壶腹部嵌顿结石、胆管癌、胰腺癌及十二指肠乳头癌的所占比率明显高于未出血组, 差异有统计学意义(P<0.05). 两组患者胆总管结石、急性化脓性胆管炎、急性胆源性胰腺炎及胆管炎性狭窄所占比率的比较无统计学差异(P>0.05).

结论

壶腹部嵌顿结石及恶性胆胰疾病ERCP术后十二指肠乳头出血的风险更大, 重在预防出血, 内镜止血安全有效.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

相关报道
国内外研究表明ERCP并发出血的相关危险因素较多, 包括解剖因素、疾病因素、技术因素及机械因素等.

关键词: 内镜逆行胰胆管造影; 治疗; 并发症; 十二指肠乳头出血; 内镜止血

核心提要: 内镜下逆行胰胆管造影作为一种具有侵入性操作的微创治疗手段, 术中及术后均难以避免并发症的发生, 尤其是消化道出血.

徐洪根, 马进. 治疗性ERCP术后十二指肠乳头出血与原发疾病的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 755-759 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/755.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.755

0 引言

内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)经过40多年发展, 逐渐由单纯造影诊断过渡到集诊断和治疗为一体的胰胆系统疾病综合诊疗技术, 已成为胰胆系统疾病微创治疗的主要手段之一[1]. 但作为一种具有侵入性操作的微创治疗手段, ERCP术中及术后均难以避免并发症的发生, 常见并发症包括急性胰腺炎、胆道感染、消化道出血及肠穿孔等. 消化道出血是ERCP术后常见的并发症, 主要与乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)有关, 括约肌周围黏膜或肌层中的小血管受损后发生出血, 其程度表现为渗血到严重性出血不等, 发生率可达到4.5%-10.4%[2,3]. 十二指肠乳头出血是ERCP术后最常见的上消化道出血, 其发生的危险因素及应对措施是目前ERCP术者共同关注的热点问题. 温岭市第一人民医院近年来针对部分胰胆系统患者行ERCP诊治, 临床工作中发现不同原发疾病类型ERCP术后出血的发生几率不尽相同. 因此, 本研究回顾性分析ERCP术后出现十二指肠乳头出血的患者临床资料, 以探讨ERCP术后十二指肠乳头出血与原发疾病的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-10/2016-10温岭市第一人民医院收治的661例行ERCP治疗的胰胆疾病患者临床资料. 根据患者是否发生ERCP术后十二指肠乳头出血, 分为出血组和未出血组. 其中出血组共40例, 男22例, 女18例; 未出血组共621例, 男319例, 女302例. 两组患者年龄、性别、术前血小板计数及凝血时间的比较无统计学意义(P>0.05), 资料具有可比性(表1).

表 1 两组患者一般临床资料的比较

临床资料	出血组	未出血组	χ^2/t值	P值
n	40	621		
年龄(岁)	52.19±8.75	50.25±8.43	0.805	0.321
性别				
男	22	319	0.198	0.656
女	18	302		
合并症				
高血压病	23	218	8.136	0.004
糖尿病	12	195	0.034	0.853
术前检查				
血小板计数	154.31±27.52	171.07±29.86	0.851	0.312
凝血时间	10.03±1.98	9.62±1.76	0.325	0.846

创新盘点
十二指肠乳头出血是ERCP术后最常见的上消化道出血, 其发生的危险因素及应对措施是目前ERCP术者共同关注的热点问题. 温岭市第一人民医院近年来针对部分胰胆系统患者行ERCP诊治, 临床工作中发现不同原发疾病类型ERCP术后出血的发生几率不尽相同.

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: ERCP术后出现呕血或黑便、面色苍白、血压和血红蛋白下降, 急诊内镜下见活动性出、创面渗血或血凝块附着(最主要的依据).

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: ERCP术后发生的十二指肠乳头出血; 排除标准: (1)术前合并血小板和凝血功能异常的患者; (2)术中出血; (3)术后胆道出血; (4)术前及术后血压控制不良好的高血压患者.

1.2.3 评价指标: 分析出血组和未出血组患者的原发疾病类型, 评价原发疾病类型与出血风险的关系.

统计学处理 用SPSS22.0统计软件进行. 计数资料组间两两比较采用χ^2检验; 计量资料均服从正态分布, 用mean±SD表示, 组间两两比较采用独立样本t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 出血的总体发生率 本次研究共纳入患者661例, 其中40例发生ERCP术后十二指肠乳头出血, 其总体发生率为6.1%.

2.2 基础资料与出血的关系 出血组患者合并高血压病发生率明显高于未出血组, 差异有统计学意义(P<0.05). 出血组与未出血组患者合并糖尿病发生率、血小板计数及凝血时间的比较, 差异无统计学意义(P>0.05).

2.3 原发疾病与出血的关系 出血组胆总管结石所占比率为47.5%, 未出血组胆总管结石所占比率为59.7%, 均为所占比率最高的原发疾病. 出血组壶腹部嵌顿结石、胆管癌、胰头癌及十二指肠乳头癌的所占比率明显高于未出血组, 差异有统计学意义(P<0.05). 两组患者胆总管结石、急性化脓性胆管炎、急性胆源性胰腺炎及胆管炎性狭窄所占比率的比较无统计学差异(P>0.05, 表2).

2.4 止血方法 40例出血患者中, 33例(82.5%)经首次急诊内镜成功止血, 4例(10%)经二次急诊内镜成功止血, 2例(5%)经DSA栓塞成功止血, 1例(2.5%)经外科手术止血, 无患者死亡(表3).

3 讨论

ERCP既往作为胆胰疾病辅助诊断的一种重要检查方法, 随着该技术在临床中的不断应用及发展, 已逐渐过度成胆道和胰腺疾病的常用治疗手段, 即治疗性ERCP(ERCP+EST). 与传统外科手术比较, ERCP不仅疗效确切, 同时具有切口小、创伤小、恢复快等诸多优点而深受患者喜爱及广大消化科医生认可并运用. 但是, ERCP是一把双刃剑, 仍然属于高风险技术, 术后易出现胰腺炎、出血及穿孔等并发症[4]. 出血作为ERCP术后主要并发症之一, 发生率高, 严重时甚至需要外科手术止血. 因此, ERCP术后出血的预防和治疗是目前的研究热点, 每一位内镜医生都应当不断思考与总结. 近年来温岭市第一人民医院完成了大量的治疗性ERCP工作, 发现不同类型的疾病出现术后ERCP出血的风险有差异, 故进行总结分析, 以便指导后续临床工作.

ERCP并发出血的相关危险因素较多, 包括解剖因素、疾病因素、技术因素及机械因素等[5]. 十二指肠乳头的血供主要依靠十二指肠后动脉, 该血管约15%解剖位置在乳头上方

应用要点
针对胆总管嵌顿结石、胆管下段或十二指肠乳头恶性肿瘤行等行ERCP术后十二指肠乳头出血风险较高的疾病. 临床医生应当重视并做到术前准备充分、术中止血可靠、术后严密观察.

名词解释
内镜下逆行胰胆管造影(ERCP): 即经内镜下逆行胰胆管造影术, 经过40多年发展, 逐渐由单纯造影诊断过渡到集诊断和治疗为一体的胰胆系统疾病综合诊疗技术, 已成为胰胆系统疾病微创治疗的主要手段之一.

表 2 两组患者原发疾病类型的比较 *n*(%)

原发病	出血组	未出血组	χ^2值	*P*值
n	40	621		
胆总管结石	19(47.5)	371(59.7)	2.328	0.127
壶腹部嵌顿结石	6(15.0)	22(3.5)	12.161	0.000
胆管癌	3(7.5)	8(1.3)	8.861	0.003
胰头癌	2(5.0)	4(0.6)	7.927	0.005
急性化脓性胆管炎	4(10.0)	106(17.1)	1.354	0.245
急性胆源性胰腺炎	3(7.5)	85(13.7)	1.247	0.264
十二指肠乳头癌	2(5.0)	3(0.5)	10.213	0.001
胆管炎性狭窄	1(2.5)	22(3.5)	0.122	0.727

表 3 出血组患者止血方法

原发疾病	例数(*n*)	止血方法			
		内镜首次成功止血(82.5%)	内镜二次成功止血(10%)	DSA栓塞止血(5%)	外科手术止血(2.5%)
胆总管结石	19	15	2	1	1
壶腹部嵌顿结石	6	4	1	1	0
胆管癌	3	3	0	0	0
胰腺癌	2	2	0	0	0
急性化脓性胆管炎	4	3	1	0	0
急性胆源性胰腺炎	3	3	0	0	0
十二指肠乳头癌	2	2	0	0	0
胆管炎性狭窄	1	1	0	0	0

1 cm附近, 因此若EST切口>1 cm则切断该动脉发生出血的概率高[6]. 此外, 若十二指肠乳头发生变异者, 插管困难或反复插管, 有可能导致机械损伤, 增加出血风险. 疾病方面包括合并高血压病、凝血功能障碍及抗凝药物的使用等是导致术后出血的危险因素[1,7]. 技术方面主要是术者选择的乳头切口方向、大小等. 胆总管结石嵌顿、十二指肠乳头巨大憩室或憩室内乳头等均为增加出血风险的机械因素[7]. 防治ERCP术后出血的根本在于提前预防和术中的有效止血, 主要方法包括: 注射肾上腺素收缩血管[8,9], 注射纤维蛋白胶[10], 各种电凝止血[11], 腹膜支架置入[12]等. 术后出血的止血方法包括[13-15]: 靶向介入技术, 急诊内镜止血技术及外科手术.

本研究结果显示, ERCP术后十二指肠乳头出血的总体发生率为6.1%, 与国内外文献报道结果一致[3,7]. 合并症比较中发现, 出血组患者合并高血压病的比例明显高于未出血组. 提示高血压病是危险因素之一, 可能是高血压导致血管脆性增大, 同时手术应激引起围手术期血压变化波动较大, 最终导致术区出血的风险增加. 原发疾病类型的比较结果显示: 出血组壶腹部嵌顿结石、胆管癌、胰腺癌、十二指肠乳头癌的所占比例明显高于未出血组. 我们认为壶腹部嵌顿结石导致术后出血风险增加的原因可能是反复取石导致机械性损伤, 同时嵌顿结石长期压迫胆总管易引起周围组织感染及坏死, 结石去除后周围裸露组织出血的风险增加. 胆管下段或十二指肠乳头恶性肿瘤行ERCP术后出血风险增加, 一方面是肿瘤组织血供丰富, 新生血管较多, 手术损伤新生血管可能会增加出血风险; 另一方面是肿瘤组织生长快, 生长过程中随时伴随坏死组织脱落发生出血. 本次研究结果发现急性胆源性胰腺炎和化脓性胆管炎行ERCP术, 尽管是急性炎症期手术, 但并不会增加术后出血的风险. 我们认为上述2种疾病的发生主要是由于胆道梗阻, 此类患者术中组织水肿较明显, 术中出血的风险较高, 若术中止血可靠, 随着胆道梗阻的家

畜, 水肿及炎症随之消退, 并不会增加术后出血的风险. 针对ERCP术后止血方法, 本研究结果显示首次急诊内镜止血成功率高达82.5%, 且二次急诊内镜成功止血率高达10.0%, 介入栓塞及外科手术止血率不足10.0%. 说明急诊内镜止血对ERCP术后发生的十二指肠乳头出血安全有效, 成功率高, 值得临床应用及推广.

总之, 针对胆总管嵌顿结石、胆管下段或十二指肠乳头恶性肿瘤行等行ERCP术后十二指肠乳头出血风险较高的疾病. 临床医生应当重视并做到以下3点: (1)术前准备要充分, 主要是控制血压平稳等; (2)术中个体化选择止血方法或多种止血方法联合使用, 保证止血可靠, 针对严重的嵌顿结石, 切忌反复碎石及网篮取石, 可酌情分期处理; (3)术后严密观察大便情况, 动态监测患者血压、血红蛋白等评估出血的指标, 一旦发现ERCP术后十二指肠乳头出血, 若内科保守治疗效果不佳, 应积极首选急诊内镜止血. 当然, ERCP术作为操作技术, 其安全性与术者技术水平相关, 且本研究所纳入病例数相对有限较少, 这些均是本研究存在的局限性, 后续仍然需要进一步行多中心联合研究或大宗病例资料研究证实上述结果.

4 参考文献

1 张燕霞, 黄茜, 马久红. 急诊内镜下治疗内镜下逆行胰胆管造影术后十二指肠乳头出血27例临床分析. 中国内镜杂志 2016; 22: 83-86

2 Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Gkagkalis S, Vasiliadis I, Papaeuthimiou A, Terzoudis S, Pilpilidis I, Zavos C, Kountouras J. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 65-72 [PMID: 24714755]

3 Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc* 2012; 45: 305-312 [PMID: 22977824 DOI: 10.5946/ce.2012.45.3.305]

4 Chavalitdhamrong D, Donepudi S, Pu L, Draganov PV. Uncommon and rarely reported adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Endosc* 2014; 26: 15-22 [PMID: 24118211 DOI: 10.1111/den.12178]

5 贾国法, 单红, 张迪, 吴丽颖. 多支架治疗乳头括约肌切开术后难治性迟发性出血二例. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 773-774

6 杨建峰, 张啸. 内镜下十二指肠乳头括约肌切开并发出血的原因处理及预防. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 38-39

7 汪润芝, 邓涛. 胆总管结石经内镜逆行胰胆管造影术取石迟发出血的危险因素分析及防治. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 452-456

8 Parlak E, Dişibeyaz S, Köksal AŞ, Odemiş B, Saşmaz N, Şahin B. Factors affecting the success of endoscopic treatment of sphincterotomy bleeding. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 391-399 [PMID: 23164581 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.10.004]

9 Sakai Y, Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Nishikawa T, Kurosawa J, Saito M, Tawada K, Mikata R, Tada M, Ishihara T, Yokosuka O. Hypertonic saline-epinephrine local injection therapy for post-endoscopic sphincterotomy bleeding: removal of blood clots using pure ethanol local injection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: e156-e159 [PMID: 23917605 DOI: 10.1097/SLE.0b013e31828b8347]

10 Mutignani M, Seerden T, Tringali A, Feisal D, Perri V, Familiari P, Costamagna G. Endoscopic hemostasis with fibrin glue for refractory postsphincterotomy and postpapillectomy bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 856-860 [PMID: 20363432 DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.024]

11 Katsinelos P, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Zavos C, Fasoulas K, Katsinelos T, Pilpilidis I, Paroutoglou G. Endoscopic hemostasis using monopolar coagulation for postendoscopic sphincterotomy bleeding refractory to injection treatment. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: 84-88 [PMID: 20393333 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181d76ace]

12 Canena J, Liberato M, Horta D, Romão C, Coutinho A. Short-term stenting using fully covered self-expandable metal stents for treatment of refractory biliary leaks, postsphincterotomy bleeding, and perforations. *Surg Endosc* 2013; 27: 313-324 [PMID: 22806507 DOI: 10.1007/s00464-012-2368-3]

13 Dunne R, McCarthy E, Joyce E, McEniff N, Guiney M, Ryan JM, Beddy P. Post-endoscopic biliary sphincterotomy bleeding: an interventional radiology approach. *Acta Radiol* 2013; 54: 1159-1164 [PMID: 23892235 DOI: 10.1177/0284185113491567]

14 Valats JC, Funakoshi N, Bauret P, Hanslik B, Dorandeu A, Christophorou D, Bismuth M, Blanc P. Covered self-expandable biliary stents for the treatment of bleeding after ERCP. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 183-187 [PMID: 23587846 DOI: 10.1016/j.gie.2013.02.035]

15 Siiki A, Tamminen A, Tomminen T, Kuusanmäki P. ERCP procedures in a Finnish community hospital: a retrospective analysis of 1207 cases. *Scand J Surg* 2012; 101: 45-50 [PMID: 22414468 DOI: 10.1177/145749691210100109]

同行评价

本文立题明确, 文字简洁明了, 图标设计合理、得当, 文献引用得当, 对临床工作有一定指导意义.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): 760-762

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i8.760

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

病例报告 CASE REPORT

植入用缓释氟尿嘧啶致腹壁下包裹性积液合并慢性腹痛1例

姚爱华, 吕 陵, 王 平, 成 峰

背景资料
植入用缓释5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)目前广泛用于胃癌、食管癌、肝癌、大肠癌、胰腺癌等消化系肿瘤术后区域化疗, 有助于杀灭隐匿残留癌细胞, 延长术后生存时间. 但其术中植入的剂量和密度有一定的要求.

姚爱华, 吕陵, 王平, 成峰, 南京医科大学第一附属医院肝脏外科 江苏省南京市 210029

成峰, 副教授, 主任医师, 主要从事肝脏肿瘤、肝移植的临床及基础研究.

基金项目: 江苏省六大人才高峰基金资助项目, No. 2015-WSW-038.

作者贡献分布: 姚爱华负责论文撰写及穿刺引流; 吕凌与王平负责患者治疗和随访; 成峰负责患者治疗决策及论文审校.

通讯作者: 成峰, 副教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院肝脏外科.
docchengfeng@njmu.edu.cn
电话: 025-68136052
传真: 025-83672106

收稿日期: 2016-12-25
修回日期: 2017-01-11
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-18

Abdominal encapsulated effusion with chronic pain induced by misuse of sustained-release fluorouracil implants

Ai-Hua Yao, Ling Lv, Ping Wang, Feng Cheng

Ai-Hua Yao, Ling Lv, Ping Wang, Feng Cheng, Liver Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: Six Talent Peaks Project of Jiangsu Province, No. 2015-WSW-038.

Correspondence to: Feng Cheng, Associate Professor, Chief Physician, Liver Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. docchengfeng@njmu.edu.cn

Received: 2016-12-25
Revised: 2017-01-11
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-18

Abstract

Sustained-release 5-fluorouracil (5-Fu) implants have been extensively used in local peritoneal chemotherapy for gastrointestinal tract cancer, pancreatic cancer and hepatic cancer. The drug should be correctly implanted or delivered during surgery. Here we report a 61-year-old woman who suffered severe abdominal pain after radical colectomy for sigmoid colon cancer. CT and ultrasound revealed an encapsulated fluid collection beneath the middle abdominal wall, and the particle in the aspirated fluid demonstrated a sustained-release-5-Fu-implant-associated chemical peritonitis, which was eventually cured by irrigation and drainage.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sustained-release 5-fluorouracil; Peritoneal interstitial chemotherapy; Peritoneal chemotherapy; Chemical peritonitis; Complication

Yao AH, Lv L, Wang P, Cheng F. Abdominal encapsulated effusion with chronic pain induced by misuse of sustained-release fluorouracil implants. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 760-762 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/760.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.760

同行评议者
潘光栋, 主任医师, 柳州市人民医院肝胆外科

摘要

植入用缓释5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)目前广泛用于消化道癌、胰腺癌、肝癌等术后腹腔区域化疗. 术中腹腔植入缓释5-Fu应掌握正确的方法. 本文报道1例结肠癌根治术中因缓释5-Fu植入不当, 局部高浓度的药物刺激腹壁造成局限性化学性腹膜炎, 致腹壁下包裹性积液、慢性腹痛的病例, 由CT和超声引导下穿刺确诊, 置管反复冲洗、引流治愈.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 缓释氟尿嘧啶; 区域化疗; 腹腔化疗; 化学性腹膜炎; 并发症

核心提要: 本文报道1例结肠癌根治术后因缓释5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)植入不当造成的术后壁下包裹性积液伴慢性腹痛的病例, 由CT和超声引导下穿刺确诊, 置管反复冲洗、引流后治愈. 腹部手术中缓释5-氟尿嘧啶植入应掌握正确的方法.

姚爱华, 吕陵, 王平, 成峰. 植入用缓释氟尿嘧啶致腹壁下包裹性积液合并慢性腹痛1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 760-762 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/760.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.760

0 引言

很多研究认为, 肿瘤原发病灶切除后5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)局部区域化疗有助于杀灭隐匿残留癌细胞, 延长术后生存时间, 目前广泛用于胃癌、食管癌、肝癌、大肠癌、胰腺癌等消化系统肿瘤术后区域化疗[1-5]. 植入用缓释氟尿嘧啶是将抗癌药物5-Fu载入到可降解或不可降解的赋形剂中制备成缓释药物系统, 靶点给药, 在植入部位持久保持高药物浓度, 降低了系统毒副反应, 其局部并发症也较轻, 主要有化学性腹膜炎、切口感染、吻合口瘘、腹腔感染[1,3,6]等, 但对其并发症及不良反应的专门研究及病例报道很少.

1 病例报告

患者, 女, 61岁, 因“腹腔镜乙状结肠癌根治术后右中腹慢性疼痛2 mo余”再入院. 患者2 mo前因“乙状结肠癌”行腹腔镜乙状结肠癌根治术, 手术顺利, 术中腹腔植入氟尿嘧啶缓释剂600 mg(4.0 mm×0.8 mm圆柱状颗粒). 术后恢复良好, 病理提示: 结肠腺癌, 未浸透全层, 淋巴结(-). 术后约9 d始感右上中腹局限性持续疼痛, 无发热, 白细胞数及中性粒细胞比率正常, CT提示右中腹腹壁下包裹性积液, 约6.5 cm×7.0 cm大小, 超声引导下穿刺抽出淡红色较清亮液体, 考虑为腹壁下的血清肿, 抽尽后未置管引流. 患者出院后一直感腹部局限性疼痛, 范围约成人手掌大小, 稍活动即加重, 止痛药效果差, 痛苦难忍. 术后37 d复查CT提示: 右侧腹壁下仍见包裹性积液, 约4.5 cm×5.0 cm大小, 积液底部见少许点状高密度影(图1). 行超声引导下穿刺置管引流, 抽出淡黄色稍浑浊的液体后, 以生理盐水冲洗, 吸出白色小管状物, 为缓释氟尿嘧啶赋形剂残留物. 抽吸后当日患者疼痛症状缓解, 隔日再次冲洗吸引, 5 d后拔除引流管; 患者疼痛缓解1 wk后又加重, 超声在原部位见直径3.5 cm的包裹性积液, 再次置管冲洗引流, 10 d后拔管痊愈.

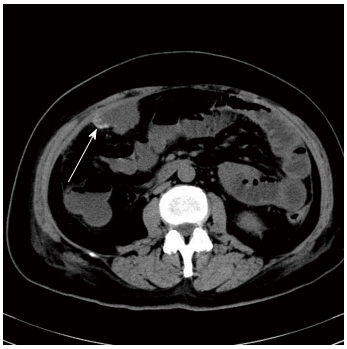


图 1 术后37 d CT见右侧腹壁下包裹性积液4.5 cm × 5.0 cm, 其内见点状高密度影(箭头), 为缓释氟尿嘧啶赋形剂.

2 讨论

缓释氟尿嘧啶植入剂的植入剂量和密度有一定的要求, 临床上偶有因植入不当而导致的局部并发症. 金圣杰等[7]报道了一例患者因过分集中植入引起肝表面形成包裹性肉芽肿误诊为肝脏肿瘤. 陈向红等[8]将氟尿嘧啶缓释剂单点一次性植入犬皮下观察其局部不良反应, 发现大剂量(500 mg)单点植入后, 除了表现为消化系症状如呕吐、纳差、拒食、腹泻及体质量减轻等全身反应外, 还表现为植药局部毛发脱落、红肿、溃疡、组织部分坏死, 约30-45 d左右局部通过肉芽组织增生、纤维组织包裹修复愈合; 而小剂量组单点植入150 mg, 仅有皮肤发红、毛发减少, 皮下小的硬结, 半月后渐渐软化消失, 无全身性不良反应. 故单点植

相关报道
有报道因过分集中植入引起肝表面形成包裹性肉芽肿误诊为肝脏肿瘤. 有研究者将氟尿嘧啶缓释剂大剂量单点一次性植入犬皮下, 可引起较重的局部和全身性不良反应.

应用要点
本文详述了该例并发症整治的全过程, 其经验和教训可以提醒临床医生正确使用5-Fu植入剂, 当术后出现常见原因不能解释的疼痛时应想到5-Fu植入剂化学刺激的可能性.

名词解释
化学性腹膜炎: 由化学药物、酸性或碱性的胃肠内容物等漏到腹腔刺激或损伤腹膜所引起的急慢性炎症反应. 其主要临床表现为腹痛、腹部压痛和腹肌紧张.

入应该严格掌握剂量.

本病例是将氟尿嘧啶缓释剂600 mg包裹于止血纱中植入腹腔, 药剂过分集中, 且邻近腹壁, 长时间刺激腹膜, 导致局限性化学性腹膜炎, 形成包裹性积液, 腹壁的躯体感觉神经丰富, 引起较重的腹痛. 重新审阅CT片, 包裹性积液的囊壁内可见到高密度类似钙化样片状影, 应考虑到氟尿嘧啶缓释赋形剂残迹的可能, 而血肿通常仅有轻微疼痛, 且随着血肿的吸收疼痛会迅速缓解, 以此可资鉴别.

氟尿嘧啶植入剂术中使用的正确方法为手术野散布, 即在手术基本结束, 腹腔冲洗完毕, 将药粒较均匀地散布于术野内, 或者以原肿瘤部位为中心逐渐递减散布. 也可分多点植入, 注意每一植药点剂量不超过150 mg, 各点间距≥2 cm. 另外植药点距吻合口应在2-3 cm以上, 以防吻合口瘘的发生. 在肝切除的断面如过分集中植入, 有形成断面胆瘘的风险. 临床上部分肝切除的断面的胆漏、积液继发断面感染脓肿很可能和氟尿嘧啶缓释剂过分集中植入有关, 故在肝断面使用氟尿嘧啶植入剂需慎重, 切忌局部密度过大.

同行评价
本文报道了少见的局部化疗并发症, 重点突出, 有一定新意.

3 参考文献

1 王冬芽, 揭志刚, 李正荣. 胃癌根治术加植入缓释氟尿嘧啶治疗III期胃癌. 中国普通外科杂志 2010; 19: 1057-1060
2 李沛雨, 刘娜, 李荣, 张勇. 术中腹腔内5-氟尿嘧啶缓释化疗对进展期胃癌的疗效. 中华消化外科杂志 2008; 7: 349-350
3 陈鹏飞, 魏文斌, 谭远忠, 胡晟, 潘庆华. 内镜下植入缓释化疗粒子治疗晚期食管癌的临床疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 459-461
4 王洪良, 吴飞翔, 马良, 钟鉴宏, 向邦德, 黎乐群. 术中植入缓释氟尿嘧啶治疗原发性肝癌疗效及安全性的系统评价. 中国循证医学杂志 2013; 13: 1008-1012
5 王宁, 陈凛, 卫勃, 王白石, 李井泉, 郑伟. 植入用缓释氟尿嘧啶治疗结直肠癌的实验研究. 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 57-59
6 王成锋, 赵平, 单毅, 赵东兵, 田艳涛, 白晓枫, 孙跃民, 车旭, 曲辉, 解亦斌. 5-氟尿嘧啶缓释剂植入治疗局部进展期胰腺癌. 中华肿瘤杂志 2010; 32: 706-708
7 金圣杰, 柏斗胜, 蒋国庆. 植入用缓释氟尿嘧啶致肉芽肿性炎误诊肝肿瘤一例. 中华普通外科杂志 2014; 29: 157-158
8 陈向红, 许健健, 喻平, 周丽春, 窦红漫, 孙昕. 植入用缓释氟尿嘧啶犬皮下局部毒性实验. 安徽医药 2006; 10: 412-413

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): I-V

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): I

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年3月18日; 25(8): I-II

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈凤媛 主任医师
复旦大学附属上海市第五人民医院消化科

陈钟 教授
南通大学附属医院普外科

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

谷敏 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院

郭强 主任医师
云南省第一人民医院

郭晓钟 教授
沈阳军区总医院消化内科

郝丽萍 副教授
华中科技大学同济医学院公共卫生学院

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

黄培 副主任医师
江苏省无锡市第二人民医院中医科

孔德润 教授
安徽医科大学第一附属医院消化科

李勇 主任医师
上海中医药大学附属市中医医院

林征 教授
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)护理部

刘成海 教授
上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病研究所

刘金华 副主任医师
大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

罗茂 副研究员
四川医科大学药物研究中心

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

孙维会 副主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

孙晓美 副主任护师
东南大学附属中大医院

涂相林 主任医师
南昌市第九医院(南昌大学附属感染病医院)

王红 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

志谢

王俊平 教授
山西省人民医院消化科

王庆华 副教授
滨州医学院护理学院

王蔚虹 教授
北京大学第一医院消化内科

王秀伶 教授
河北农业大学生命科学学院制药工程系

王勇 教授
中国医科大学附属第四医院

尉继伟 教授
大同大学附属医院胸外科

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

吴军 研究员
军事医学科学院生物工程研究所

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院

薛海燕 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院

薛素梅 主任护师
新疆医科大学第一附属医院

姚登福 教授
南通大学附属医院

张雅丽 主任医师
黑龙江省中医药科学院

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化科

郑雪梅 副主任护师
西安交通大学第一附属医院

周晓武 主任医师
解放军空军总医院

朱世凯 副教授
电子科技大学附属医院四川省人民医院

朱颖 副主任护师
开滦总医院

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

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



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 3 月 28 日　　第 25 卷　　第 9 期　　(Volume 25 Number 9)



9/2017

ISSN 1009-3079
09>
9 771009 307056

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

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一七年三月二十八日　第二十五卷　第九期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年3月28日 第25卷 第9期 (总第557期)

述评

763　肝豆状核变性的历史和治疗

陈源, 张会丰

769　恶性腹水源性腹腔间隔室综合征肝脏损伤的研究进展

王宏业, 尉继伟

基础研究

775　IL-1、IL-10 mRNA在异常胆液质载体溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中的表达

布威阿依谢姆·依迪斯, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 希林古·吾守尔, 阿布来提·阿合买提, 黄静静, 麦热拍提·阿卜杜拉, 阿地拉·阿不都艾尼, 库热西·玉努斯

783　TGF-β_1中和抗体对TNBS慢性结肠炎动物模型纤维化的影响

戴萌, 金雷, 徐维田, 熊毅敏, 王一鸣, 郑国荣

临床研究

792　POEM与LHM在贲门失弛缓症治疗有效性和安全性的Meta分析

胡小军, 王根旺, 张龙龙, 钱彬彬, 顾越雷, 李峰, 杨孙虎

文献综述

803　应用异常凝血酶原在乙型肝炎病毒感染者中筛查HCC研究进展

赵琴, 刘园园, 雷旭, 雷飞飞, 李刚, 李芳, 李金科, 杨靖, 刘龙, 谭华炳

810　普拉梭菌与肠道疾病关系的研究进展

黄晓丽, 王国品, 于成功

研究快报

816 急性重症胰腺炎的临床护理路径建立及其效果

马静, 闫海燕, 杨永红

临床经验

822 护理干预对乙型肝炎合并胆囊结石发作患者的临床应用

张晓琴

827 胃癌根治术后患者化疗期营养风险的动态评估及饮食指导启示

屈清荣, 杨程舒, 何卫芳, 徐一格

832 直肠周围软组织内部及其周围间隙内部急性化脓性感染疼痛患者应用舒适护理

范晓丽, 余立军, 高鲛

837 养气舒心健身操对脑卒中合并消化道出血稳定期患者心理情绪和满意度改善作用

吴湘靓

841 预见性护理对预防期待疗法孕妇便秘的影响

虞文青, 季庆玲

846 D-二聚体与成人不同类型脓毒症的关系

张劲草, 刘海, 徐敬

852 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析

王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂

附　　录　　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知

I　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

774　《世界华人消化杂志》栏目设置
782　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
791　《世界华人消化杂志》修回稿须知
802　《世界华人消化杂志》参考文献要求
821　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
826　《世界华人消化杂志》外文字符标准
836　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 冯百岁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450014, 河南省郑州市经八路2号, 郑州大学第二附属医院消化内科. 主要从事炎症性肠病基础和临床及内镜逆行胰胆管造影诊疗技术等研究. 现任中华消化学会炎症性肠病学组委员、中华消化心身联盟理事、中国医师协会消化医师分会委员、吴阶平医学基金会中国炎症性肠病联盟常委、北京医学奖励基金会炎症性肠病专家委员会常委、河南省免疫学会黏膜免疫委员会主任委员及国家自然科学基金面上项目和重大项目同行评议专家等. 担任《中华炎症性肠病杂志》、《郑州大学学报(医学版)》等杂志编委. 发表论文60余篇, 其中SCI收录论文25篇, 参编人民卫生出版社专著2部, 主持科研课题15项, 获教育部科技进步二等奖1项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-03-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 9 March 28, 2017

EDITORIAL

763 Treatment of Wilson's disease

Chen Y, Zhang HF

769 Liver injury in malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome

Wang HY, Yu JW

BASIC RESEARCH

775 Expression of IL-1 and IL-10 mRNAs in colonic tissue of ulcerative colitis rats with abnormal sapra syndrome

Buweiayixiemu•Yidisi, Kasimujiang•Aximujiang, Zhang JP, Xilinguli•Wushouer, Abulaiti•Ahemaiti, Huang JJ, Mairepaiti•Abodula, Adila•Abuduaini, Kurexi•Yunusi

783 Effect of TGF-β_1 neutralizing antibody on intestinal fibrosis in a mouse model of chronic colitis induced with trinitrobenzene sulfonic acid

Dai M, Jin L, Xu WT, Xiong YM, Wang YM, Zheng GR

CLINICAL RESEARCH

792 Efficacy and safety of peroral esophageal myotomy *vs* laparoscopic Heller's myotomy for treatment of achalasia: A meta-analysis

Hu XJ, Wang GW, Zhang LL, Qian BB, Gu YL, Li F, Yang SH

REVIEW

803 PIVKA-Ⅱ as a screening marker for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection

Zhao Q, Liu YY, Lei X, Lei FF, Li G, Li F, Li JK, Yang J, Liu L, Tan HB

810 Advances in understanding relationship between *Faecalibacterium prausnitzii* and intestinal disease

Huang XL, Wang GP, Yu CG

RAPID COMMUNICATION

816 Clinical effects of clinical nursing pathway for acute pancreatitis

Ma J, Yan HY, Yang YH

CLINICAL PRACTICE

822 Clinical effects of nursing interventions in hepatitis B patients with a gallbladder stone attack

Zhang XQ

827 Nutritional risk assessment and dietary guidance in postoperative patients with gastric cancer on chemotherapy

Qu QR, Yang CS, He WF, Xu YG

832 Clinical effects of comfort nursing in perianal abscess patients with postoperative pain

Fan XL, Yu LJ, Gao J

837 Effect of Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise on psychological mood and degree of satisfaction with care in stroke patients with gastrointestinal bleeding

Wu XL

841 Effect of predictive nursing care in preventing constipation in pregnant women on expectant management

Yu WQ, Ji QL

846 Relationship between D-dimer and different types of sepsis in adults

Zhang JC, Liu H, Xu J

852 Acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors: Clinical characteristics and possible mechanisms

Wang SL, Jiang K, Chen X, Jiao GH, Wang BM

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 9 March 28, 2017

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2017

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Bai-Sui Feng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Zhengzhou University, 2 Jingba Road, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 28, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 763-768

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.763

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

述评 EDITORIAL

肝豆状核变性的历史和治疗

陈 源, 张会丰

陈源, 张会丰, 河北医科大学第二医院儿科 河北省石家庄市 050000

陈源, 副教授, 主要从事儿童危重症及儿童肝脏病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由陈源与张会丰完成.

通讯作者: 陈源, 副教授, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院儿科. ychen74@163.com
电话: 0311-66007357

收稿日期: 2016-12-21
修回日期: 2017-02-14
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-03-28

Treatment of Wilson's disease

Yuan Chen, Hui-Feng Zhang

Yuan Chen, Hui-Feng Zhang, Department of Pediatrics, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yuan Chen, Associate Professor, Department of Pediatrics, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. ychen74@163.com

Received: 2016-12-21
Revised: 2017-02-14
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-03-28

Abstract

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder of copper metabolism, whose prevalence in the general population is 1/30000. Common manifestations are hepatic and neuropsychiatric, and in children, hepatic symptoms are most common. Copper chelating agents are effective in most cases, except for those who suffer from decompensated cirrhosis or fulminant liver disease. Liver transplantation, especially liver related living transplantation that has confirmed to be an effective method, has increasingly become a main method for treating children with late stage Wilson's disease.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Wilson's disease; Medicine therapy; Liver transplantation

Chen Y, Zhang HF. Treatment of Wilson's disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 763-768 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/763.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.763

摘要

肝豆状核变性, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病. 发病率为1/30万, 是儿科常见的遗传代谢性疾病之一. 儿童期肝豆状核变性, 以肝病起病最多, 但临床上以神经系统症状起病者也并不少见, 甚至每个系统都有作为首发症状的报道. 肝豆状核变性的治疗包括饮食控制、药物治疗和肝脏移植. 药物治疗主要是青霉胺、曲恩汀、二巯基丙醇、二巯丙磺酸钠、二巯基丁二钠、连四硫代钼酸铵、锌剂. 大多数内科螯合治疗有效, 但对于部分失代偿肝硬化和暴发性肝豆状核变性, 肝脏移植已成为肝豆状核变性治疗的主要手段.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝豆状核变性; 药物治疗; 肝脏移植

背景资料
从1912年Wilson最早系统的描述肝豆状核变性, 到1993年Bull等3个不同的研究小组几乎同时克隆*ATP7B*基因, 对肝豆状核变性变性的认识过程就是具备现代医学特点的探索史.

同行评议者
施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科; 郑虹, 主任医师, 天津市第一中心医院外科

研发前沿
对肝豆状核变性的历史、治疗及研究进展做了较为清晰的说明, 有助于增进临床医生对此病的了解, 并在一定程度上规范治疗.

核心提要: 肝豆状核变性, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病. 肝豆状核变性的治疗包括饮食控制、药物治疗和肝脏移植. 药物治疗主要是青霉胺、曲恩汀、二巯基丙醇、二巯丙磺酸钠、二巯基丁二钠、连四硫代钼酸铵、锌剂. 肝脏移植已成为肝豆状核变性治疗的主要手段.

陈源, 张会丰. 肝豆状核变性的历史和治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 763-768 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/763.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.763

0 引言

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称Wilson's disease, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病, 发病率为1/30万, 是儿科常见的遗传代谢性疾病之一.

临床上以不同程度的肝细胞损害、脑退行性病变和角膜边缘铜盐沉着环、急性血管内溶血、肾脏损伤、骨关节病为主要临床特征. 儿童期肝豆状核变性, 以肝病起病最多, 但临床上以神经系统症状起病者也并不少见, 甚至每个系统都有作为首发症状的报道. 治疗包括饮食控制、药物治疗和肝脏移植. 药物治疗主要是青霉胺、曲恩汀、二巯基丙醇、二巯丙磺酸钠、二巯基丁二钠、连四硫代钼酸铵、锌剂. 大多数内科螯合治疗有效, 但对于部分失代偿肝硬化和暴发性肝豆状核变性, 肝脏移植已成为肝豆状核变性治疗的主要手段. 肝豆状核变性基因为*ATP7B*, 编码一种P型铜转运ATP酶, 其基因突变是导致肝豆状核变性的根本病因. 现就肝豆状核变性的历史、药物治疗及肝脏移植的进展作一综述.

1 肝豆状核变性的历史

1912年, Wilson[1,2]最早系统的描述此病, 表现为进行性中枢系统退行性变, 家族遗传性神经系统疾病伴肝硬化的综合病征, 描述了4例其随访的同类疾病, 以及8例在文献中发现的相似病例. 1913年, Rumpel研究认为肝豆状核变性的病因是肝脏铜负荷的增加. 1921年, Hall将此病定名为肝豆状核变性(hepatolenticular degeration), 认为其可能是一种常染色体隐性遗传病. 1948年, Mandelbrote等[3]临床报告发现肝豆状核变性患者尿铜排出量增加; 同年, Cumings[4]发现肝豆状核变性患者脑内铜的大量沉积, 特别是在豆状核和丘脑. 1951年, Cumings[5]试使用二巯基丙醇(british anti-lewsite, BAL)治疗肝豆状核变性, 因此BAL是第一种治疗肝豆状核变性的药物, 至今仍作为三线用药在很小范围内应用. 1952年, Scheinberg等[6]的研究中发现肝豆状核变性患者的铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)减低, 是肝豆状核变性最重要的血生化改变之一. 1956年, Walshe[7,8]发现青霉胺可增加肝豆状核变性患者尿铜的排出, 从而改善临床症状, 并开始应用青霉胺治疗肝豆状核变性. 1968年, Steinlieb等[9]通过深入研究认为青霉胺可以阻止肝豆状核变性患者的神经系统和肝脏损伤. 1961年, Schouwink发现锌剂可阻止铜在肠道内的吸收, 可能对治疗有效, 遗憾的是论文没有公开发表. 1973年Walshe[10]最早使用曲恩汀治疗肝豆状核变性, 并于1982年提出曲恩汀可作为青霉胺不耐受的替代药物[11], 随着对曲恩汀治疗经验的不断丰富, 曲恩汀目前已成为了以肝病为主要症状患者的首选药物. 1985年Frydman等[12]首先将肝豆状核变性基因定位于13q. 1986年, Walshe[13]发现连四硫代钼酸铵(tetrathiomolybdate, TTM)可使血清游离铜下降, 增加尿铜排泄, 迅速改变患者症状, 近年来作为以神经症状为主要表现患者的首选药物. 随着对肝豆状核变性基因研究的逐步深入, 肝豆状核变性基因*ATP7B*在20世纪90年代初被最终定位在13q14-q21[14,15]. 1993年, *ATP7B*基因被世界上3个不同的研究小组[16-18]几乎同时克隆, 肝豆状核变性的研究进入基因时代. 肝豆状核变性的基因突变, 具有地域性和种属依赖性. 14号外显子的His1069Gln和18号外显子的Gly1266Arg为欧洲人肝豆状核变性基因突变热点, 而中国和东亚地区的突变热点是8号外显子的Arg778Leu/Gln突变.

2 青霉胺在肝豆状核变性治疗的应用

青霉胺是一种非特异性的金属螯合剂, 对肝豆状核变性的疗效可靠, 通过螯合铜、锌等金属离子, 自尿中排出. 临床推荐自小剂量逐渐加量至预期剂量. 青霉胺不良反应较多, 近期的不良反应表现为过敏反应, 发热、皮疹、淋巴结肿大、全血细胞减少; 远期表现为蛋白尿和骨髓抑制, 肾病综合征、系统性红斑狼疮、

Goodpasture综合征、视神经炎、粒细胞减少、血小板减少、肌肉无力、低IgA血症, 味觉丧失、过敏反应等. 最严重的是皮肤损害, 包括皮肤病表皮松解, 天疱疮等. 一般认为, 对暴发性肝豆状核变性、治疗后仍出现肝功能衰竭、严重的肝硬化青霉胺的药物治疗可能无效[19], 应行急诊肝移植; 但欧洲研究认为, 即使是暴发性肝豆状核变性, 在肝移植等待期间, 也应该给予螯合治疗. 而临床上出现严重不良反应, 停药观察恢复后, 青霉胺可从小剂量开始, 与泼尼松联合应用直到耐受.

初始治疗开始, 神经症状可能一过性的加重, 继续治疗或改变剂量可能好转[20,21], Walshe[21]在137例以神经系统为主要症状的肝豆状核变性的研究中发现, 57例效果良好, 36例改善良好, 但初始治疗即有30例出现神经症状加重; 而Brewer等[22]认为神经症状加重的反应至少50%不可逆, 尤其值得重视. 神经症状的加重不仅见于青霉胺, 也可见于其他治疗药物[23]. 国内研究者经验认为 对肝豆状核变性的语言功能障碍、震颤、肌强直和运动迟缓以及流涎等症状改善较好, 而对吞咽困难, 痉挛扭转, 舞蹈样不自主动作无效甚至可加重, 在临床中应特别注意[24].

3 曲恩汀在肝豆状核变性治疗的应用

曲恩汀(trientine)即三乙烯羟化四甲胺(triethylene tetramine dihydrochloride, TETA)的适应证最初定为对青霉胺治疗不能耐受的肝豆状核变性的患者, 临床应用经验较少, 不良反应不完全明确. Walshe[10]于1973年对18例14-43岁的肝豆状核变性患者应用了TETA, 并在1982年报道[11]了20例因青霉胺不耐受而转换为TETA治疗的肝豆状核变性患者, 其中包括6例在孕期应用病例, 胎儿发育正常. 而Dahlman等[25]的19例10-58岁患者中, 2例初始治疗, 17例青霉胺不耐受而转换, 平均观察时间为8.5年, 结果为完全康复7例, 神经症状的加重6例, 死亡3例, 因进行性肝脏衰竭最终行肝移植2例. Brewer等[26]另一项关于TTM和TETA治疗以神经症状为主要表现的肝豆状核变性文章中, 23例为TETA联合锌剂, 出现神经症状的加重6例, 贫血1例, 死亡4例.

Askari等[27]治疗的9例肝豆状核变性的患者, 8例为肝病表现, 1例同时合并神经症状, CTP评分系统自9-13分, 其中8例超过10分, 2例Nazer评分超过7分, 均达到了肝移植的标准, 接受TETA联合锌剂治疗6 mo, 肝功能均恢复正常, CTP降低到5分以下, 另有3例经肝脏活检提示纤维化程度减低. 认为TETA联合锌剂应该作为肝豆状核变性合并肝功能衰竭的初始治疗.

在最近的研究中, Kings的研究者[28]回顾了1981-2006年的96例肝豆状核变性患儿, 其中16例应用TETA, 3例作为初始治疗, 13例由青霉胺转换, 发现血尿4例, 骨髓抑制3例, 中性粒细胞减少症3例, 无法坚持3例. 3例无法坚持者的原因为顽固过敏性皮疹, 低铜排出量以及依从性问题, 提示了较小的不良反应以及在儿科的应用的前景.

4 连四硫代钼酸铵在肝豆状核变性治疗的应用

TTM通过结合食物中的铜, 减少铜的吸收, 在体内与铜络合成Cu(MoS4)2, 自尿液中排出. 不良反应主要是骨髓抑制和贫血, 一般认为停药后即可恢复, 另有研究认为其导致成长动物的骨骼发育畸形, 因此限制了其在儿童的应用. TTM可作为神经系统为主要表现的肝豆状核变性患者的首选用药[29,30], 短期内即可改善症状, 用药2 wk可使金属铜对机体损害停止. TTM作为初始治疗时, 维持8 wk后接替以锌剂治疗.

Brewer等[31]在1994年治疗了17例以神经系统为主要症状的肝豆状核变性, 给予TTM用药8 wk后效果明显, 且随访1-5年恢复良好, 未发现神经症状加重; 而在2006年[27]48例以神经系统为主要症状的肝豆状核变性, 其中TTM联合锌剂治疗组25例, 曲恩汀联合锌剂治疗组23例, TTM组出现1例神经症状加重, 3例贫血和粒细胞减少, 4例转氨酶升高; 而曲恩汀组6例神经症状加重, 1例贫血, 4例死亡, 提示在以神经症状为主要表现的肝豆状核变性治疗中, TTM是更好的选择.

5 锌剂在肝豆状核变性治疗的应用

锌和铜在肠腔内存在着竞争机制, 锌剂可抑制铜在胃肠道的吸收. 锌剂治疗肝豆状核变性的机制是通过诱导肠黏膜和肝细胞合成金属硫蛋白(metallothionein, MT)而实现, MT与铜有较高的亲合力, 从而竞争性地抑制铜在肠道吸

相关报道

“肝豆状核变性的肝脏病理和超微结构”, 《河北医科大学学报》, 系统描述了亲体部分肝移植患儿的肝脏病理学. “亲体部分肝移植治疗肝豆状核变性”, 《实用儿科临床杂志》, 河北省第一例亲体部分肝移植的临床及病理资料. “Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature”, 《欧洲儿科杂志》, 回顾分析了Kings应用曲恩汀治疗儿童期肝豆状核变性的病例. “Increased sensitivity of apolipoprotein E knockout mice to copper-induced oxidative injury to the liver”, *BBRC*, 观察饮食铜诱导*ApoE*基因敲除小鼠的肝脏氧化应激变化, 探讨肝豆状核变性基因型和临床表型的差异.

创新盘点
对肝豆状核变性的历史做了较为清晰的梳理, 有助于临床医生了解认识这一疾病.

收, 使粪铜排出增加. 锌剂的不良反应小, 主要是胃肠道刺激以及少见的转氨酶升高, 高密度脂蛋白减低, 淋巴细胞减低等.

自Schouwink最初应用锌剂治疗肝豆状核变性之后, Hoogenraad等[32]继续随访了部分患者, 推荐锌剂作为替代药物的临床应用. 目前适应证是无症状、轻度或经长期青霉胺治疗临床症状基本消失的患者的维持治疗[33,34].

在儿童期, 锌剂也被认为是一种安全、有效药物. Brewer等[35]报道的34例3.2-17.7岁的患儿, 仅4例出现了胃肠道不适, 但表现出高密度脂蛋白以及高密度脂蛋白/总胆固醇比值的减低, 需要进一步的观察, 在成人没有类似情况的发生. 作为肝豆状核变性孕期的维持治疗[36], 也达到了满意效果.

6 其他药物在肝豆状核变性治疗的应用

BAL可以增加尿铜的排泄, 是第一个治疗肝豆状核变性的临床药物[5], 但不良反应较多, 有发热、皮疹、恶心、呕吐、黏膜烧灼感、注射部位疼痛等, 重症甚至导致急性肝功能衰竭, 不能用于肾功能不全患者, 目前趋于淘汰.

二巯丙磺酸钠, 最早由Konovalov在莫斯科应用于肝豆状核变性患者, 目前在欧洲作为不能耐受青霉胺和曲恩汀的三线用药[37], 因其有可增加溶血的危险, 不能用于溶血性贫血的患者[38].

二巯基丁二酸钠是1954年中国医学科学院上海药物研究所筛选出来的金属解毒药, 在国内小范围内使用. 其不良反应主要是胃肠道反应、过敏反应以及血小板减少. 1963年, 上海瑞金医院首先开展二巯基丁二酸钠用于肝豆状核变性的临床研究. 其后, 国内有较多应用例数的报道[39].

7 肝脏移植在肝豆状核变性治疗的应用

Strazl于1963年完成全球首例人同种异体肝脏移植, 并于1967年成功实施了首例儿童肝脏移植. 自1967年至1979年, Otte[40]完成了84例儿童的肝脏移植, 但因为没有免疫抑制剂的保护, 2年的生存率仅为30%. 直到20世纪80年代初随着环孢菌素的应用, 儿童期的肝脏移植才有了实际意义上的发展. 1984年Bismuth等[41]成功开展减体积肝脏移植(reduced-size liver transplantation, RSLT), 将供体部分切除, 将肝脏的一叶或左外侧叶作为供肝, 从而使儿童受体可以接受成人供肝, RSLT一度被认为是儿童肝脏移植的国际标准. 随后在1988年, Pichlmayr等[42]首次施行了劈离式肝脏移植(split-liver transplantation, SLT), 按照解剖结构, 将一供肝劈裂成两部分, 供两位受体使用. 通常右半部分给成人患者, 而左半部分给儿童, 最大程度地利用了供肝. SLT的发展和应用, 在儿童肝脏移植的发展中具有重要的意义.

1989年Raia等[43]实施首例活体肝脏移植(living related liver transplantation, LRLT). 活体肝移植根据供肝来源, 有血缘关系者供肝(三代以内)称亲体部分肝移植, 无血缘关系者供肝称异体部分肝移植. 我国针对肝豆状核变性患儿的LRLT的发展迅速, 近十几年来出现多数报道[44-46].

肝豆状核变性患儿的肝脏移植指征是, 肝豆状核变性暴发性肝衰和出血或肾衰; 在不间断的螯合治疗中仍发展为肝衰; 不可逆肝硬化进展中的终末期肝病, 对治疗无反应的患者. 以暴发性肝功能衰竭起病, 肝移植基本则是唯一手段[47]. 多研究中心的实验证明, 肝豆状核变性患者接受肝移植术后可改善肝豆状核变性患者的神经症状, 但对于单纯以神经系统症状为临床表现而无严重肝病表现的患者, 不提倡肝脏移植治疗. 多种系统评估模型如Child-Pugh、Nazar[48], 修订后的Kings评分[49]以及终末期肝病模型MELD、PELD[50]均有助于术前评估的选择.

8 结论

肝豆状核变性的治疗包括饮食控制, 药物治疗和肝脏移植. 早期药物治疗效果可靠, 肝脏移植已渐成为肝豆状核变性治疗的主要手段.

9 参考文献

1 Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-507 [DOI: 10.1093/brain/34.4.295]
2 Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Lancet* 1912; 1: 1115-1119 [DOI: 10.1016/S0140-6736(01)67414-2]
3 Mandelbrote BM, Stanier MW. Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. *Brain* 1948; 71: 212-228 [PMID: 18890915 DOI: 10.1093/brain/71.2.212]
4 Cumings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain* 1948; 71: 410-415 [PMID: 18124738 DOI: 10.1093/brain/71.4.410]

5 Cumings JN. The effects of B. A. L. in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1951; 74: 10-22 [PMID: 14830662 DOI: 10.1093/brain/74.1.10]
6 Scheinberg IH, Gitlin D. Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science* 1952; 116: 484-485 [PMID: 12994898]
7 Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956; 21: 487-495 [PMID: 13362281 DOI: 10.1016/0002-9343(56)90066-3]
8 Walshe JM. Wilson's disease; new oral therapy. *Lancet* 1956; 270: 25-26 [PMID: 13279157 DOI: 10.1016/S0140-6736(56)91859-1]
9 Sternlieb I, Scheinberg IH. Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 1968; 278: 352-359 [PMID: 5635646 DOI: 10.1056/NEJM196802152780702]
10 Walshe JM. Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q J Med* 1973; 42: 441-452 [PMID: 4728043 DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067346]
11 Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982; 1: 643-647 [PMID: 6121964 DOI: 10.1016/S0140-6736(82)92201-2]
12 Frydman M, Bonné-Tamir B, Farrer LA, Conneally PM, Magazanik A, Ashbel S, Goldwitch Z. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1819-1821 [PMID: 3856863 DOI: 10.1073/pnas.82.6.1819]
13 Walshe JM. Tetrathiomolybdate(mos4) as an anti-copper agent in man. In Orphan Disease and Orphan Drugs. Machester: University Press, 1986: 76-88
14 Farrer LA, Bowcock AM, Hebert JM, Bonné-Tamir B, Sternlieb I, Giagheddu M, St George-Hyslop P, Frydman M, Lössner J, Demelia L. Predictive testing for Wilson's disease using tightly linked and flanking DNA markers. *Neurology* 1991; 41: 992-999 [PMID: 2067662 DOI: 10.1212/WNL.41.7.992]
15 White A, Tomfohrde J, Stewart E, Barnes R, Le Paslier D, Weissenbach J, Cavalli-Sforza L, Farrer L, Bowcock A. A 4. 5-megabase yeast artificial chromosome contig from human chromosome 13q14. 3 ordering 9 polymorphic microsatellites (22 sequence-tagged sites) tightly linked to the Wilson disease locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10105-10109 [PMID: 8234264 DOI: 10.1073/pnas.90.21.10105]
16 Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-337 [PMID: 8298639 DOI: 10.1038/ng1293-327]
17 Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, Tanzi RE, Chernov I, Devoto M, Brzustowicz LM, Cayanis E, Vitale E, Russo JJ. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 338-343 [PMID: 8298640 DOI: 10.1038/ng1293-338]
18 Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197: 271-277 [PMID: 8250934 DOI: 10.1006/bbrc.1993.2471]
19 Sokol RJ, Francis PD, Gold SH, Ford DM, Lum GM, Ambruso DR. Orthotopic liver transplantation for acute fulminant Wilson disease. *J Pediatr* 1985; 107: 549-552 [PMID: 3900322 DOI: 10.1016/S0022-3476(85)80016-0]
20 Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, Hill G, Aisen AM, Gabrielsen T, Brewer GJ. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. Correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987; 44: 365-370 [PMID: 3827691 DOI: 10.1001/archneur.1987.00520160007005]
21 Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *Q J Med* 1993; 86: 197-204 [PMID: 8369040 DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068791]
22 Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987; 44: 490-493 [PMID: 3579660]
23 Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 1991; 164: 29-35 [PMID: 1926144 DOI: 10.1620/tjem.164.29]
24 黄丽, 李洵桦, 梁秀龄, 李爱萍, 庄甲军. 影响肝豆状核变性患者预后及疗效因素的研究. 中国神经精神疾病杂志 2006; 32: 11-14
25 Dahlman T, Hartvig P, Löfholm M, Nordlinder H, Lööf L, Westermark K. Long-term treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). *QJM* 1995; 88: 609-616 [PMID: 7583074 DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a069109]
26 Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, Hedera P, Moretti P, Fink JK, Tankanow R, Dick RB, Sitterly J. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 521-527 [PMID: 16606763 DOI: 10.1001/archneur.63.4.521]
27 Askari FK, Greenson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 385-390 [PMID: 14713890 DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00157-4]
28 Taylor RM, Chen Y, Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1061-1068 [PMID: 19066958 DOI: 10.1007/s00431-008-0886-8]
29 Danks DM. Copper-induced dystonia secondary to cholestatic liver disease. *Lancet* 1990; 335: 410 [PMID: 1968134 DOI: 10.1016/0140-6736(90)90240-6]
30 Danks DM. Copper and liver disease. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 142-148 [PMID: 2044580 DOI: 10.1007/

应用要点
对肝豆状核变性的治疗进行了较为系统的描述, 有利于临床医生掌握适应证.

同行评价

本文回顾了肝豆状核变性这一疾病从临床发现到基因诊断的近百年历史, 同时为大家详实讲述了药物治疗方案的变迁, 文献搜集较为充分, 兼顾国内外不同特点, 言语流畅, 娓娓道来, 使读者对该病的认识逐渐丰富全面起来.

BF01963553]

31 Brewer GJ, Dick RD, Johnson V, Wang Y, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kluin K, Fink JK, Aisen A. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. *Arch Neurol* 1994; 51: 545-554 [PMID: 8198464 DOI: 10.1001/archneur.1994.00540180023009]

32 Hoogenraad TU, Van den Hamer CJ, Van Hattum J. Effective treatment of Wilson's disease with oral zinc sulphate: two case reports. *Br Med J* (Clin Res Ed) 1984; 289: 273-276 [PMID: 6430436 DOI: 10.1136/bmj.289.6440.273]

33 Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with zinc sulphate. *Br Med J* (Clin Res Ed) 1984; 289: 558-559 [PMID: 6432188 DOI: 10. 1136/bmj. 289. 6444. 558-c]

34 Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 264-278 [PMID: 9794697 DOI: 10.1016/S0022-2143(98)90039-7]

35 Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Kluin KJ, Daniels S. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 191-198 [PMID: 11241029 DOI: 10.1067/mlc.2001. 113037]

36 Nunns D, Hawthorne B, Goulding P, Maresh M. Wilson's disease in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 141-143 [PMID: 7493698 DOI: 10.1016/0301-2115(95)02159-5]

37 Walshe JM. Unithiol in Wilson's disease. *Br Med J* (Clin Res Ed) 1985; 290: 673-674 [PMID: 3918711 DOI: 10.1136/bmj.290.6469.673]

38 Aaseth J, Ribarov S, Bochev P. The interaction of copper (Cu++) with the erythrocyte membrane and 2, 3-dimercaptopropanesulphonate in vitro: a source of activated oxygen species. *Pharmacol Toxicol* 1987; 61: 250-253 [PMID: 3432203]

39 杨任民. 肝豆状核变性的治疗. 中国实用儿科杂志 2000; 15: 79-80

40 Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant* 2002; 6: 378-387 [PMID: 12390423 DOI: 10.1034/j.1399-3046.2002.01082.x]

41 Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984; 95: 367-370 [PMID: 6367125 DOI: 10.1016/S0022-3468(85)80431-0]

42 Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373: 127-130 [PMID: 3287073 DOI: 10.1007/BF01262776]

43 Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989; 2: 497 [PMID: 2570198 DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92101-6]

44 窦科峰, 管文贤, 李开宗, 高志清, 付由池, 陈勇, 李海民, 岳树强. 辅助性原位活体肝部分移植一例报告. 中华普通外科杂志 2002; 17: 197-199

45 张峰, 王学浩, 李相成, 刘军, 秦红波. 亲体部分肝移植治疗Wilson病20例报告. 中华普通外科杂志 2004; 19: 459-460

46 陈源, 张会丰, 冯琳, 李根山. 亲体部分肝移植治疗肝豆状核变性. 实用儿科临床杂志 2006; 21: 505-506

47 Kraut JR, Yogev R. Fatal fulminant hepatitis with hemolysis in Wilson's disease. Criteria for diagnosis. *Clin Pediatr* (Phila) 1984; 23: 637-640 [PMID: 6488663 DOI: 10.1177/000992288402301106]

48 Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986; 27: 1377-1381 [PMID: 3792921 DOI: 10.1136/gut.27.11.1377]

49 Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 441-448 [PMID: 15776453 DOI: 10.1002/lt.20352]

50 Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-580 [PMID: 11460223 DOI: 10.1053/jlts.2001.25879]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 769-774

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.769
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

恶性腹水源性腹腔间隔室综合征肝脏损伤的研究进展

王宏业, 尉继伟

王宏业, 尉继伟, 大同大学附属医院肿瘤科 山西省大同市 037005

王宏业, 副主任医师, 主要从事肿瘤基础研究及肿瘤外科方面的研究.

基金项目: 山西省重点研发计划(指南)基金资助项目, No. 201603D321054.

作者贡献分布: 本文由王宏业完成; 尉继伟审校.

通讯作者: 尉继伟, 教授, 037005, 山西省大同市新华街30号, 大同大学附属医院肿瘤科. shxdtyjw0808@sina.com
电话: 0352-7125757

收稿日期: 2016-12-16
修回日期: 2017-01-13
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-28

背景资料
恶性腹水源性腹腔间隔室综合征(malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome, MAACS)是一种特殊类型的腹腔间隔室综合征(abdominal compartment syndrome, ACS), 有其自身特殊的发生发展规律, 但临床关注度较低. 高腹压引起的肝脏继发改变较为隐匿, 易为临床所忽视, 但其潜在的危害性却极大, 早期减压治疗可减轻肝脏损害.

摘要

恶性腹水源性腹腔间隔室综合征(malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome, MAACS)继发肝脏损伤, 临床症状隐匿, 受到的关注较少. 探索MAACS继发肝脏损害具有重要的临床意义. 近年来, 随着临床对腹腔间隔室综合征的发病机制及病理生理研究逐步深入, 肝脏的继发改变成为研究的新热点. 本文对MAACS继发肝脏损害中的病理生理过程、病理改变及治疗进行述评.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔间隔室综合征; 恶性肿瘤; 腹水; 肝脏

同行评议者
周福有, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 安阳市肿瘤医院胸外科

Liver injury in malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome

Hong-Ye Wang, Ji-Wei Yu

Hong-Ye Wang, Ji-Wei Yu, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Shanxi Datong University, Datong 037005, Shanxi Province, China

Supported by: Shanxi Province Key Research and Development Plan, No. 201603D321054.

Correspondence to: Ji-Wei Yu, Professor, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Shanxi Datong University, 30 Xinhua Street, Datong 037005, Shanxi Province, China. shxdtyjw0808@sina.com

Received: 2016-12-16
Revised: 2017-01-13
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-28

Abstract

Liver injury in malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome (MAACS) has received little attention. In recent years, due to the gradual clarification of pathogenesis and pathological physiology of abdominal interval syndrome, liver injury in MAACS has become a hot research topic. In this paper, we will review the pathophysiological process, pathological changes, and treatment of liver injury in MAACS.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Abdominal compartment syndrome; Malignancy; Ascites; Liver

Wang HY, Yu JW. Liver injury in malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 769-774 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/769.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.769

研发前沿
在MAACS的研究上, 判断腹压的升高程度、恶性循环圈“扳机点”的压力、腹腔减压的时机以及更符合人类疾病发展过程的动物模型的设计、制作方法均是亟待解决的问题.

核心提要: 恶性腹水源性腹腔间隔室综合征(malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome, MAACS)继发肝脏损伤, 临床症状隐匿, 探索MAACS继发肝脏损害发病机制、病理生理、临床治疗及预防有重要的临床价值.

王宏业, 尉继伟. 恶性腹水源性腹腔间隔室综合征肝脏损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 769-774 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/769.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.769

0 引言

腹腔间隔室综合征(abdominal compartment syndrome, ACS)是由于多种原因导致腹腔压力(intra-abdominal pressure, IAP)升高而引起的包括心、肺和肾等多器官功能紊乱的临床综合征, 临床以循环系统、呼吸系统和肾功能不全的表现最直接和迅速, 表现为心率加快、呼吸频速、难治性低氧血症[1]和使用利尿剂无效的少尿、无尿[2]. 患者在较短时间内由于脏器功能衰竭, 死亡率高达29%-62%[3], 在临床中越来越受到关注. 恶性肿瘤, 尤其是腹腔恶性肿瘤, 常伴发腹水, 随着腹水量的快速增加, 腹压迅速增高, 导致全身器官继发性功能不全, 从而引起恶性腹水源性腹腔间隔室综合征(malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome, MAACS)[4]. 恶性肿瘤继发大量腹水时多病情偏晚, 临床关注度较低, 目前报道不多. 但MAACS有其自身特殊的发生发展规律, 及时治疗可更有效的延长肿瘤患者的生存期. 肝脏为腹腔内最大的在维持能量代谢、水电平衡、免疫及凝血等功能中起非常重要作用的实质性器官, 对IAP升高缓冲余地极小, 腹压升高后沿肝脏表面和出入肝脏的血管、胆管向肝内传导, 形成肝内的高压状态, 引起肝细胞的损害和功能异常, 表现为肝细胞的坏死和酶学的改变, 高腹压引起的肝脏继发改变较为隐匿, 在临床中受到的关注较少, 易为临床所忽视, 但其潜在的危害性却极大, 尤其是合并肝脏基础疾病的情况下. 现对MAACS继发肝脏损伤的研究进展进行述评.

相关报道
对于MAACS, 早期腹腔置管减压可有效逆转由于腹腔高压造成的心、肺、肾功能衰竭, 设计新的水囊法制作腹腔高压动物模型可有效观测ACS的发生、发展过程以及相关脏器的病理变化.

1 腹腔间隔室综合征

腹腔为有限扩展腔室, 正常情况下腹腔的容积和内容物使其处于一个相对平衡压力状态, 为IAP, IAP受体位影响[5], 随呼吸状态波动[6], 与体质指数存在相关关系[7]. 腹前壁、外侧壁和膈肌均有一定的顺应性, 腹腔内空腔脏器也存在一定的可压缩性, 当腹腔内容物少量增加, 通过腹部膨隆、膈肌上抬等代偿, 腹腔压上升不明显; 当任何原因导致腹腔内容物明显增加, 超过腹腔的缓冲空间, IAP会出现明显的上升. 常见的原因包括常见原因包括重症胰腺炎[8]、严重创伤[9]、烧伤[6]、肠梗阻[10]、腹腔感染、大出血[11]、肿瘤引起腹膜后体积增加及继发腹水、肠梗阻、肠系膜静脉阻塞、内脏破裂引起腹腔内容积增大、肝移植[12]、布-加综合征[13]、羊水栓塞[14]等, 在抢救各种原因引起的低血容量性休克过程[15], 由于大量输液、输血, 细胞外液容量显著增加, 加之血管活性物质及氧自由基的释放而使腹腔内脏器容量巨增, 腹压升高. 上升的IAP沿各个方向向四周传导, 继而引起心、肺、肾等器官的继发改变, 严重者引起器官功能衰竭. 烧伤焦痂[16]、张力缝合引起腹壁外挤压、腹壁水肿、弹性下降等因素也是IAP升高的重要因素.

19世纪人们已开始认识到IAP升高对全身各脏器造成的影响, 1984年Kron首次提出ACS的概念. 腹腔间隔室综合征世界联合会在2006、2007、2009年发布了专家共识和诊疗指南, 统一了ACS的定义[17,18], 2013年进行了补充和更新, 推荐级别采用GRADE分级标准[19]. 目前认为: 监测腹腔灌注压较监测IAP能更好地判断ACS的预后[20].

2 恶性腹水源性腹腔间隔室综合征

MAACS是一种特殊类型的ACS, 其发生原因是恶性肿瘤继发腹水的大量生成. 恶性肿瘤患者出现腹水后, 随着腹水量的不断增加, IAP逐步升高, 高腹压又通过减少下腔静脉和门静脉回流, 降低肾小球滤过率, 增加抗利尿激素、肾素、醛固酮释放等, 引起腹水量的进一步增加, 形成恶性循环圈, 当高腹压触发了恶性循环圈的“扳机点”后, 腹水生成加速, 导致MAACS. 另外, 肿瘤腹腔内转移的瘤体空间站位效应和肿瘤性疼痛对腹壁舒缓的影响也是IAP升高的重要因素.

一般认为肿瘤性腹水的生成原因包括: (1)肿瘤细胞、癌栓或肿瘤压迫引起腹腔静脉或淋巴管阻塞[21], 致使淋巴液流体静压升高, 淋

巴回流受阻, 正常淋巴引流通道移除过多液体作用减弱或消失, 水和蛋白吸收显著减少, 从而潴留于腹腔; (2)广泛散布于腹腔脏器表面或腹膜表面的肿瘤结节出现破溃或刺激[22], 致使血管内皮细胞受损, 继而增加血管通透性, 血液中大分子物质大量渗出, 分泌增多; (3)晚期恶性肿瘤消耗致低蛋白血症, 血浆胶体渗透压降低可以加重腹水产生.

目前研究认为恶性腹水的形成十分复杂, 有其他诸多因素参与: 免疫调节剂如白介素22[23]、肿瘤坏死因子和干扰素2α等以及诱导血管通透性的因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和基质金属蛋白酶[24-26]在恶性腹水的形成中起重要作用, 其中基质金属蛋白酶还可通过释放VEGF导致腹水形成[27].

3 恶性腹水源性腹腔间隔室综合征发生肝脏损伤的原因

3.1 肝脏血流动力学变化 随着IAP的升高, 压力沿肝脏表面及进出肝脏的血管和胆管向肝内传导, 使肝脏内压力增高, 对入肝、出肝血流均造成明显的影响, 形成“高压、高阻、低灌、低排”的特征.

3.1.1 对肝动脉血流的影响: IAP升高对肝动脉血流造成影响主要在于: 一方面高腹压加在肝动脉上, 对抗正常的动脉灌注压; 另一方面压力沿肝实质向肝内传导, 引起灌注的阻力上升, 导致肝动脉血流的下降. IAP升高时, 肝动脉血流量较早出现进行性减少, IAP升高至10 mmHg时, 心排出量正常, 肝动脉血流已经出现明显减少, IAP升高至20 mmHg时, 肝动脉血流灌注仍进行性下降, 肝动脉血流不足正常的45%.

3.1.2 对门静脉血流的影响: 目前认为肝的总血流量减少主要是由于肝门静脉血流减少所致[28], IAP升高后, 门静脉压力随之升高, 二者有很好的相关性已得到证实[29], 但血流量下降, 出现特殊的高压低灌现象. IAP升高对门静脉血流影响是全方位的, 胃肠道动脉灌注血流明显下降, IAP为40 mmHg肠系膜上动脉血流减少69%[30], 胃肠道灌注不足导致回流量的下降, 同时IAH也使肠系膜静脉受压, 回流阻力增加, 使回流血量进一步下降, 当IAP达10 mmHg时, 小肠黏膜血流灌注即减少17%; IAP达20 mmHg时血流灌注减少36%, 同样的病理过程也发生在脾脏, 从而使门静脉回流量明显下降. 门静脉受压后血管口径减小, 加重了高压低灌现象.

3.1.3 对肝静脉血流的影响: 入肝血流的下降和肝内升高的血管阻力使肝静脉内血流量显著下降, 沿下腔静脉传导的高腹压使肝静脉回流阻力明显升高, 同时, 高腹压导致肝脏机械性压迫以及肝静脉穿过膈肌处的解剖性狭窄, 使肝静脉血流量更加降低.

3.1.4 对肝脏微循环的影响: 肝动脉、门静脉入肝血流量下降, 引起肝脏灌注血量的下降, 肝静脉压力的升高引起回流阻力的上升, 加重肝脏微循环血量的下降, 沿肝脏实质传导的压力使微循环血流更加不足, 当腹内压>20 mmHg时, 肝脏微循环血流不足正常的71%.

3.2 心脏继发改变对肝脏的影响 IAP升高后, 下腔静脉和门静脉血流明显下降引起心脏前负荷减少[31], 压迫全身动脉系统增加心脏后负荷, 降低心肌收缩力等不同角度对心脏造成影响, 继而造成心输出量进行性下降, 心功能曲线向下、向右移位. Berger等[32]证实IAP达到10 mmHg时, 回心血量和心输出量即出现减少, Kopeman等[33]认为IAP超过25 mmHg, 心输出量明显下降, 但体循环血压无明显改变. 心输出量的下降对肝脏的直接影响是使肝脏的灌注血量不足, 加重肝脏的缺血状态.

3.3 呼吸系统继发改变对肝脏的影响 IAP升高后, 通过膈肌上抬及膈肌直接将压力向胸腔传导, 使胸腔压力上升, 肺实质被压缩, 肺容积减少, 肺顺应性下降, 死腔增加, 毛细血管氧运输减少, 通气不足和通气/血流比失常, 临床表现为难治性低氧血症、高碳酸血症、呼吸性酸中毒[34]. Quintel等[35]证实IAP超过15 mmHg, 肺水肿程度明显加重. 肺脏的继发改变使血液中的氧含量下降, 缺氧对肝脏造成严重的损害.

3.4 胃肠道继发细菌、内毒素移位对肝脏的损害 IAP升高, 一方面使腹腔灌注压下降, 胃肠道供血动脉血流减少, 特别是胃肠道黏膜的血流下降; 另一方面胃肠道回流静脉受到压迫, 形成静脉高压及胃肠道水肿, 水肿的胃肠道进一步使IAP升高, 形成恶性循环圈. 胃肠道持续的缺血、水肿使肠黏膜正常结构受到破坏, 完整性丧失, 通透性增加, 肠黏膜屏障功能受损, 从而发生继发细菌、内毒素移位[36]. 程君涛等[37]证实IAP>20 mmHg时肠道通透性显著增加, 门静脉内毒素含量显著升高, 细菌可移

创新盘点

MAACS可引起严重的肝脏的血流学改变, 继发引起肝细胞损害, 动物模型已证实在腹腔高压时肝细胞出现坏死, 肝酶发生异常升高, 早期减压可逆转这种损害, 避免肝功能衰竭.

应用要点
发生MAACS后, 在监测心、肺、肾等表现最明显和快速的脏器变化时, 也要关注肝脏等表现隐匿的脏器变化, 如患者存在肝脏的基础疾病, 则可引起肝功能损害的加重, 早期减压有利于逆转脏器的功能衰竭.

位至肠系膜淋巴结及肝脏. 肝脏是防御肠道细菌、内毒素移位的第二道屏障, 正常的肝脏功能有利于阻止细菌及内毒素的扩散, 但IAP升高后肝脏缺血缺氧, 肝脏对细菌及内毒素的清除功能减弱, 同时, 门静脉与腔静脉之间的侧支循环形成, 内毒素直接进入体循环, 进一步加重胃肠道黏膜的损伤以及肝脏的损伤, 形成内毒素生成-损伤-再生成的恶性循环, 大量内毒素通过抑制细胞代谢, 诱导免疫损伤等途径使肝脏的损害进一步加重[38].

3.5 胆道排泌受阻对肝脏的影响 IAP升高后, IAP可沿胆道系统逆向向肝内传导, 升高的胆道压力直接影响肝脏的泌胆功能, 其病理改变已为动物实验证实, 王宏业等[39]报道的ACS动物模型病理结果显示: 肝细胞内淤胆, 汇管区内可见小叶间胆管显现表明泌胆功能的下降, 泌胆功能下降使肝脏胆红素代谢出现紊乱, 胆红素升高, 加重肝脏损伤[40]. 但其病理过程与化脓性胆管炎胆道高压继发改变是否一致尚未得到证实, 另外移位的肠道细菌可沿胆道逆行向肝内侵袭, 从而进一步加重肝脏的损伤

4 动物模型中肝损害的表现

Ganeshanantham等[41]认为肝脏对IAP升高特别敏感, 肝细胞的损害随着IAP的升高和持续时间的延长而加重, Schachtrupp等[42]也证实了同样的观点. 建立腹腔高压动物模型可有效复制观察ACS中肝脏的病理变化过程, 腹腔高压继发肝脏血流量的降低可引起肝脏结构和功能的异常已得到动物模型的证实: 王宏业等[43]设计液体水囊加压法制作腹腔高压液体动物模型, 肝脏病理结果证实: ACS组细胞结构出现明显异常: 肝小叶结构存在, 肝中央静脉扩张, 肝索和肝窦以中央静脉为中心向周围呈放射状排列, 肝细胞疏松、肿胀, 可见颗粒样变性及气球样变性, 肝细胞内淤胆. 汇管区内可见小叶间动静脉小叶间胆管, 增生伴中-大量炎细胞浸润. 肝细胞肿胀、变性可继发酶学改变, 肝酶发生异常升高. 这一结果也得到了莫非等[44]气体动物模型的证实.

5 腹腔减压安全性探讨

对于ACS继发肝脏损伤, 首要的治疗即为腹腔减压, 王正刚等[45]证实IAP下降后肝脏血流即可得到恢复, 肝脏损害得到改善. 因恶性腹水大量增加而引起的ACS与其他病因引起的ACS临床特点不同, 行腹腔置管引流腹水即可迅速降低腹压, 是快速而有效的减压方法. 目前对于行腹腔置管引流的难点在于引流的速度和时机, 快速、大量的引流腹水可能出现腹腔减压综合征: 即ACS患者行引流减压时可能出现: (1)全身血管阻力骤然下降, 循环衰竭; (2)胸内压骤降, 在行辅助或控制呼吸时出于潮气量和peep未能及时下调, 可致肺气压伤和容量伤; (3)不良反应产物大量进入体循环, 致心律失常, 心肌抑制, 血管扩张甚至心跳停止. 王宏业等[4]使用中心静脉导管置入腹腔内行减压治疗, 观察到早期经过有效减压, 呼吸、心率逐渐恢复正常, 血压维持稳定, 尿量明显增加. 但在减压过程中, 控制引流速度、补充液体尤其是胶体对维持有效的血容量是有益的, 并可有效避免腹腔减压综合征的发生.

6 恶性腹水源性腹腔间隔室综合征肝脏损伤再次发生的预防

积极有效的减压可使IAP迅速下降, 逆转由于腹压升高继发的脏器损伤, 尤其对于肝脏的损伤. 单纯抽腹水腹腔减压仅能改善腹腔高压, 抢救生命, 但如果不能阻止腹水的继续生成, 腹水的继续增加可导致二次ACS的发生, 造成肝脏及其他器官的再损伤. 控制恶性腹水的再生成, 方法较多, 临床多采用腹腔灌注化疗, 最常使用的药物包括顺铂、5-氟尿嘧啶、博来霉素等. 热灌注效果更佳[46], 但化疗药物腹腔灌注, 常出现恶心、呕吐、剧烈腹痛、发热、骨髓抑制、肾功能损害等不良反应. 对于已经出现过ACS的患者而言, 一般病情偏晚, 机体营养状况较差, 往往不能耐受化疗药物的不良反应. 目前, 靶向治疗已应用于恶性腹水的控制, 血管内皮抑制素[47]、贝伐单抗[48]均取得良好的治疗效果. 同时中药制剂如香菇多糖[49]、复方苦参[50]等也取得良好的治疗效果, 且不良反应较少, 尤其对于机体条件较差的恶性腹水患者, 值得临床推广.

7 参考文献

1 Rezende-Neto JB, Rotstein OD. Abdominal catastrophes in the intensive care unit setting. *Crit Care Clin* 2013; 29: 1017-1044 [PMID: 24094389 DOI: 10.1016/j.ccc.2013.06.005]
2 Lerner SM. Review article: the abdominal compartment syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 377-384 [PMID: 18513379 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03747.x]

3 Stagnitti F, Calderale SM, Priore F, Ribaldi S, Tiberi R, De Pascalis M, Corona F, Schillaci F, Costantini A, Salvi PF. Abdominal compartment syndrome: patophysiologic and clinic remarks. *G Chir* 2004; 25: 335-342 [PMID: 15756955]
4 王宏业, 安峰, 杨秀义, 杨秀峰, 冉祥根. 腹腔置管减压治疗恶性腹水源性腹腔间隔室综合征29例临床观察. 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 273-275
5 Sugrue M. Intra-abdominal pressure: time for clinical practice guidelines? *Intensive Care Med* 2002; 28: 389-391 [PMID: 11967590 DOI: 10.1007/s00134-002-1253-2]
6 Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Wilmer A. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33: 951-962 [PMID: 17377769 DOI: 10.1007/s00134-007-0592-4]
7 Sanchez NC, Tenofsky PL, Dort JM, Shen LY, Helmer SD, Smith RS. What is normal intra-abdominal pressure? *Am Surg* 2001; 67: 243-248 [PMID: 11270882]
8 刘丽蕾, 王湘英. 重症急性胰腺炎合并腹腔间隔室综合征诊治现状. 中华胰腺病杂志 2014; 14: 139-143
9 乐冬友, 张阳德, 王志英, 郑翼德, 乐园, 赵志坚. 腹部创伤后24 h晶体液量与腹腔间隔室综合征的关系分析. 中国医学工程 2006; 14: 58-60
10 袁璐. 无痛胃肠镜致不完全性肠梗阻合并腹腔间隔室综合征1例. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 1125-1126
11 戴毅敏, 凌静娴, 王志群, 李荣, 顾宁, 郑明明. 胡娅莉大量产后出血致腹腔间隔室综合征一例. 中华围产医学杂志 2014; 17: 286-287
12 张建平, 倪家连, 刘晓明. 肝移植术后腹腔高压致腹腔间隔室综合征2例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 758-760
13 卢秀波, 许雅娟, 马秀现, 许培钦. 布-加综合征继发腹腔间隔室综合征的处理. 中国普通外科杂志 2001; 10: 166-168
14 Kendrick JE, Leath CA, Melton SM, Straughn JM. Use of a fascial prosthesis for management of abdominal compartment syndrome secondary to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 493-496 [PMID: 16449161 DOI: 10.1097/01.AOG.0000168445.41145.7b]
15 王丽, 谢锰鞠, 唐小嗥, 王正刚, 刘道城, 张连阳, 葛衡江. 创伤失血性休克后腹腔高压对心肺基础监测指标的影响. 第三军医大学学报 2013; 35: 2159-2163
16 余剑, 付晓娟, 张连阳. 腹内高压症对机体病理生理影响的研究进展. 解放军医药杂志 2013; 25: 23-27
17 Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Johansson K, Kolkman K, Wilmer A. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1722-1732 [PMID: 16967294 DOI: 10.1007/s00134-006-0349-5]
18 De Waele JJ, Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick AW, Sugrue M, Balogh Z, Ivatury R, De Keulenaer B, Kimball EJ. Recommendations for research from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Acta Clin Belg* 2009; 64: 203-209 [PMID: 19670559 DOI: 10.1179/acb.2009.036]
19 江利冰, 张茂, 马岳峰. 腹腔高压和腹腔间隔室综合征诊疗指南(2013版). 中华急诊医学杂志 2013; 22: 839-841
20 徐伟, Pierre M. ICU患者腹内压和腹腔灌注压影响因素分析. 中国医药 2007; 2: 605-607
21 张志红. 恶性腹水的研究进展. 中国肿瘤临床与康复 2008; 15: 380-381
22 陈庆仁, 贺赐平, 李湖潮. 血性腹水45例临床分析. 中国医师杂志 2003; 5: 1050-1051
23 杨显文, 姜海行, 卢威顺, 陈梅, 卢东红, 黄小丽, 王家旭, 覃山羽. Th22细胞在肝癌恶性腹水中的发病机制. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5069-5078
24 Saif MW, Siddiqui IA, Sohail MA. Management of ascites due to gastrointestinal malignancy. *Ann Saudi Med* 2009; 29: 369-377 [PMID: 19700895 DOI: 10.4103/0256-4947.55167]
25 Becker G. Medical and palliative management of malignant ascites. *Cancer Treat Res* 2007; 134: 459-467 [PMID: 17633074 DOI: 10.1007/978-0-387-48993-3_31]
26 Hu L, Ferrara N, Jaffe RB. Paracrine VEGF/VE-cadherin action on ovarian cancer permeability. *Exp Biol Med* (Maywood) 2006; 231: 1646-1652 [PMID: 17060686]
27 米登海, 陈学鹏. 腹腔内化疗治疗恶性腹水. 国际肿瘤学杂志 2006; 33: 854-867
28 Schäfer M, Sägesser H, Reichen J, Krähenbühl L. Alterations in hemodynamics and hepatic and splanchnic circulation during laparoscopy in rats. *Surg Endosc* 2001; 15: 1197-1201 [PMID: 11443454 DOI: 10.1007/s004640080159]
29 吴伟, 朱维铭, 李宁. 腹内高压对门静脉压、中心静脉压影响的实验研究. 消化外科 2006; 5: 266-268
30 Varela JE, Cohn SM, Giannotti GD, Dolich MO, Ramon H, Wiseberg JA, McKenney M. Near-infrared spectroscopy reflects changes in mesenteric and systemic perfusion during abdominal compartment syndrome. *Surgery* 2001; 129: 363-370 [PMID: 11231465 DOI: 10.1067/msy.2001.111695]
31 Cheatham ML, Malbrain ML. Cardiovascular implications of abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg* 2007; 62 Suppl 1: 98-112 [PMID: 24881706 DOI: 10.1179/acb.2007.62.s1.013]
32 Berger P, Nijsten MW, Paling JC, Zwaveling JH. The abdominal compartment syndrome: a complication with many faces. *Neth J Med* 2001; 58: 197-203 [PMID: 11334680 DOI: 10.1016/S0300-2977(01)00104-8]
33 Kopelman T, Harris C, Miller R, Arrillaga A. Abdominal compartment syndrome in patients with isolated extraperitoneal injuries. *J Trauma* 2000; 49: 744-747; discussion 747-749 [PMID: 11038095 DOI: 10.1097/00005373-200010000-00025]
34 Pelosi P, Quintel M, Malbrain ML. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. *Acta Clin Belg* 2007; 62 Suppl 1: 78-88 [PMID: 24881704 DOI: 10.1179/acb.2007.62.s1.011]
35 Quintel M, Pelosi P, Caironi P, Meinhardt JP, Luecke T, Herrmann P, Taccone P, Rylander C,

名词解释

腹腔压力(IAP): 腹腔封闭腔隙的稳态压力;
腹腔内高压(IAH): 当IAP值持续性或病理性重复性上升≥12 mmHg, 伴随局部血流出现紊乱的病例生理改变;
腹腔间隔室综合征(ACS): IAP出现持续升高并且>20 mmHg, 伴或不伴有腹腔灌注压<60 mmHg, 同时合并有新的器官功能障碍或衰竭;
监测腹腔灌注压(APP): 是指平均动脉压与IAP的差值.

同行评价

本文通过探讨MAACS继发肝脏损害的血流学改变、病理生理改变及病理变化, 证实腹腔高压对肝脏有显著的损害, 对于指导临床工作中对MAACS的治疗有积极的意义.

Valenza F, Carlesso E, Gattinoni L. An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 534-541 [PMID: 14670801 DOI: 10.1164/rccm.200209-1060OC]

36 van Minnen LP, Blom M, Timmerman HM, Visser MR, Gooszen HG, Akkermans LM. The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 682-689 [PMID: 17468930 DOI: 10.1007/s11605-007-0088-0]

37 程君涛, 肖光夏, 夏培元, 袁建成, 秦孝建. 腹内高压对兔肠道通透性及内毒素细菌移位的影响. 中华烧伤杂志 2003; 19: 229-232

38 赵晓琴, 秦志丹, 邝晓聪, 陈英, 莫非, 陈强, 吴英林, 覃桦, 蒙永毅, 叶永康. SD大鼠腹腔高压动物模型建立及肝损伤的实验研究. 中华急诊医学杂志 2013; 22: 1127-1131

39 王宏业, 尉继伟. 腹腔高压动物模型肝脏的继发改变. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1393-1397

40 巩鹏, 许海波, 张嘉宁, 王忠裕. PPARs/NF-Kb及SOD在梗阻性黄疸大鼠肝脏损害中的作用. 中华肝胆外科杂志 2010; 16: 620-623

41 Ganeshanantham G, Walsh SR, Varty K. Abdominal compartment syndrome in vascular surgery - A review. *Int J Surg* 2010; 8: 181-185 [PMID: 20074677 DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.01.001]

42 Schachtrupp A, Toens Ch, Hoer J, Klosterhalfen B, Lawong AG, Schumpelick V. A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model. *J Surg Res* 2002; 106: 37-45 [PMID: 12127806 DOI: 10.1006/jsre.2002.6421]

43 王宏业, 尉继伟, 杨靖. 改良腹腔高压水囊动物模型肝、肾病理改变. 中国实用医刊 2015; 42: 62-65

44 莫非, 赵晓琴, 黄宗海, 韦宇宁, 曾湖, 黄明权. 腔高压对大鼠肝功能的独立影响. 蛇志 2013; 25: 6-8

45 王正刚, 王丽, 孙士锦, 刘道城, 张连阳. 腹腔扩容术治疗猪失血性休克复苏后腹腔高压对肝脏的影响. 解放军医学杂志 2012; 37: 104-108

46 侯仰韶, 时红萍. 热疗联合腹腔热灌注化疗治疗恶性腹水疗效与安全性的Meta分析. 中国循证医学杂志 2013; 13: 1244-1250

47 高文彬, 王武龙, 王若雨, 王刚, 吕金燕, 孙丽娟. 重组人血管内皮抑制素治疗恶性胸腹腔积液的疗效观察. 中国实用医刊 2009; 36: 46-47

48 Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, Jordan K, Bokemeyer C, Atanackovic D. Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? *Oncologist* 2009; 14: 1242-1251 [PMID: 20008305 DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0109]

49 费燕华, 王南瑶, 王琼. 香菇多糖联合化疗药物腹腔灌注结合热疗治疗恶性腹水的临床分析. 中国医师进修杂志 2011; 34: 68-69

50 李小妹, 顾艳. 复方苦参注射液腹腔灌注治疗胃癌晚期腹腔积液疗效观察. 中国基层医药 2016; 23: 2213-2215

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 775-782

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.775

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

基础研究 BASIC RESEARCH

IL-1、IL-10 mRNA在异常胆液质载体溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中的表达

布威阿依谢姆·依迪斯, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 希林古·吾守尔, 阿布来提·阿合买提, 黄静静, 麦热拍提·阿卜杜拉, 阿地拉·阿不都艾尼, 库热西·玉努斯

布威阿依谢姆·依迪斯, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 阿地拉·阿不都艾尼, 库热西·玉努斯, 新疆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

希林古·吾守尔, 新疆医科大学基础医学院生物教研室, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

阿布来提·阿合买提, 黄静静, 新疆医科大学基础医学院机能中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

麦热拍提·阿卜杜拉, 新疆维吾尔医学专科学校药学系 新疆维吾尔自治区和田市 848000

布威阿依谢姆·依迪斯, 在读硕士, 主要从事维吾尔医药与分子生物学研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260564.

作者贡献分布: 此课题由库热西·玉努斯设计; 布威阿依谢姆·依迪斯、希林古·吾守尔、黄静静、麦热拍提·阿卜杜拉及阿地拉·阿不都艾尼参与了研究过程; 阿布来提·阿合买提负责试剂的提供; 数据分析与论文写作由布威阿依谢姆·依迪斯、卡思木江·阿西木江及张景萍完成.

通讯作者: 库热西·玉努斯, 教授, 博士生导师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新市区新医路393号, 新疆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室.
kurex8824@sina.com
电话: 0991-4362703

收稿日期: 2017-01-20
修回日期: 2017-02-23
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-03-28

Expression of IL-1 and IL-10 mRNAs in colonic tissue of ulcerative colitis rats with abnormal sapra syndrome

Buweiayixiemu•Yidisi, Kasimujiang•Aximujiang, Jing-Ping Zhang, Xilinguli•Wushouer, Abulaiti•Ahemaiti, Jing-Jing Huang, Mairepaiti•Abodula, Adila•Abuduaini, Kurexi•Yunusi

Buweiayixiemu•Yidisi, Kasimujiang•Aximujiang, Jing-Ping Zhang, Adila•Abuduaini, Kurexi•Yunusi, Department of Biochemistry, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Xilinguli•Wushouer, Department of Biology, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Abulaiti•Ahemaiti, Jing-Jing Huang, Medical Functional Experiment Center, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Mairepaiti•Abodula, Department of Pharmacy, Xinjiang Uyghur Medical College, Hetian 848000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260564.

Correspondence to: Kurexi•Yunusi, Professor, Department of Biochemistry, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, 393 New Medical Road, New Urban Area, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. kurex8824@sina.com

Received: 2017-01-20
Revised: 2017-02-23
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To investigate the role of interleukin (IL)-1α, IL-1β and IL-10 in the pathogenesis and development of ulcerative colitis in rats with abnormal sapra syndrome.

背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)作为一种全身性疾病, 有许多细胞因子参与结肠黏膜的炎症免疫反应, 而且与UC的发病及严重程度密切相关, 维吾尔医学认为异常胆液质型人群易患胃肠炎、胃肠溃疡、胆囊炎、胰腺炎、肝炎、肝硬化、阑尾炎等消化系统疾病. 有关文献报道UC患者中异常胆液质型UC患者最多, 异常胆液质是UC的易感因素, 异常胆液质旺盛可诱发UC, 因此进一步研究异常胆液质载体溃疡性结肠炎中细胞因子的表达, 对探讨异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展以及对UC的治疗具有重要意义.

同行评议者
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科

研发前沿

关于UC发病的免疫学机制研究目前较多是从细胞因子方面开展, 细胞因子是对UC研究的热点, 后续方药干预研究中作者可以通过检测并分析炎症相关细胞因子的表达水平来判断疗效、研究药物作用靶点和药物作用的分子生物学机制.

METHODS

A rat model of abnormal sapra syndrome was used to develop UC using trinitro-benzene-sulfonic acid (TNBS)/ethanol. Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the differences in IL-1α, IL-1β and IL-10 mRNA expression levels in the colonic tissues between normal rats (control group) and UC rats with abnormal sapra syndrome (model group).

RESULTS

Rat signs, symptoms and colonic mucosa damage suggested that UC with abnormal sapra syndrome was successfully induced. qRT-PCR results showed that compared with the normal group, the expression of IL-1α, IL-1β and IL-10 mRNAs was significantly up-regulated in the model group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Imbalance of inflammatory factors may occur in colon tissue of UC rats with abnormal sapra syndrome.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Abnormal sapra syndrome; Ulcerative colitis; Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction

Buweiayixiemu•Yidisi, Kasimujiang•Aximujiang, Zhang JP, Xilinguli•Wushouer, Abulaiti•Ahemaiti, Huang JJ, Mairepaiti•Abodula, Adila•Abuduaini, Kurexi•Yunusi. Expression of IL-1 and IL-10 mRNAs in colonic tissue of ulcerative colitis rats with abnormal sapra syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 775-782 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/775.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.775

摘要

目的

探讨异常胆液质载体溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中炎症相关因子白介素(interleukin, IL)-1α、IL-1β、IL-10在异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展中的作用.

方法

根据维吾尔医学体液理论建立异常胆液质载体证候模型的基础上, 采用2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)/乙醇法构建异常胆液质载体溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病证大鼠模型, 并进行鉴定, 应用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction, qRT-PCR)方法, 检测正常组与异常胆液质载体UC病证模型组(模型组)大鼠结肠组织中IL-1α、IL-1β、IL-10 mRNA表达水平, 并分析其表达差异.

结果

模型鉴定与HE染色结果显示, 模型组大鼠体征、症状、结肠黏膜损伤等均符合异常胆液质载体UC病证模型的判定标准; qRT-PCR结果显示, 与正常组比较, 模型组大鼠结肠组织中IL-1α、IL-1β、IL-10的mRNA表达水平均上调, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中存在炎症相关因子平衡紊乱.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 异常胆液质; 溃疡性结肠炎; 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应

核心提要: 异常胆液质载体溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病证模型组大鼠结肠组织中抗炎细胞因子和促炎细胞因子之间平衡紊乱, 与以往研究中UC模型相比异常胆液质载体UC病证模型中白介素-1β的表达量更高.

布威阿依谢姆·依迪斯, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 希林古·吾守尔, 阿布来提·阿合买提, 黄静静, 麦热拍提·阿卜杜拉, 阿地拉·阿不都艾尼, 库热西·玉努斯. IL-1、IL-10 mRNA在异常胆液质载体溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中的表达. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 775-782 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/775.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.775

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病机制复杂的慢性非特异性炎症性疾病, 他病变多位于乙状结肠和直肠, 也可延伸至降结肠, 甚至整个结肠. UC是肠道菌群平衡在遗传易感性宿主中失调而产生异常免疫应答的结果[1-3]. 其发展的分子病因涉及免疫、遗微生物、环境等多种因素, 并免疫系统在UC的发生发展中起关键性的作用[4,5]. 其中细胞因子的作用尤为重要, 促炎和抗炎细胞因子在调节肠道免疫、炎症反应中起关键作用, 在UC的发病过程中

有重要的意义和作用[6,7]. 各种细胞因子表达水平的异常或两类因子之间的平衡失调, 均可导致UC的发生. 因此, 探讨细胞因子在UC发病过程中的表达调控机制对于从根本上防治UC具有十分重要的意义.

维吾尔医学体液论是维医认识人体正常生理功能和病理过程的主要理论依据, 体液论认为体液是人体摄入的营养物质通过肝脏和各种腺体的加工而形成的复杂液体. 维医将人体中的体液分为黑胆质、血液质、黏液质、胆液质4种体液组成. 各体液质在各自的数量和质量上保持着相对稳定平衡的状态并为体内各细胞、组织、器官及系统发挥正常生理功能提供稳定的内环境, 最终维持生命的正常延续[8], 所以他是维持机体健康状态的基础. 体液的异常变化是疾病发生的土壤、是疾病产生的根本所在, 不良饮食、不良环境、感染、精神状态异常(焦虑、忧郁、愤怒、恐惧感等)等内外因素的长期作用会影响体液质的生成及其调节过程, 可使体液发生结构上的失衡、数量或质量的异常变化, 产生相应的异常体液质(异常血液质、异常黏液质、异常胆液质和异常黑胆质). 在肝脏形成的胆液质一部分浓缩于胆囊, 而绝大部分通过肝静脉运输到下腔静脉, 他不仅参与营养物质的提供、消化和吸收(促进脂类物质的分解), 而且具有防毒、解毒的作用, 并帮助加快其他体液质的运输, 参与免疫调节[8-10]. 异常胆液质强烈刺激胃和胰腺, 使胃肠黏膜发生炎症, 若进一步发展会造成胃、肠溃疡等疾病, 因此异常胆液质旺盛可诱发UC[11]. 文献报道[12]129例UC患者中异常黑胆质型患者占20.93%, 异常血液质型患者占16.28%, 异常黏液质型患者占18.60%, 异常胆液质型患者占44.19%, 异常胆液质型UC患者最多, 说明异常胆液质体液是UC发生的易感因素, 但其具体机制尚不清楚.

因此本研究在维吾尔医学理论的指导下建立异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证大鼠模型, 检测大鼠结肠组织中炎症相关因子IL-1α、IL-1β、IL-10的mRNA表达水平的变化, 并探讨其在异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展过程中的作用, 进一步为方药干预UC奠定基础.

1 材料和方法

1.1 材料 健康的SPF级♂、体质量200 g±30 g之间的Wistar大鼠20只(由新疆医科大学实验动物中心提供). 黑胡椒、干姜、西红花(由新疆维吾尔自治区维吾尔医院提供). TNBS(Sigma, 美国, 批号: #SLB 6263V), RNA提取试剂TRIzol购自Invitrogen公司, 逆转录试剂盒购自美国Thermo, 2×SYBR-Green Mix购自德国QIAGEN, 2×Taq PCR MasterMix购自北京TIANGEN, 核酸染料GoldenView, 琼脂糖(BIOWEST, 西班牙), 水合氯醛、生理盐水, 无水乙醇、液体石蜡、乙醚, 甲醛, 异丙醇、氯仿, 引物借助Primer 5.0软件设计, 由华大基因科技服务总部合成. 仪器设备: FLI-2999HT型人工气候箱; 梯度PCR仪(BIO-RAD inCycler™ Thermal Cycler, 美国); 实时荧光定量PCR仪(ABI 7500 Real-Time PCR, 美国); 低温高速离心机(Eppendorf centrifuge 5417R, 德国); 凝胶成像仪(BIO-RAD, 美国); 超微量分光光度计(Thermo Scientific NanoDrop 2000c, 美国); -80 ℃超低温冰箱(Thermo Forma 900 series, 美国).

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 将动物适应性喂养1 wk以后, 完全随机法随机分为正常组(10只)、异常胆液质载体UC病证组(10只).

1.2.2 异常胆液质载体UC病证模型组: (1)异常胆液质证的建立. 异常胆液质载体UC病证组(模型组)按照黄静静等[13]的研究方法, 建立并鉴定异常胆液质载体动物模型. 正常组(对照组)大鼠室内温度不受任何刺激也不做任何处理; (2)异常胆液质载体UC病证模型组的构建. 异常胆液质证建立成功后, 在此基础上, 建立UC模型. 造模前1 d禁食; 大鼠以10%水合氯醛0.3 mL/100 g的剂量腹腔注射麻醉后, 在液体石蜡的润滑下, 用输液导管(直径3 mm, 长度约8 cm)经肛门轻缓插入大鼠结肠内约8 cm处, 注入70 mg/kg 2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitrobenzene-sulfonic acid, TNBS)加入等体积50%乙醇的灌肠液, 将大鼠头倒放置1 min, 然后保持平躺自然清醒. 观察24 h之后处理动物并收集标本.

1.2.3 标本的收集: 用乙醚麻醉, 从腹主动脉取血; 取距肛门5-8 cm的结肠组织, 沿肠系膜缘剪开, 用生理盐水冲洗干净后并将结肠展开, 黏膜表面朝上, 进行肉眼观察结肠黏膜损伤, 按评分标准评分(表1); 剪取病灶部位取材, 一部分约0.5 cm×0.5 cm立即置于40 g/L甲醛溶液

相关报道

(1)维医认为溃疡性结肠炎是由于人体气质及体液平衡失调、各个支配器官功能失调、环境、饮食、遗传因素等多种内外因素相互共同作用引起的全身性疾病; (2)体液的异常变化是疾病发生的土壤、是疾病产生的根本所在. 维医疾病治疗原则是根据引起疾病的异常体液的性质, 调节体液质的数量、质量及他们之间的关系, 首先使异常体液排出体外, 使气质复原、体液平衡, 达到治疗目的; (3)异常胆液质证人群白细胞计数(主要是淋巴细胞)和血红蛋白数量都减少, 导致体内抗炎、抗病毒作用、免疫功能、能量生成等均会受到影响, 因此比较好发现消化系统疾病; (4)细胞因子与抗炎细胞因子之间的平衡失调被视为UC的一个重要发病机制.

创新盘点

本研究表明在异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中存在抗炎细胞因子和促炎细胞因子之间平衡紊乱. 抗炎因子和促炎因子的平衡失调是UC发生发展的诱发因素. 本研究发现异常胆液质载体溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中白介素(interleukin, IL)-1α、IL-1β、IL-10的mRNA表达水平均上调, 其中IL-1β的表达水平比以往研究中UC模型IL-1β的表达水平高.

表 1 结肠黏膜肉眼与镜下判定评分标准

分值	肉眼观察结肠黏膜损伤程度	镜下组织病理学观察		
		上皮细胞	炎细胞	黏膜
0	肠壁无损伤	形态正常	没有炎细胞浸润	–
1	肠壁轻度充血、水肿, 表面光滑, 无糜烂或溃疡	有杯状细胞丢失	炎细胞浸润至黏膜基底层	黏膜正常或基本正常, 形成肉芽组织伴纤维化
2	肠壁充血水肿, 黏膜粗糙呈颗粒感, 有糜烂或肠黏连	杯状细胞大面积丢失	炎细胞浸润至黏膜肌层, 有大量慢性炎性细胞浸润	上皮覆盖不全
3	肠壁黏膜充血水肿, 表面有坏死及溃疡形成, 大纵径<1 cm, 肠壁增厚或表面有坏死及炎症	杯、柱状细胞丢失	浸润深入到黏膜下层, 有大量中性粒细胞浸润	有溃疡形成, 伴随黏膜增厚和明显水肿
4	肠壁高度充血水肿, 黏膜坏死及溃疡形成, 溃疡最大纵径≥1 cm, 或全壁结肠坏死、中毒性巨结肠导致死亡; 病变范围每增加1 cm, 计分加1	杯、柱状细胞大面积丢失	浸润到达黏膜下层	–

每只大鼠镜下观察总评分为上皮细胞评分+炎细胞浸润+黏膜评分.

表 2 qRT-PCR引物列表 (mRNA)

基因	引物序列	扩增产物长度(bp)	退火温度(℃)
IL-1α	上游: ACATGTATGCCTACTCATCGGG	127	57
	下游: TCCGGAATCTCCTTCAGCCAAC		
IL-1β	上游: AGGAGAGACAAGCAACGACAA	122	57
	下游: GTTTGGGATCCACACTCTCCA		
IL-10	上游: GCTCAGCACTGCTATGTTGC	183	67
	下游: TGTTGTCCAGCTGGTCCTTC		
β-actin	上游: AGCCATGTACGTAGCCATCC	115	57
	下游: ACCCTCATAGATGGGCACAG		

固定, 石蜡包埋切片, HE染色, 进行病理组织学观察, 按文献[14]所述评分标准进行评分(表1)以盲法阅组织切片; 结肠组织装在冻存管后均置于-80 ℃冰箱保存, 备用.

1.2.4 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应: (1)结肠组织总RNA的提取. 采用经典的TRIzol法提取大鼠结肠组织总RNA. 按TRIzol试剂说明书进行. 所有试剂及耗材均要求无DNA和RNA酶; (2)总RNA的鉴定. 在含核酸染料的1%琼脂糖凝胶进行RNA电泳. 电泳条件: 80 V进样5 min, 50 V电泳40 min. 在紫外灯下观察结果, 并通过凝胶成像仪获取图像. 检测浓度及纯度: 应用NanoDrop超微量分光光度计测定RNA样品浓度以及260 nm/280 nm比值(比值应>1.8), 即纯度; (3)引物序列的设计与合成. 在Genbank中寻找β-actin、IL-1α、IL-1β、IL-10的mRNA序列, 采用Primer5.0软件设计引物, 由华大基因技术服务总部合成引物. 引物序列如表2; (4)实时荧光定量RT-PCR检测. 取1 μg总RNA以Thermo反转录试剂盒进行DNA消化并RNA反转录为cDNA. 然后在梯度PCR仪上进行对cDNA的质检、对引物退火温度以及引物量的摸索, 最后以合成的cDNA为模板, 以β-actin为内参照在ABI 7500 Real-time PCR仪上进行PCR扩增, qPCR反应体系为: 2×SYBR-Green Reaction Mix 10 μL, 上下引物各0.5 μL(IL-10上下引物各0.3 μL), cDNA模板1 μL, 加ddH_2O补足体系至20 μL, 反应程序: 预变性95 ℃10 min, 95 ℃15 s+退火温度1 min, 循环40次. 记录各样本对应的Ct值.

统计学处理 数据应用SPSS17.0统计软件处理. 通过$2^{-\Delta\Delta Ct}$法[15], 获取mRNA的相对表达量. 采用χ^2检验和t检验, 数据以mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

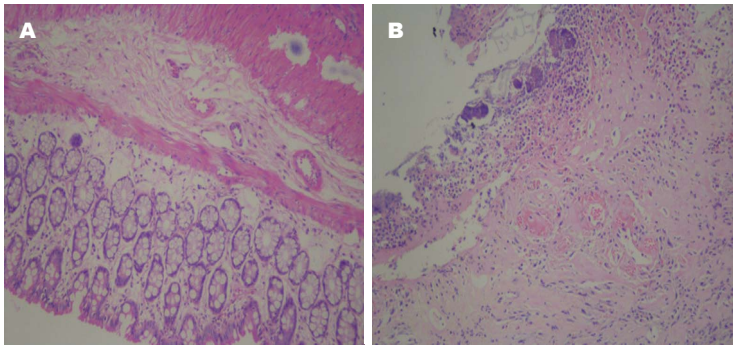


图 1　正常组和异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织HE染色. A: 正常组; B: 异常胆液质载体UC病证模型组. UC: 溃疡性结肠炎.

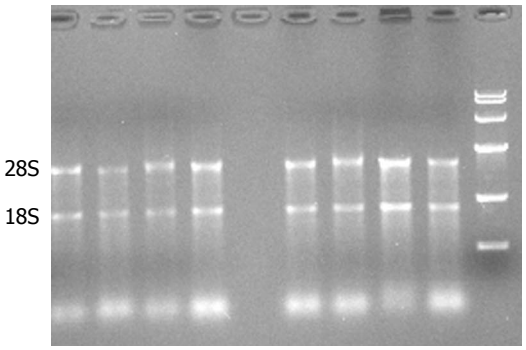


图 2　组织RNA电泳结果图谱.

2 结果

2.1 大鼠一般状态变化 异常胆液质证建立后, 与正常组相比, 一般状态发生了明显的变化, 比如舌苔干、黄, 毛发没有光泽, 易怒, 对刺激较敏感, 尿色深黄, 大便颗粒状、略硬等. 异常胆液质载体UC病证成功建立后, 与正常组相比, 异常胆液质载体UC病证组大鼠的活动明显减少, 体质量减轻, 精神萎靡, 喜欢蜷缩, 毛色暗淡无光泽, 可出现稀便、黏液便、脓液便以及血便.

2.2 结肠黏膜的损伤情况 与正常组相比模型组大鼠结肠黏膜明显有充血水肿, 肠黏连、溃疡形成, 严重者溃疡最长径介于1-2 cm之间, 黏膜坏死以及肠壁增厚. 病理切片结果显示: 黏膜上皮细胞坏死脱落, 腺体脱落, 纤维素渗出, 隐窝细胞大面积丢失, 炎细胞浸润达到黏膜下层, 中性粒细胞浸润, 脱落处部分区域淋巴滤泡增生, 溃疡形成, 重者溃疡深达黏膜下层及肌层, 伴有个别黏膜腺体核大、深染、增生(图1); 如表3所示, 正常组与模型组病理学评分分级有统计学差异(P<0.05).

2.3 qRT-PCR结果 (1)RNA质检. 电泳图谱(图2)所示, 18S、28S条带清楚, 说明总RNA没有降解. 260/280(及纯度)>1.90. 提取RNA可以做为逆转录的模板进行以下的实验; (2)候选基因mRNA表达水平检测结果. 如表4所示, 异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中IL-1α、IL-1β、IL-10的mRNA表达水平均上调, 并与正常组之间差异均有统计学意义(P<0.05), 但IL-10的mRNA表达量比IL-1α、IL-1β mRNA的表达量少.

3 讨论

维医认为溃疡性结肠炎是由于人体气质及体液平衡失调, 各个支配器官功能失调, 环境、饮食、遗传因素等多种内外因素相互共同作用引起的全身性疾病[16]. 目前, 对于UC的发病机制尚缺乏一个完整的阐述. 但已确定UC的发病机制涉及环境, 肠道菌群, 免疫系统和遗传4个基本要素[17-19]. 其中免疫系统方面的研究, 特别是自身免疫学说更为广泛地受到关注, 尤其是UC作为一种全身性疾病, 有许多细胞因子参与结肠黏膜的炎症免疫反应, 而且与UC的发病及严重程度密切相关[20].

异常胆液质证人群白细胞计数(主要是淋巴细胞)和血红蛋白数量都减少, 导致体内抗炎、抗病毒作用、免疫功能、能量生成等均会受到影响, 因此比较好发消化系统疾病[21,22]. 本课题组前期研究结果表明, 异常胆液质载体证候模型组大鼠结肠组织黏膜及黏膜下层存在炎细胞浸润、淋巴细胞浸润形成滤泡, 存在细胞膜模糊不清、细胞间隙增宽、柱状细胞和杯状细胞出现异常、线粒体空泡变等超微结构的变化. 说明干热环境、慢性电刺激等复合因素可能诱发异常胆液质证大鼠结肠组织的炎症反应[13]. 因此进一步研究异常胆液质载

■应用要点
本文不仅在研究异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展过程中具有重要意义, 还有进一步为方药干预UC奠定基础. 此外在研究UC发病机制及发展中有重要意义.

名词解释

胆液质: 所摄取的干热性食物被消化后通过肝脏和各种腺体的加工生成一种颜色略黄、味极苦的体液, 属性干热. 其一部分浓缩于胆囊, 而绝大部分通过肝静脉运输到下腔静脉, 他不仅参与营养物质的提供、消化和吸收(促进脂类物质的分解), 而且具有防毒、解毒的作用, 并帮助加快其他体液质的运输, 参与免疫调节;

异常胆液质: 正常胆液质由于各种内外因素作用下质量和数量上发生变化, 从而变成为相应疾病的发生创造内环境的异常体液;

异常胆液质载体UC: 又称异常胆液质型UC, 异常胆液质的基础上形成的溃疡性结肠炎.

表 3　正常组和异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠肉眼评分等级

分组	评分等级					统计值	
	0级	1级	2级	3级	4级	χ^2值	*P*值
正常组	6	0	0	0	0	12.00	0.002[a]
异常胆液质载体UC病证组	0	0	0	5	1		

[a]*P*<0.05 *vs* 正常组. UC: 溃疡性结肠炎.

表 4　正常组与异常胆液质载体UC病证模型组结肠组织3个基因的mRNA表达差异

分组	IL-1α	IL-1β	IL-10
正常组	0.83 ± 0.19	1.05 ± 0.09	1.16 ± 0.25
异常胆液质载体UC病证模型组	114.45 ± 50.59[a]	306.06 ± 72.25[a]	11.97 ± 6.10[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 正常组. UC: 溃疡性结肠炎; IL: 白介素.

体溃疡性结肠炎中细胞因子的表达, 对探讨异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展具有重要意义.

细胞因子包括促炎因子和抗炎因子, 二者在UC的发病过程中有重要的意义和作用. 促炎因子与抗炎因子之间的平衡失调被视为UC的一个重要发病机制[7].

IL-1细胞因子是与免疫调节、炎症和组织损伤密切相关的重要介质. IL-1家族成员众多, 主要包括IL-1α、IL-1β和IL-1受体拮抗剂(IL-lRa). IL-1α、IL-1β结合相同的受体, 并发挥相同的生物活性, 但其产生和分泌的方式有区别. IL-1在炎症或应激条件下主要由髓系细胞产生、分泌, 其中最主要是单核细胞和巨噬细胞[23]. 本实验结果显示, 异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中IL-1α、IL-1β的mRNA表达水平均上调, 此外, L-1β的mRNA表达水平高于IL-1α. IL-1反作用于巨噬细胞和T淋巴细胞, 促进IL-2、IFN-γ、IL-8等更多炎性细胞因子的释放; 还具有吸收中性粒细胞等炎性细胞进入肠道黏膜, 促使其产生炎症趋化作用[6]. IL-1在免疫调节和炎症过程中通过诱导许多效应蛋白的表达而起重要作用, 例如细胞因子/趋化因子、环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)、一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)[24]. 通过在内皮细胞、基质细胞和白细胞上增加整合素的表达从而促进炎症细胞浸润, 诱发组织发生炎症反应[23]. IL-1β可激活T淋巴细胞和B淋巴细胞, 增强NK细胞活性, 从而上调免疫功能. 更重要的是, IL-1β促使中性粒细胞和巨噬细胞活化, 促进炎性细胞释放前列腺素、血栓素、血小板活化因子等, 从而增加上皮细胞和内皮细胞的通透性[25].

IL-10是重要的多效性免疫调节细胞因子, 由巨噬细胞、T辅助1(Th1)、Th2淋巴细胞、树突细胞、细胞毒性T细胞、单核细胞和肥大细胞分泌. IL-10的免疫调节活性基于其抑制细胞因子合成和抗原递呈的能力[26]. IL-10的主要生物学功能是抑制IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6 、IL-8、TNF-α、IFN-γ、单核细胞炎症蛋白-1α(macrophage inflammatory protein-1 alpha, MIP-1α)、嗜酸粒细胞趋化因子以及iNOS、COX-2等的分泌和调节几种免疫细胞的分化与增殖, 减少组织相容性复合物(major histocompatibilty complex, MHC)增加IL-1受体拮抗剂、可溶性TNF-α受体和MMP的组织抑制剂等几种抗炎蛋白的表达, 从而限制和终止炎症反应[27-30].

研究[31]发现, UC模型组大鼠结肠组织中IL-1β mRNA第1天和第3天的表达量分别为正常组的87倍和159倍; IL-10 mRNA第1天和第3天的表达量分别为正常组的36倍和70倍, 且第3天他们的表达量达到高峰. 本研究发现, 与正常组相比, 模型组结肠组织中IL-1α、IL-1β、IL-10 mRNA表达水平均上调, 差异有统计学意义, 尤其是IL-1α、IL-1β的mRNA表达上调水平分别为正常组的137倍、291倍, 也明显高

于IL-10, IL-10的上调水平为正常组的10倍. 说明, 促炎和抗炎细胞因子之间平衡失调, 且促炎因子的作用占优势, 因此IL-1α、IL-1β表达上调有利于炎性始动因子的作用, 同时可使黏膜充血、水肿、屏障功能减弱, 引起肠道细菌移位, 从而加重肠黏膜炎症[25].

本研究表明, 异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中存在抗炎细胞因子和促炎细胞因子之间平衡紊乱. 抗炎因子和促炎因子的平衡失调是UC发生发展的诱发因素. 提示抗炎因子和促炎因子的平衡关系为UC的方药干预治疗和研究提供靶点.

4 参考文献

1 Chretien PB, Lipson SD, Makuch R, Kenady DE, Cohen MH, Minna JD. Thymosin in cancer patients: in vitro effects and correlations with clinical response to thymosin immunotherapy. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1787-1790 [PMID: 215307 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055]

2 Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4807-4812 [PMID: 16937461]

3 Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]

4 Yang H, Rotter JI, Toyoda H, Landers C, Tyran D, McElree CK, Targan SR. Ulcerative colitis: a genetically heterogeneous disorder defined by genetic (HLA class II) and subclinical (antineutrophil cytoplasmic antibodies) markers. *J Clin Invest* 1993; 92: 1080-1084 [PMID: 8349790 DOI: 10.1172/JCI116613]

5 Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, Ruiz-Morales JA, Higuera L, Cutiño T, Rodríguez-Pérez JM, Villarreal-Garza C, Granados J. Clinical and genetic heterogeneity in Mexican patients with ulcerative colitis. *Hum Immunol* 2003; 64: 119-123 [PMID: 12507822 DOI: 10.1016/S0198-8859(02)00772-3]

6 口锁堂, 吴焕淦, 施达仁. 白介素与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2006; 14: 405-411

7 Anand AC, Adya CM. Cytokines and inflammatory bowel disease. *Trop Gastroenterol* 1999; 20: 97-106 [PMID: 10695414]

8 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都热依木·玉苏甫. 维吾尔基础理论学. 新疆人民卫生出版社, 2011: 125-135

9 哈木拉提·吾甫尔. 维医气质、体液论及其现代研究. 新疆科技出版社, 2003: 51-52

10 买买提明·沙比尔. 维吾尔医学诊断学. 新疆科技卫生出版社, 1993: 224-229

11 张景萍, 买提哈斯木·吾布力艾山, 黄静静, 钟莉, 卡思木江·阿西木江, 许晨波, 吴桂霞, 麦日排提·阿卜杜拉, 哈木拉提·吾甫尔, 库热西·玉努斯. 维吾尔医异常胆液质载体证候大鼠结肠代谢组学研究. 新疆医科大学学报 2016; 39: 1363-1367

12 阿衣努尔·买提斯迪克, 吾尔古丽·阿卜杜来海提, 哈木拉提·吾甫尔, 肉孜巴克·阿吉. 129例溃疡性结肠炎患者维医异常体液分型的量化诊断入选项专家咨询研究. 科技导报 2013; 31: 64-70

13 黄静静, 张景萍, 李小溪, 湛文博, 卡思木江·阿西木江, 哈木拉提·吾甫尔, 库热西·玉努斯. 维医异常胆液质载体症候大鼠模型的建立. 新疆医科大学学报 2016; 39: 1353-1358

14 Obermeier F, Dunger N, Strauch UG, Grunwald N, Herfarth H, Schölmerich J, Falk W. Contrasting activity of cytosin-guanosin dinucleotide oligonucleotides in mice with experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 217-224 [PMID: 14616780 DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02288.x]

15 Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2[-Delta Delta C(T)] Method. *Methods* 2001; 25: 402-408 [PMID: 11846609 DOI: 10.1006/meth.2001.1262]

16 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都热依木·卡地尔. 维吾尔医药及其他传统医学研究与应用. 新疆人民卫生出版社, 2003: 39-40

17 Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 390-407 [PMID: 16819502 DOI: 10.1038/ncpgasthep0528]

18 Fiocchi C. Future of IBD pathogenesis: how much work is left to do? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 Suppl 2: S145-S147 [PMID: 18816721 DOI: 10.1002/ibd.20659]

19 Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573-621 [PMID: 20192811 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225]

20 伟宁, 张熙纯, 刘丽. 活动期溃疡性结肠炎发病机制的免疫学探讨. 中国现代医学杂志 2003; 8: 74-79

21 阿衣古丽·玉努斯, 黄静静, 库热西·玉努斯. 维医异常胆液质证的相关指标特点研究. 新疆医科大学学报 2014; 39: 1121-1123

22 帕丽旦·麦麦提, 甫拉提·吐尔逊, 买买提卡斯木·吾布力艾山, 哈木拉提·吾甫尔, 努尔比亚·吾布力, 库热西·玉努斯. 维吾尔医学异常体液与血常规相关性研. 新疆医科大学学报 2014; 14: 3104-3106

23 Voronov E, Dotan S, Krelin Y, Song X, Elkabets M, Carmi Y, Rider P, Idan Cohen M, Kaplanov I, Apte RN. Unique Versus Redundant Functions of IL-1α and IL-1β in the Tumor Microenvironment. *Front Immunol* 2013; 4: 177 [PMID: 23847618 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00177]

24 Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: S1-S13 [PMID: 14989423]

25 Zhang JX, Dang SC, Qu JG, Wang XQ, Chen GZ. Changes of gastric and intestinal blood flow, serum phospholipase A2 and interleukin-1beta in rats with acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3578-3581 [PMID: 15962379 DOI: 10.3748/wjg.v11.i23.3578]

26 Hyun MH, Lee CH, Kang MH, Park BK, Lee YH. Interleukin-10 promoter gene polymorphisms and susceptibility to asthma: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e53758 [PMID: 23335974 DOI: 10.1371/journal.pone.0053758]

27 Rosenwasser LJ, Borish L. Genetics of atopy and asthma: the rationale behind promoter-based candidate gene studies (IL-4 and IL-10). *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S152-S155 [PMID: 9351597 DOI: 10.1164/ajrccm.156.4.12tac-14]

28 Peng H, Wang W, Zhou M, Li R, Pan HF, Ye DQ.

同行评价

本文进行了异常胆液质载体溃疡性结肠炎模型的构建并监测了其结肠组织中炎性因子和抗炎性因子的表达, 有一定的价值.

Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1255-1266 [PMID: 23708831 DOI: 10.1007/s10067-013-2294-3]
29 Borish L. IL-10: evolving concepts. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 293-297 [PMID: 9525442 DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70238-6]
30 Trifunović J, Miller L, Debeljak Ž, Horvat V. Pathologic patterns of interleukin 10 expression--a review. *Biochem Med* (Zagreb) 2015; 25: 36-48 [PMID: 25672465 DOI: 10.11613/BM.2015.004]
31 李进, 杨锐, 邓豫, 蔡少鑫, 曹小年, 李小兰, 陶德定, 胡俊波. IL-1β、IL-10在大鼠溃疡性结肠炎模型中的表达. 南昌大学学报(医学版) 2010; 12: 41-45

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 783-791

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.783

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

基础研究 BASIC RESEARCH

TGF-β_1中和抗体对TNBS慢性结肠炎动物模型纤维化的影响

戴 萌, 金 雷, 徐维田, 熊毅敏, 王一鸣, 郑国荣

戴萌, 徐维田, 熊毅敏, 王一鸣, 郑国荣, 中国人民解放军武汉总医院消化内科 湖北省武汉市 430000

金雷, 湖北省第三人民医院消化内科 湖北省武汉市 430000

戴萌, 主治医师, 主要从事炎症性肠病方向的研究.

作者贡献分布: 戴萌与金雷对此文所作贡献均等; 此课题由戴萌、金雷、徐维田、熊毅敏、王一鸣及郑国荣设计; 研究过程由戴萌与金雷操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由熊毅敏提供; 数据分析由戴萌与徐维田完成; 本论文写作由戴萌与金雷完成.

通讯作者: 金雷, 主治医师, 430000, 湖北省武汉市中山大道26号, 湖北省第三人民医院消化内科. 15634619@qq.com
电话: 027-83743302

收稿日期: 2016-12-15
修回日期: 2017-01-21
接受日期: 2017-02-17
在线出版日期: 2017-03-28

Effect of TGF-β_1 neutralizing antibody on intestinal fibrosis in a mouse model of chronic colitis induced with trinitrobenzene sulfonic acid

Meng Dai, Lei Jin, Wei-Tian Xu, Yi-Min Xiong, Yi-Ming Wang, Guo-Rong Zheng

Meng Dai, Wei-Tian Xu, Yi-Min Xiong, Yi-Ming Wang, Guo-Rong Zheng, Department of Gastroenterology, Wuhan General Hospital of Chinese PLA, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Lei Jin, Department of Gastroenterology, the Third General Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Lei Jin, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Third General Hospital of Hubei Province, 26 Zhongshan Avenue, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 15634619@qq.com

Received: 2016-12-15
Revised: 2017-01-21
Accepted: 2017-02-17
Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of transforming growth factor-β_1 (TGF-β_1) neutralizing antibody on intestinal fibrosis in a mouse model of chronic colitisinduced with trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS).

METHODS

Forty-eight Balb/c mice were randomly divided into a normal control group, a model control group, a treatment control group, and a TGF-β_1 antibody group. Chronic colitis and intestinal fibrosis were induced with TNBS/ethanol enema for 6 wk. Mice in the TGF-β_1 antibody group and treatment control group were administered with TGF-β_1 neutralizing antibody and physiological saline, respectively, at 24 h after the administration of TNBS/ethanol enema. The pathological changes in intestine tissue were detected by HE and VG collage staining. Expression of TGF-β_1 and collagen types Ⅰ, Ⅲ, and Ⅴ mRNAs in the colon was detected.

RESULTS

HE and VG collage staining showed that pathologic histology was improved in the TGF-β_1 antibody group. The expression of

背景资料

肠道纤维化性狭窄是克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者肠道慢性炎症发展的必然结果, 但目前临床上常用的治疗手段对已形成肠道纤维化均无明显的疗效. 虽然已有以促纤维化因子关键因子转化生长因子-β1 (transforming growth factor β_1, TGF-β_1)为靶点的TGF-β_1中和抗体的抗纤维化的治疗研究, 但其对肠道纤维化的影响尚未见报道.

同行评议者

冯百岁, 教授, 郑州大学第五附属医院消化内科; 靖大道, 教授, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 吴巧凤, 副研究员, 成都中医药大学针灸推拿学院

研发前沿
肠纤维化是多种炎性肠病比较棘手的并发症, TGF-β_1在此过程中起了关键作用. TGF-β_1中和抗体对于纤维化的治疗作用已有文献报道, 但对于肠道纤维化的作用尚未见报道研究, 另是否有致免疫性疾病甚至肿瘤的可能未见研究.

collagen types Ⅰ, Ⅲ, and Ⅴ and TGF-β_1 mRNAs decreased significantly in the TGF-β_1 antibody group compared with the model control group and the treatment control group ($P < 0.05$). The protein expression of TGF-β_1 also decreased significantly in the TGF-β_1 antibody group compared with the model control group and the treatment control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION
TGF-β_1 neutralizing antibody can effectively down-regulate the expression of TGF-β_1 and collagen in mice with chronic colitis, and intestinal fibrosis can be abrogated by targeting TGF-β_1.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: TGF-β_1 neutralizing antibody; Intestinal fibrosis; Collagen

Dai M, Jin L, Xu WT, Xiong YM, Wang YM, Zheng GR. Effect of TGF-β_1 neutralizing antibody on intestinal fibrosis in a mouse model of chronic colitis induced with trinitrobenzene sulfonic acid. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 783-791 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/783.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.783

摘要

目的
观察转化生长因子-β1(transforming growth factor β_1, TGF-β_1)中和抗体对2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)慢性结肠炎动物模型中小鼠肠道纤维化的影响.

方法
将48只Balb/c小鼠分为正常对照组、TNBS模型组、治疗对照组和TGF-β_1抗体组, TNBS 6 wk灌肠造模, TGF-β_1抗体组于每次TNBS灌肠后24 h给予TGF-β_1抗体灌肠治疗, 光镜下观察结肠组织学变化, RT-PCR检测各组小鼠肠道中Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ型胶原蛋白及TGF-β mRNA水平, 免疫组织化学、Western blot检测各组小鼠结肠中TGF-β_1水平并分析结果.

结果
(1)HE染色和VG胶原蛋白染色发现, TGF-β_1抗体组小鼠未见大量胶原蛋白聚集, 固有肌层明显增厚, 较TNBS模型组、治疗对照组改善; (2)TGF-β_1抗体组结肠Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ型胶原蛋白及TGF-β mRNA较TNBS模型组及治疗对照组均降低($P<0.05$); (3)免疫组织化学、Western blot发现TGF-β_1抗体组较TNBS模型组及治疗对照组结肠内TGF-β_1均降低($P<0.05$).

结论
TGF-β_1中和抗体拮抗TGF-β_1, 下调小鼠结肠组织中胶原蛋白的表达, 抑制TNBS慢性结肠炎动物模型纤维化.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: TGF-β_1中和抗体; 肠道纤维化; 胶原蛋白

核心提要: 通过反复的2,4,6-三硝基苯磺酸灌肠构建模拟克罗恩病(Crohn's disease, CD)慢性肠道纤维化的小鼠动物模型, 应用转化生长因子中和抗体灌肠进行干预性治疗, 发现该中和抗体对CD模型小鼠肠道纤维化形成的治疗效应.

戴萌, 金雷, 徐维田, 熊毅敏, 王一鸣, 郑国荣. TGF-β_1中和抗体对TNBS慢性结肠炎动物模型纤维化的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 783-791 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/783.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.783

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD), 以透壁性炎症为特征, 导致大量异常的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉淀, 从而引发肠道纤维化性狭窄, 并最终导致肠梗阻[1,2]. 有数据表明, 40%以上病例有程度不等的肠梗阻, 且反复发生, 多数患者在有生之年最终需要手术治疗[3-5]. 动物模型极大地促进了我们对慢性肠道炎症及纤维化性狭窄机制的了解, 2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)慢性结肠炎动物模型是目前较为成功的动物模型之一[6]. 转化生长因子-β1(transforming growth factor β_1, TGF-β_1)是组织器官纤维化中进程中的关键调节因子, 可直接作用成纤维细胞合成大量的ECM产生促纤维化作用, 可被作为纤维化治疗的靶点[7]. 我们的前期研究中通过重复的TNBS灌肠建立了TNBS慢性结肠炎动物模型, 可致小鼠结肠肠壁产生纤维化, 以肠道慢性炎症、肠道大量

表 1　各指标RT-PCR引物序列、产物、退火温度及循环次数

指标	引物	产物大小(bp)	退火温度(℃)	循环次数
β-actin	上游引物: 5'-ATGGAATCCTGTGGCATCCATGAAAC-3'	348	55	30
	下游引物: 5'-ATAAAACGCAGCTCAGTAACAGTCCG-3'			
Col-Ⅰα2	上游引物: 5'-GGGAGCACCAAGAAGACC-3'	174	45	35
	下游引物: 5'-GCTGGAAAGGAAGGGATT-3'			
Col-Ⅲα1	上游引物: 5'-ACCCATTCCTCCCACTCC-3'	241	48	30
	下游引物: 5'-CCCACAGCCTTCTACACCT-3'			
Col-Ⅴα2	上游引物: 5'-CTACATTTCCATTTCGCTTA-3'	494	42	30
	下游引物: 5'-CCGCACTTGTGATGATTT-3'			
TGF-β	上游引物: 5' CCATGACATGAACCGACCCT-3'	296	58	30
	下游引物: 5'-CCGGGTTGTGTTGGTTGTAG-3'			

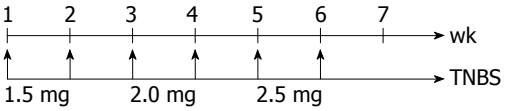


图 1　6 wk TNBS灌肠剂的给予剂量及时间. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸.

ECM聚集沉淀为特征, 模拟CD中的疾病特点, 以此为桥梁, 在本研究中采用中和抗体阻断细胞因子拮抗TGF-β_1, 研究TGF-β_1中和抗体对肠道纤维化的影响.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物与分组: Balb/c小鼠48只, 体质量20-23 g左右, 由武汉大学动物实验中心提供, 许可证号: SCXK(鄂)2008-0004. 实验方案报医院实验动物伦理委员会批准. Balb/c小鼠称质量、编号后, 随机分为正常对照组、TNBS模型组、治疗对照组和TGF-β_1抗体组, 常规饲料及自由饮水, 饲养室温度为23 ℃±1.0 ℃, 湿度30%-60%, 中国解放军武汉总医院医学实验中心饲养.

1.1.2 主要试剂和药物: TNBS(购自Sigma公司)5%(W/V)水溶液, 与无水乙醇按比例配成TNBS灌肠剂. TGF-β_1多克隆抗体、免疫组织化学试剂盒由Santa Cruz工程有限公司提供. 抗兔IgG多克隆抗体购自SIGMA公司.

1.2 方法

1.2.1 结肠炎模型的建立: 造模前小鼠在动物房饲养1 wk, 按照参考文献[6]方法(图1)采用6 wk TNBS灌肠剂诱导Balb/c小鼠慢性结肠炎模型, TNBS在灌肠剂中的剂量逐渐增加. Balb/c小鼠禁食、不禁饮24 h后, 乙醚麻醉小鼠, 将石蜡油润滑3.5F导管从肛门插入肠道深约5 cm, 正常对照组灌注生理盐水100 μL, TNBS模型组、治疗对照组和TGF-β_1中和抗体组每只小鼠灌注TNBS/乙醇溶液100 μL, 之后将小鼠倒置60 s. TNBS灌肠后24 h后, TGF-β_1抗体组每只小鼠各自肛门灌浓度为2.0 μg/mL的TGF-β_1中和抗体100 μL, 治疗对照组则灌注生理盐水100 μL. 整个实验过程每天记录小鼠的体质量、大便性状等, 于最后一次TNBS灌肠后第7天处死所有存活小鼠, 大体观察小鼠结肠形态并收集小鼠结肠. 各组随机取9只进行结果分析.

1.2.2 光镜观察小鼠结肠炎症及纤维化: 在距肛门5 cm处取结肠组织, 制备石蜡切片, 行HE染色及VG染色, 以双盲法观察, 光镜观察肠黏膜损伤及纤维化情况, 于光学显微镜下观察全部切片病理组织学改变, 根据根据Powell等[8]制定的半定量标准判断胶原纤维增生程度.

1.2.3 RT-PCR检测结肠组织中Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ型胶原蛋白及TGF-β_1 mRNA: 按照TRIzol试剂盒说明书提取结肠组织总RNA, 再按RT-PCR试剂盒说明书逆转录得cDNA. 合成的引物序列, 扩增条件及产物如表1, 以β-actin为内参照, PCR反应产物置3%琼脂糖凝胶电泳检测.

1.2.4 免疫组织化学检测肠道组织中TGF-β_1蛋白表达: 免疫组织化学检查, 取出距肛门5 cm小鼠肠黏膜组织2块常规固定、切片, 染色程序严格按试剂说明书操作, 显微镜观察. 每次染色时用试剂公司提供的TGF-β_1阳性片作阳性对照, PBS代替第一抗体作为阴性对照. 随机选择5个视野, 取每视野内的平均阳性细胞数

相关报道
有文献报道发现局部注射TGF-β_1抗体可抑制移植入裸鼠的增生性疤痕, 这种局部注射治疗有助于减少全身不良反应.

创新盘点
本文观察TGF-β_1中和抗体灌肠对CD模型小鼠肠道纤维化形成的治疗作用, 目前国内外未见文献报道.

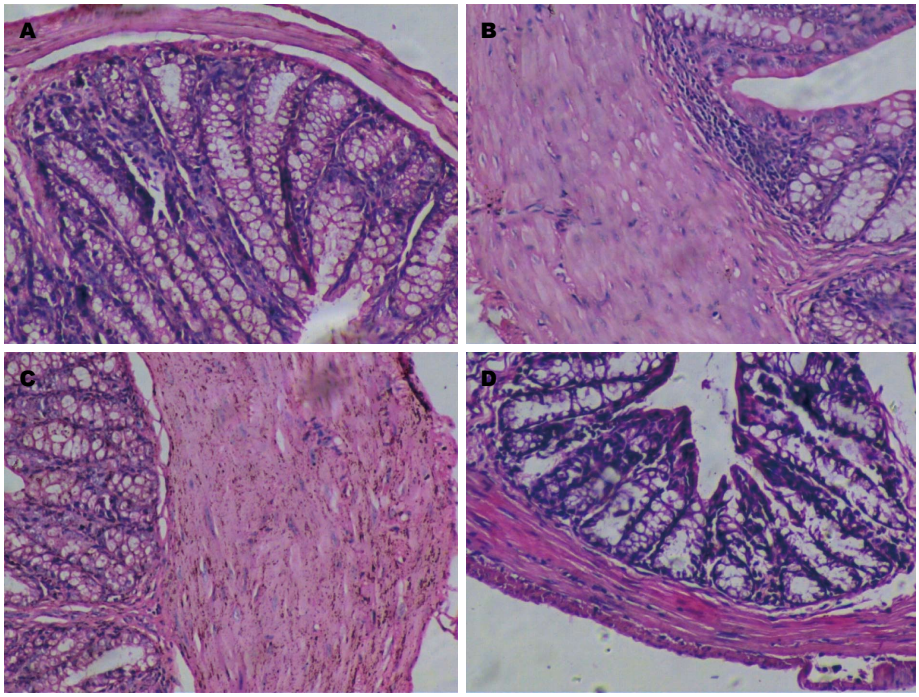


图 2 HE染色观察各组小鼠结肠病理特征. A: 正常对照组小鼠结肠表现为正常肠壁; B, C: HE染色的TNBS模型组、治疗对照组小鼠结肠, 可观察上皮细胞破碎, 结肠固有层炎症细胞浸润, 主要位于黏膜及黏膜下层, 以慢性炎性细胞淋巴细胞、单核细胞浸润为主, 黏膜下及固有肌层小血管增生, 固有肌层明显增厚, 致肠腔相对狭窄; D: TGF-β_1抗体组小鼠肠道炎症已明显改善, 未见固有肌层增厚. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF-β_1: 转化生长因子-β1.

作为计数标准, 以mean±SD表示.

1.2.5 Western blot检测肠道组织中TGF-β_1蛋白表达: 取结肠组织0.1 g, 按照1∶10 (m/V)加入300 μL组织裂解液和3 μL蛋白酶抑制剂, 4 ℃冰浴超声匀浆, 15000 r/min离心10 min, 取上清用BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白质浓度. 取相同质量的蛋白经DS-PAGE凝胶电泳, 转膜, 转移后的硝酸纤维素膜分别加入分别加入兔抗小鼠TGF-β_1多克隆抗体(1∶500)、HRP标记的抗兔IgG(1∶1000), 洗膜后显色、曝光, 通过Image tool图像分析软件读取X光片上目的条带的激光光密度扫描值, 结果用与β-actin的比值作为内参照.

统计学处理 用SPSS11统计软件处理, 检测的计量数据采用mean±SD表示, 计量资料的分析方法为方差分析, 对方差分析有意义者再采用LSD法进行两两比较; 计数资料采用相对数进行描述, 对其分析方法为χ^2检验或精确概率计算; 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 从第1次TNBS灌肠开始, TNBS模型组、治疗对照组Balb/c小鼠在灌肠后第1天起出现不同程度的稀便、少动、毛发无光泽、身体蜷缩、食量减少、体质量下降, 于第2、3天最为明显; 上述症状于第3周达到顶峰, 但在随后的4-6 wk存活的小鼠症状逐渐改善、恢复体质量, 且再无小鼠死亡. TGF-β_1抗体组小鼠在灌肠后第1天出现与上述对照组小鼠相似的情况, 在TGF-β_1中和抗体灌肠后则发生变化, 并在此后的每周出现血便、稀便等情况的小鼠减少, 活动性较TNBS模型组、治疗对照组好, 疾病活动指数评分较TNBS模型组、治疗对照组低(P<0.05). 各组小鼠DAI评分如下, 正常对照组为1.38±0.98; TNBS模型组为4.03±1.36; 治疗对照组为3.25±1.58; TGF-β_1抗体组为1.01±0.06. 正常对照组小鼠则反应灵活、食量正常、体质量增加. TNBS灌肠后1-3 wk内, 治疗对照组、TNBS模型组3只Balb/c小鼠死亡, TGF-β_1抗体组1只小鼠死亡, 此后再无小鼠死亡.

2.2 小鼠结肠大体病理及组织学改变 TNBS模型组、治疗对照组小鼠远端5-6 cm左右结肠扭曲变形, 肠壁僵直, 增厚, HE染色及VG染色观察各组小鼠的结肠病理特征(图2, 3), 发现TNBS模型组、治疗对照组小鼠结肠可观察

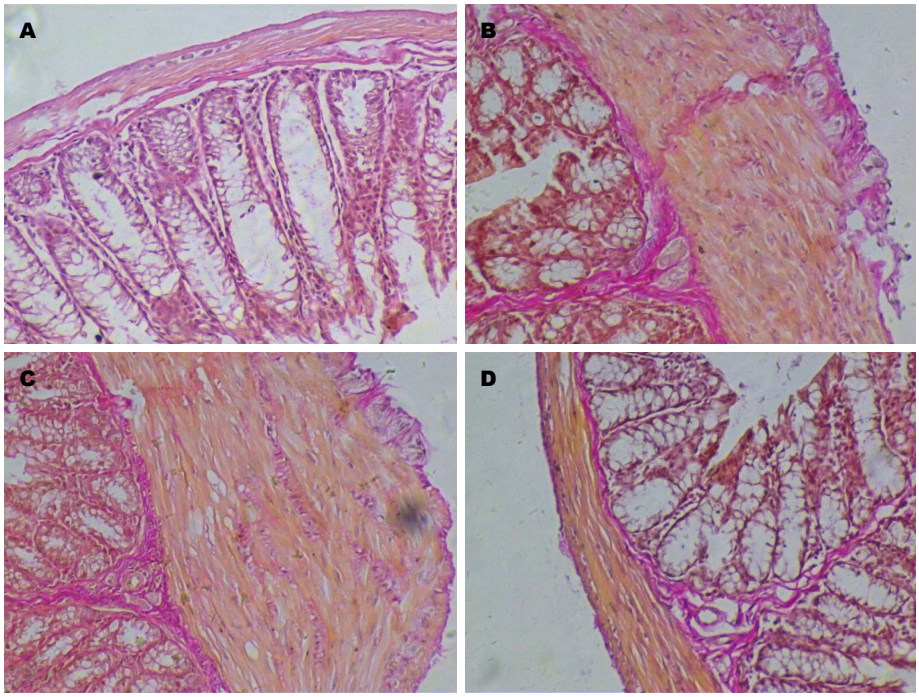


图 3　VG染色观察各组小鼠结肠. A: 正常对照组小鼠结肠表现为正常肠壁; B, C: VG染色的TNBS模型组、治疗对照组小鼠结肠, 可观察结肠黏膜下和浆膜层的区域显现出大量红色的胶原蛋白沉淀, 固有肌层明显增厚, 偶可见纤维分隔, 致肠腔相对狭窄; D: TGF-β_1抗体组小鼠肠道红色的胶原蛋白明显减少, 未见固有肌层增厚. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF-β_1: 转化生长因子-β1.

表 2　各组小鼠肠道纤维化评分 (*n*)

分组	–	+	++	+++
正常对照组	8	1	0	0
TNBS模型组[a]	0	1	2	6
治疗对照组[a]	1	0	3	5
TGF-β_1抗体组[ce]	6	2	1	0

[a]*P*<0.05 *vs* 正常对照组; [c]*P*<0.05 *vs* TNBS模型组; [e]*P*<0.05 *vs* 治疗对照组. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF-β_1: 转化生长因子-β1.

上皮细胞破碎, 杯状细胞减少, 主要位于黏膜及黏膜下层, 结肠固有层炎症细胞浸润, 以慢性炎性细胞淋巴细胞、单核细胞浸润为主, 淋巴滤泡增大、增多等慢性结肠炎的组织学改变, 黏膜下及固有肌层小血管增生, 结肠黏膜下和浆膜层的区域显现出大量胶原蛋白沉淀, 固有肌层明显增厚, 偶可见纤维分隔, 致肠腔狭窄, 病变以远端结肠为主. 而TGF-β_1抗体组小鼠肠道炎症已明显改善, 未见肠腔狭窄, 正常对照组小鼠则表现为正常肠壁. TGF-β_1抗体组纤维化评分较TNBS模型组、治疗对照组低(P<0.05), 与正常对照组对比无统计学差异P>0.05(表2).

2.3 结肠组织中I, III, V型胶原蛋白及TGF-β_1的表达　PT-PCR检测发现TGF-β_1抗体组、正常对照组小鼠结肠组织Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ型胶原蛋白及TGF-β mRNA表达均低于TNBS模型组、治疗对照组(P<0.05), 而TGF-β_1抗体组与正常对照组之间无统计学差异(P>0.05, 表3, 图4). 在蛋白水平, 免疫组织化学、Western blot发现TGF-β_1抗体组、正常对照组小鼠结肠组织TGF-β_1表达均低于TNBS模型组、治疗对照组(P<0.05), 而TGF-β_1抗体组与NC组之间无统计学差异(P>0.05, 表4, 图5, 6). 从而说明TGF-β_1中和抗体灌肠治疗后可降低TGF-β_1表达, 并抑制Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ型胶原蛋白的mRNA产生.

应用要点
此次实验证实TGF-β_1中和抗体对于2,4,6-三硝基苯磺酸慢性结肠炎模型小鼠肠道纤维化的治疗作用, 此实验结果有可能为CD患者肠道纤维化的防治提供新的治疗方法.

名词解释

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)为肽链内切酶, 可降解许多重要的细胞外基质蛋白, 如胶原蛋白、层黏连蛋白、纤维连接蛋白等, 其在细胞外基质的代谢调节中起着非常重要的作用, 受许多参与肠壁纤维化的细胞因子和生长因子的同步调控. 相反, 组织金属蛋白酶抑制物可抑制MMPs的活性.

表 3 PT-PCR检测各组小鼠结肠组织TGF-β、Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ型胶原蛋白mRNA水平 (mean ± SD)

指标	正常对照组	TNBS模型组	治疗对照组	TGF-β_1抗体组
TGF-β mRNA	0.27 ± 0.07	1.01 ± 0.06[a]	0.99 ± 0.077[a]	0.36 ± 0.06[ce]
Col-Ⅰα2 mRNA	0.32 ± 0.05	1.18 ± 0.08[a]	1.17 ± 0.11[a]	0.49 ± 0.08[ce]
Col-Ⅲα1 mRNA	0.26 ± 0.06	1.19 ± 0.13[a]	1.17 ± 0.15[a]	0.38 ± 0.07[ce]
Col-Ⅴα2 mRNA	0.28 ± 0.06	1.20 ± 0.10[a]	1.22 ± 0.11[a]	0.37 ± 0.07[ce]

[a]P<0.05 *vs* 正常对照组; [c]P<0.05 *vs* TNBS模型组; [e]P<0.05 *vs* 治疗对照组. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF-β_1: 转化生长因子-β1.

表 4 免疫组织化学、Western blot检测各组小鼠结肠组织TGF-β_1蛋白水平 (mean ± SD)

TGF-β_1蛋白水平	正常对照组	TNBS模型组	治疗对照组	TGF-β_1抗体组
Western blot	0.352 ± 0.03	2.34 ± 0.09[a]	2.33 ± 0.08[a]	1.04 ± 0.07[ce]
免疫组织化学	2.11 ± 1.05	8.33 ± 1.80[a]	8.33 ± 1.22[a]	3.56 ± 0.73[ce]

[a]P<0.05 *vs* 正常对照组; [c]P<0.05 *vs* TNBS模型组; [e]P<0.05 *vs* 治疗对照组. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF-β_1: 转化生长因子-β1.

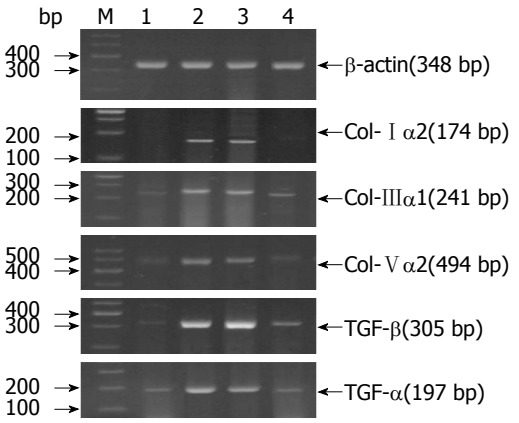


图 4 各组小鼠结肠各指标mRNA的表达. 1泳道: 正常对照组; 2泳道: TNBS模型组; 3泳道: 治疗对照组; 4泳道: TGF-β_1抗体组; TNBS模型组、治疗对照组TNF-α、IL-1β条带较正常对照组、TGF-β_1抗体组明显. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF-β_1: 转化生长因子-β1.

3 讨论

急性炎症可导致的致肠道间质细胞活化, 转化为能大量合成ECM的纤维型间质细胞, 但受到正常肠道修复机制的调控, 通过对胶原蛋白转录及翻译的调节措施及对活化的纤维型间质细胞促凋亡作用, 阻止了大量ECM沉淀. 而慢性炎症可致机体对损伤的修复反应过度, 导致大量ECM的异常沉淀, 从而引发肠壁纤维化性狭窄, 并最终导致肠梗阻[9,10]. 克罗恩并便是典型的代表, 其狭窄肠段主要表现为肠壁各层的增厚, 尤以黏膜下层及肌层平滑肌细胞区域为主[11]. 正常肠道中, 主要的胶原蛋白亚型为Ⅰ(70%)、Ⅲ(20%)和Ⅴ(12%), 而在CD狭窄肠段中, 亚型Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ亚型明显增多, 特别是Ⅲ和Ⅴ[12,13]. 大量的胶原蛋白过度沉积, 分隔、延伸至平滑肌细胞之间, 最终导致了肠壁结构破坏及增厚, 产生类似瘢痕收缩式的肠腔狭窄[14,15].

TGF-β家族在哺乳动物细中包括TGF-β_1、TGF-β_2和TGF-β_3 3种形式, TGF-β_1在体细胞中所占比例最高(>90%), 活性最强. TGF-β_1是一种多效细胞因子, 是组织器官纤维化中进程中的关键调节因子[16-20], 支持这一理论的有利证据是发现CD狭窄肠道中成纤维细胞中的TGF-β_1及其受体均过度表达[21,22]. TGF-β_1在胶原大量合成时抑制ECM降解酶, 即基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和纤溶酶原蛋白酶的活性, 通过刺激基质金属蛋白酶抑制剂-1的产生而抑制MMP-1和MMP-3的表达[23]. 另外, TGF-β_1可直接作用成纤维细胞合成大量的ECM产生促纤维化作用. 大部分研究[24-26]表明抑制TGF-β/Smad信号途径可抑制持续存在的慢性炎症和纤维化. 因此TGF-β_1可作为治疗纤维化的靶点, 有研究表明采用细胞因子单克隆抗体拮抗TGF-β_1的生物学效应, 同时还能阻止肝星状细胞自分泌TGF-β_1, 另外有研究[27]报

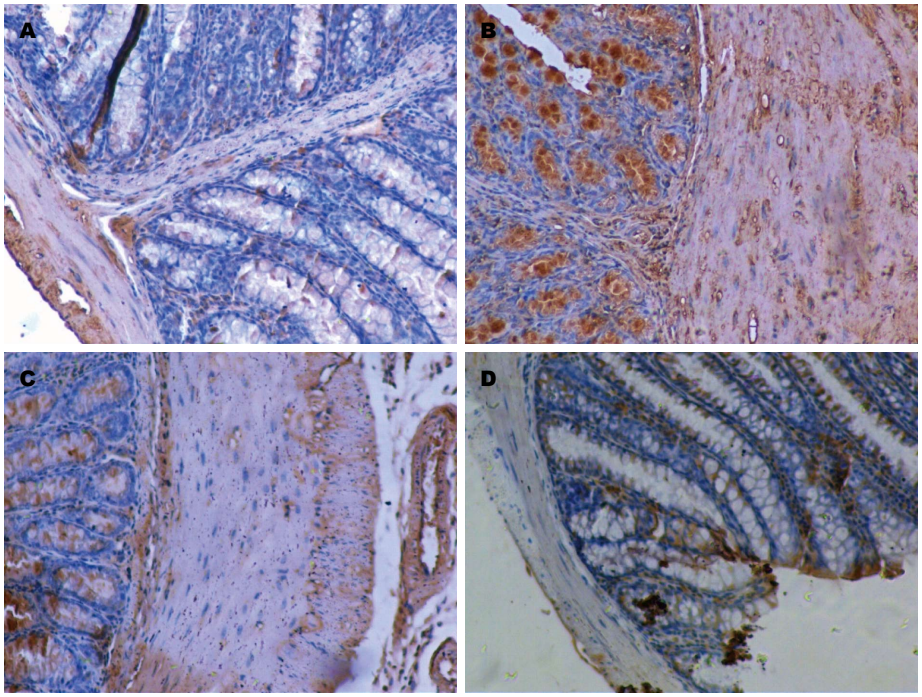


图 5　免疫组织化学观察各组小鼠肠道TGF-β_1. A, D: 显示正常对照组未见、TGF-β_1抗体组结肠组织中可见少量的TGF-β_1阳性细胞; B, C: 显示TNBS模型组、治疗对照组小鼠结肠各层组织均可见大量的TGF-β_1阳性细胞. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF-β_1: 转化生长因子-β1.

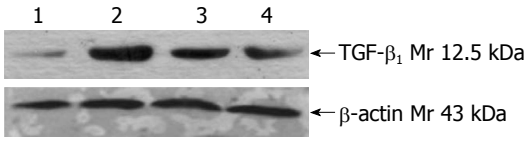


图 6　Western blot观察各组小鼠肠道TGF-β_1蛋白水平. 1泳道: 正常对照组; 2泳道: TNBS模型组; 3泳道: 治疗对照组; 4泳道: TGF-β_1抗体组; TNBS模型组、治疗对照组条带较正常对照组、TGF-β_1抗体组明显. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF-β_1: 转化生长因子-β1.

道, TGF-β_1抗体可能通过抑制Ⅰ型胶原蛋白及基质金属蛋白酶抑制因子-1的基因表达, 拮抗了TGF-β_1的致肝纤维化作用, 对肝纤维化的逆转起到了一定的治疗作用. Qiu等[28]发现局部注射TGF-β_1抗体可抑制移植入裸鼠的增生性疤痕. 因此TGF-β_1抗体可成为治疗纤维化的新方向[29,30], 但目前国内外均无文献报道, TGF-β_1抗体是否可治疗肠道纤维化.

此次实验中采用TNBS反复灌肠诱导小鼠结肠炎的反复, 这种反复的及扩大的肠道炎症促进间质细胞的激活并产生大量的ECM, 导致肠壁的纤维化的形成. 随后经TGF-β_1中和抗体治疗后的TNBS慢性结肠炎模型小鼠, 无论是急性炎症期或慢性炎症期, 症状较模型及治疗对照组小鼠明显减轻, 减少Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ型胶原蛋白的mRNA生成, 更为重要的是VG胶原蛋白染色显示, 治疗后小鼠缺少纤维化组织结构和异常胶原质聚集. 这种TGF-β_1中和抗体对TNBS慢性结肠炎动物模型小鼠的治疗作用, 考虑与抑制了TGF-β_1促进纤维化作用相关. 但TGF-β_1中和抗体是否因其广泛的抗纤维化及其他生物学效益从而引发不良反应, 且局部灌肠治疗是否有助于减少不良反应有待下一步在动物试验中继续观察.

总之, 本研究证实了TGF-β_1中和抗体能有效抑制TNBS诱导Balb/c小鼠慢性结肠炎动物模型结肠组织中Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ型胶原蛋白的mRNA生成, 改善肠壁纤维化. 因此, 具有抗纤维化治疗效.

同行评价

本研究立题较新颖, 课题设计合理, 数据统计分析可信. 此实验结果有可能为CD的临床治疗, 尤其是CD患者肠道纤维化的防治开辟一条新的途径.

4　参考文献

1 Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 681-696 [PMID: 17560420 DOI: 10.1016/j.suc.2007.03.005]
2 Thienpont C, Van Assche G. Endoscopic and medical management of fibrostenotic Crohn's disease. *Dig Dis* 2014; 32 Suppl 1: 35-38 [PMID: 25531351 DOI: 10.1159/000367824]
3 Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-1794 [PMID: 21530745 DOI:

10.1053/j.gastro.2011.01.055]
4 Gearry RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 325-333 [PMID: 20074146 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06140.x]
5 Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P. Medical therapy for Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 55-60 [PMID: 15058528 DOI: 10.1097/00054725-200401000-00009]
6 Lawrance IC, Wu F, Leite AZ, Willis J, West GA, Fiocchi C, Chakravarti S. A murine model of chronic inflammation-induced intestinal fibrosis down-regulated by antisense NF-kappa B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1750-1761 [PMID: 14724828 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.08.027]
7 Loeuillard E, Bertrand J, Herranen A, Melchior C, Guérin C, Coëffier M, Aziz M, Déchelotte P, Savoye G, Marion-Letellier R. 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced chronic colitis with fibrosis and modulation of TGF-β1 signaling. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18207-18215 [PMID: 25561788 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18207]
8 Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JI, West AB. Myofibroblasts. II. Intestinal subepithelial myofibroblasts. *Am J Physiol* 1999; 277: C183-C201 [PMID: 10444394]
9 Pucilowska JB, Williams KL, Lund PK. Fibrogenesis. IV. Fibrosis and inflammatory bowel disease: cellular mediators and animal models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G653-G659 [PMID: 11005750]
10 Fiocchi C, Lund PK. Themes in fibrosis and gastrointestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G677-G683 [PMID: 21415411 DOI: 10.1152/ajpgi.00104.2011]
11 Latella G, Di Gregorio J, Flati V, Rieder F, Lawrance IC. Mechanisms of initiation and progression of intestinal fibrosis in IBD. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 53-65 [PMID: 25523556 DOI: 10.3109/00365521.2014.968863]
12 McCormick BA. Using Salmonella enterica serotype typhimurium to model intestinal fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 872-875 [PMID: 18242605 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.019]
13 Beddy D, Mulsow J, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Expression and regulation of connective tissue growth factor by transforming growth factor beta and tumour necrosis factor alpha in fibroblasts isolated from strictures in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 2006; 93: 1290-1296 [PMID: 16838391 DOI: 10.1002/bjs.5431]
14 Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 2013; 62: 1072-1084 [PMID: 23626373 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304353]
15 Grassl GA, Valdez Y, Bergstrom KS, Vallance BA, Finlay BB. Chronic enteric salmonella infection in mice leads to severe and persistent intestinal fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 768-780 [PMID: 18325390 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.043]
16 Deng YL, Xiong XZ, Cheng NS. Organ fibrosis inhibited by blocking transforming growth factor-β signaling via peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 467-478 [PMID: 23060391 DOI: 10.1016/S1499-3872(12)60210-0]
17 Rieder F, Fiocchi C. Mechanisms of tissue remodeling in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2013; 31: 186-193 [PMID: 24030223 DOI: 10.1159/000353364]
18 Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in IBD--a dynamic, multifactorial process. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 228-235 [PMID: 19347014 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.31]
19 Sans M, Masamunt MC. [Fibrogenesis and inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 36-41 [PMID: 17266880 DOI: 10.1157/13097449]
20 Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF-β signaling in fibrosis. *Growth Factors* 2011; 29: 196-202 [PMID: 21740331 DOI: 10.3109/08977194.2011.595714]
21 McKaig BC, Hughes K, Tighe PJ, Mahida YR. Differential expression of TGF-beta isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C172-C182 [PMID: 11742810 DOI: 10.1152/ajpcell.00048.2001]
22 Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Inflammation location, but not type, determines the increase in TGF-beta1 and IGF-1 expression and collagen deposition in IBD intestine. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 16-26 [PMID: 11233656 DOI: 10.1097/00054725-200102000-00003]
23 Warnaar N, Hofker HS, Maathuis MH, Niesing J, Bruggink AH, Dijkstra G, Ploeg RJ, Schuurs TA. Matrix metalloproteinases as profibrotic factors in terminal ileum in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 863-869 [PMID: 16954805 DOI: 10.1097/01.mib.0000231568.43065.ed]
24 Zanninelli G, Vetuschi A, Sferra R, D'Angelo A, Fratticci A, Continenza MA, Chiaramonte M, Gaudio E, Caprilli R, Latella G. Smad3 knock-out mice as a useful model to study intestinal fibrogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1211-1218 [PMID: 16534873 DOI: 10.3748/wjg.v12.i8.1211]
25 Gauldie J, Bonniaud P, Sime P, Ask K, Kolb M. TGF-beta, Smad3 and the process of progressive fibrosis. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 661-664 [PMID: 17635115 DOI: 10.142/BST0350661]
26 Alonso-Merino E, Martín Orozco R, Ruíz-Llorente L, Martínez-Iglesias OA, Velasco-Martín JP, Montero-Pedrazuela A, Fanjul-Rodríguez L, Contreras-Jurado C, Regadera J, Aranda A. Thyroid hormones inhibit TGF-β signaling and attenuate fibrotic responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E3451-E3460 [PMID: 27247403 DOI: 10.1073/pnas.1506113113]
27 李书香. TGF-β1抗体对肝星状细胞Ⅰ型胶原及TIMP-1基因表达的影响. 石家庄: 河北医科大学, 2008
28 Qiu SS, Dotor J, Hontanilla B. Effect of P144® (Anti-TGF-β) in an "In Vivo" Human Hypertrophic Scar Model in Nude Mice. *PLoS One* 2015; 10: e0144489 [PMID: 26720517 DOI: 10.1371/journal.pone.0144489]
29 Fan X, Zhang Q, Li S, Lv Y, Su H, Jiang H, Hao Z. Attenuation of CCl4-induced hepatic fibrosis

in mice by vaccinating against TGF-β1. *PLoS One* 2013; 8: e82190 [PMID: 24349218 DOI: 10.1371/journal.pone.0082190]
30 Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudła B. Transforming growth factor β1 (TGFβ1) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 384-396 [PMID: 24186596 DOI: 10.5603/EP.2013.0022]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 792-802

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.792

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

POEM与LHM在贲门失弛缓症治疗有效性和安全性的Meta分析

胡小军, 王根旺, 张龙龙, 钱彬彬, 顾越雷, 李 峰, 杨孙虎

背景资料

贲门失弛缓症是一种少见的原发性食管运动障碍性疾病, 目前本疾病尚无根治性方法, 在过去几十年, 腹腔镜Heller肌切开术(laparoscopic Heller's myotomy, LHM)联合抗反流胃底折叠术短期和长期疗效显著, 该术式已逐渐被专家学者认可. 经口内镜下食管肌层切开术(per-oral endoscopic myotomy, POEM)是一项新的治疗技术, 已有研究报道了该术式治疗的有效性和安全性, 关于LHM和POEM哪个是最佳、最安全的治疗方法, 截至目前还没有达成统一的共识.

同行评议者

郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院; 沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 严兴科, 教授, 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心

胡小军, 南方医科大学第五附属医院肝胆外科 广东省广州市 510900

王根旺, 张龙龙, 钱彬彬, 顾越雷, 李峰, 杨孙虎, 上海交通大学医学院附属第九人民医院 上海市 201999

胡小军, 主治医师, 主要从事普通外科常见疾病微创治疗的研究.

作者贡献分布: 数据分析与文章撰写由胡小军完成; 文献检索、筛选由王根旺、 张龙龙、 钱彬彬、顾越雷及李峰完成; 课题设计、文章修改及审阅由杨孙虎完成.

通讯作者: 杨孙虎, 主任医师, 201999, 上海市宝山区漠河路280号, 上海交通大学医学院附属第九人民医院普通外科.
yangsh06@126.com
电话: 021-56691101

收稿日期: 2016-12-29
修回日期: 2017-02-16
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-03-28

Efficacy and safety of peroral esophageal myotomy *vs* laparoscopic Heller's myotomy for treatment of achalasia: A meta-analysis

Xiao-Jun Hu, Gen-Wang Wang, Long-Long Zhang, Bin-Bin Qian, Yue-Lei Gu, Feng Li, Sun-Hu Yang

Xiao-Jun Hu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510900, Guangdong Province, China

Gen-Wang Wang, Long-Long Zhang, Bin-Bin Qian, Yue-Lei Gu, Feng Li, Sun-Hu Yang, Department of General Surgery, the Ninth Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201999, China

Correspondence to: Sun-Hu Yang, Chief Physician, the Ninth Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University, 280 Mohe Road, Baoshan District, Shanghai 201999, China. yangsh06@126.com

Received: 2016-12-29
Revised: 2017-02-16
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To add convincing evidence to the best treatment of achalasia by comparing peroral esophageal myotomy (POEM) with laparoscopic Heller's myotomy (LHM) with regard to clinical efficacy and safety.

METHODS

The databases including PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI and China Science and Technology Journal Database were fully searched for relevant articles published in Chinese and English form database inception to February 20, 2016. The data were analyzed using Review Manager version 5.3 software. To assess the variation across studies, heterogeneity was measured with the I^2 index and Q test.

RESULTS

Eight non-randomized comparative studies that included a total of 574 patients (245 in the POEM group and 329 in the LHM group) met our research criteria and were assessed. Meta-analysis results were showed as follows: (1) clinical effect: the POEM group had a better result than the LHM group (RR = 1.14, 95%CI: 1.02-1.27, P = 0.02) with high between-study homogeneity (P = 0.60, I^2 = 0%); (2)

major complications: There was no difference between the POEM group and LHM group (RR = 1.16, 95%CI: 0.76-1.78, P = 0.49) with high between-study homogeneity (P = 0.43, I^2 = 0%); (3) all complications: No significant difference was detected between the POEM group and LHM group (RR = 0.99, 95%CI: 0.72-1.36, P = 0.94). Moderate heterogeneity existed among the included studies (P = 0.12, I^2 = 39%); (4) length of hospital stay: There was no statistical difference between the two groups (MD = -0.46, 95%CI: -1.09-0.16, P = 0.14) with high between-study heterogeneity (P = 0.0007, I^2 = 76%); (5) operative time: The outcome showed no significant difference between the POEM group and LHM group (MD = -35.45, 95%CI: -87.01-16.10, P = 0.18) with high heterogeneity (P < 0.00001, I^2 = 98%).

CONCLUSION

POEM is superior to LHM in terms of short-term clinical efficacy. It is still inconclusive on whether POEM is the best therapy for achalasia or not. Long-time follow-up studies are needed to solve this issue in the future.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Achalasia; Peroral esophageal myotomy; Laparoscopic Heller's myotomy; Meta-analysis

Hu XJ, Wang GW, Zhang LL, Qian BB, Gu YL, Li F, Yang SH. Efficacy and safety of peroral esophageal myotomy *vs* laparoscopic Heller's myotomy for treatment of achalasia: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 792-802 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/792.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.792

摘要

目的

比较经口内镜下食管肌层切开术(per-oral endoscopic myotomy, POEM)与腹腔镜Heller肌切开术(laparoscopic Heller's myotomy, LHM)临床有效性和安全性, 为贲门失弛缓症最佳治疗提供证据.

方法

检索PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、SCI数据库、CNKI和维普中文科技期刊数据库, 检索语言为中英文, 检索时间为各数据库建库时间至2016-02-20截止. 采用Review Manager version5.3软件进行数据分析. 各研究间的异质性通过Q检验和I^2来检验.

结果

总共有8篇非随机对照研究纳入统计分析, 共574例患者, 其中POEM组245例, LHM组329例. Meta分析结果显示: (1)临床有效率: 相比LHM组, POEM组有更高的临床有效率(RR = 1.14, 95%CI: 1.02-1.27, P = 0.02), 异质性检验P = 0.60, I^2 = 0%; (2)主要并发症: POEM组和LHM组, 两者在主要并发症上没有统计学差异(RR = 1.16, 95%CI: 0.76-1.78, P = 0.49), 异质性检验P = 0.43, I^2 = 0%; (3)全部并发症: 两组间全部并发症没有显著的统计学差异(RR = 0.99, 95%CI: 0.72-1.36, P = 0.94], 异质性检验P = 0.12, I^2 = 39%; (4)住院时间: 两组间住院时间没有统计学意义(MD = -0.46, 95%CI: -1.09-0.16, P = 0.14), 异质性检验P = 0.0007, I^2 = 76%; (5)手术时间: 两组间手术时间没有统计学意义(MD = -35.45, 95%CI: -87.01-16.10, P = 0.18), 异质性检验: P<0.00001, I^2 = 98%.

结论

POEM优于LHM, 但本文还无法明确POEM是否是贲门失弛缓症的最佳治疗方法, 需要进一步验证.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 贲门失弛缓症; 经口内镜下食管肌层切开术; 腹腔镜Heller肌切开术; Meta分析

核心提要: 贲门失弛缓症目前治疗有腹腔镜Heller肌切开术(laparoscopic Heller's myotomy, LHM)和经口内镜下肌切开术(per-oral endoscopic myotomy, POEM)两种术式, 究竟哪种术式是最佳治疗方法, 目前没有达成统一的共识, 作者发现, POEM优于LHM, 但本文还无法明确POEM是贲门失弛缓症的最佳治疗方法, 需要进一步验证.

胡小军, 王根旺, 张龙龙, 钱彬彬, 顾越雷, 李峰, 杨孙虎. POEM与LHM在贲门失弛缓症治疗有效性和安全性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 792-802 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/792.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.792

0 引言

贲门失弛缓症是一种少见的原发性食管运动障碍性疾病, 年发病率约为1/100000, 以食管体

研发前沿

LHM和POEM哪种术式是贲门失弛缓症最佳、最安全的治疗方法, 一直未达成统一的共识.

相关报道
POEM是一项新的贲门失弛缓症治疗技术, 目前, 已有一些研究报道了POEM在贲门失弛缓症治疗的有效性和安全性, 认为POEM的短期临床有效率超过90%以上, 是一项安全和高效的治疗技术.

部正常蠕动消失和下食管括约肌松弛不良为主要特征, 是临床上引起吞咽困难的常见病因之一[1,2]. 至今, 贲门失弛缓症的病因和发病机制仍未取得实质性进展[3-6]. 目前本疾病尚无根治性方法, 治疗主要以缓解症状为主, 存在长期疗效不显著, 易复发, 易穿孔, 支架移位、再狭窄等不足. 在过去几十年, 腹腔镜Heller肌切开术(laparoscopic Heller's myotomy, LHM)联合抗反流胃底折叠术短期和长期疗效显著, 已经在全世界各个医学中心获得快速普及. 现在, LHM联合部分胃底折叠式已逐渐被专家学者认可[7-10].

经口内镜下食管肌层切开术(per-oral endoscopic myotomy, POEM)是一项新的治疗技术. 是通过经口内镜使用内镜辅助器械切断部分食管环形肌, 降低下段食管括约肌压力而改善临床症状[11-13]. 目前, 已有一些前瞻性研究和回顾性研究报道了POEM在贲门失弛缓症治疗的有效性和安全性, 认为POEM的短期临床有效率超过90%以上, 是一项安全和高效的治疗技术, 能明显改善贲门失弛缓症的临床症状[14-18]. 但受限于针对POEM的研究样本量相对较少且多为单中心研究, 缺少强有力的较高级别证据来证明POEM的有效性和安全性. 同时, 关于LHM和POEM哪个是最佳、最高效、最安全的治疗方法, 截止目前还没有达成统一的共识.

鉴于以上存在的问题, 本文通过检索贲门失弛缓症POEM和LHM相关病例对照研究文献, 比较POEM与LHM临床有效性和安全性, 为贲门失弛缓症最佳治疗提供循证医学证据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 经由病史、临床表现、辅助检查(包括食管钡餐、胃镜、高分辨率测压等)诊断为贲门失弛缓症的成年患者. 患者的年龄、性别、种族、国籍不限.

1.1.2 干预措施: POEM和LHM

1.1.3 结局测量指标: 主要测量指标: (1)临床有效率; (2)主要并发症(食管穿孔和胃食管反流); (3)全部并发症次要指标: (4)手术时间; (5)住院时间.

1.1.4 纳入标准: (1)优先纳入比较POEM和LHM的临床随机对照试验, 无论其是否采用了盲法或分配隐藏; (2)如未检索到相关的随机对照试验, 则纳入非随机对照试验, 发表语种为中文和英文.

1.1.5 排除标准: (1) 动物模型; (2) 被诊断为贲门失弛缓症的患者为儿童; (3) 文献缺乏可利用的数据; (4) 重复文献(仅纳入最新文献的数据); (5) 研究被定义为文摘、编辑材料、函件、综述、专家意见和病例报道等.

1.2 方法 计算机检索PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、SCI数据库、CNKI和维普中文科技期刊数据库, 检索文献限制为中英文文献, 检索时间为各数据库建库时间至2016-02-20截止, 并进一步追溯所纳入研究的参考文献, 查阅本领域相关的会议纪要、博硕士学位论文并与该专业领域的专家联系, 便于获取更多的潜在研究等, 同时使用Google Scholar进一步查找潜在文献. 英文检索词包括: Esophageal Achalasia(Mesh), (Achalasias, Esophageal), (Esophageal Achalasias), Cardiospasm, Cardiospasms, Achalasia, Achalasias, (Achalasia, Esophageal), Megaesophagus, POEM, Peroral endoscopic myotomy, laparoscopic Heller myotomy, LHM. 中文检索词包括: 贲门失弛缓症、食管失弛症、食管痉挛、经口内镜下肌切开术、经口内镜下食管环形肌切开术、腹腔镜下Heller肌切开术、腹腔镜Heller手术. 以PubMed和CNKI为例, 具体检索策略如下:

PubMed:

#1 Search "Esophageal Achalasia"[Mesh]

#2 Search (Achalasias, Esophageal) OR (Esophageal Achalasias) OR (Cardiospasm) OR (Cardiospasms) OR (Achalasia) OR (Achalasias) OR (Achalasia, Esophageal) OR Megaesophagus

#3 #1 OR #2

#4 Search (POEM) OR Peroral endoscopic myotomy

#5 Search (LHM) OR laparoscopic Heller myotomy

#6 #3 OR #4 OR #5

CNKI:

#1 [全文]贲门失弛缓症 OR [全文]食管失弛症 OR [全文]食管痉挛

#2 {[全文]贲门失弛缓症 OR [全文]食管失弛症 OR [全文]食管痉挛}AND{[全文]经口内镜下肌切开术 OR [全文]经口内镜下食管环形肌切开术}

#3 {[全文]贲门失弛缓症 OR [全文]食管失弛

表 1 Eckardt评分和分级

Score	Clinical scoring system for achalasia(Eckardt score)				Stage	Clinical staging of achalasia	
	Weight loss(kg)	Dysphagia	Retrosternal pain	Regurgitation		Eckardt score	Clinical implication
0	None	None	None	None	0	0–1	Remission
1	>5	Occasional	Occasional	Occasional	I	2–3	Remission
2	5–10	Daily	Daily	Daily	II	4–6	Treatment failure
3	>10	Each meal	Each meal	Each meal	III	>6	Treatment failure

创新盘点
本研究发现POEM优于LHM, 为贲门失弛缓症最佳治疗方案提供循证医学证据.

症 OR [全文]食管痉挛}AND{[全文]经口内镜下肌切开术 OR [全文]经口内镜下食管环形肌切开术}AND{[全文]腹腔镜下Heller肌切开术 OR [全文]腹腔镜Heller手术}

1.3 *方法学质量评价和数据提取* 分别由5名评价者(王根旺、张龙龙、钱彬彬、顾越雷、李峰)独立按照纳入标准和排除标准筛选可能的文献, 整个过程隐藏作者姓名、期刊名称、年份和国家, 以避免主观偏见, 并交叉核对, 有争议的时候, 通过讨论或咨询通讯作者(杨孙虎), 最后达成一致性意见.

如纳入的研究为随机对照试验研究, 使用Cochrane协作网推荐的随机对照试验的质量评价工具: Cocharane风险偏倚评估工具; 如纳入的研究为非随机对照试验研究, 则采用Cochrane协作网推荐的MINORS评价工具. 经文献质量评估后, 确定最终纳入数据统计分析的文献, 并由2名评价员(胡小军和王根旺)独立提取数据, 并交叉核对, 如遇分歧, 则经过讨论或者咨询通讯作者(杨孙虎), 缺乏的资料尽量与文献原作者联系予以补充.

提取的资料信息包含所纳入文献的基线资料(包括: 作者、出版日期、干预措施、病例数、性别、年龄等)和结局测量指标(主要指标: 临床有效率[临床有效率定义为症状的改善和Eckardt Stage≤ Ⅰ级(表1)[5]], 主要并发症(食管穿孔和胃食管反流)、全部并发症. 次要指标: 手术时间, 住院时间).

统计学处理 采用Cochrane协作网推荐软件Review Manager version5.3软件进行Meta分析, 本研究纳入的结果测量指标为二分类数据和连续型数据, 采用OR或RR和MD及其95%CI为疗效分析统计量. 各研究结果间的异质性检验采用Q检验和I^2, I^2可用来划分异质性区间范围, Cochrane手册根据I^2的数值大致界定0%-40%为轻度异质性; 30%-60%为中度异质性; 50%-90%为较大异质性, 75%-100%为很大异质性. 当研究间有统计学同质性时(P>0.10, I^2<50%), 采用固定效应模型进行数据合并分析; 如研究间存在统计学异质性(P<0.10, I^2>50%), 采用随机效应模型分析. 同时, 可从亚组分析、敏感性分析、Meta回归等来分析异质性可能的来源. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 *文献检索结果* 采用预定义的搜索策略, 经过计算机检索共检索到184篇可能相关的文献, 其中有151篇文献是经过阅读文献标题和摘要被剔除, 7篇文献经过软件去重被排除. 阅读全文后, 按照纳入标准及排除标准严格筛选, 最终共有8篇文献纳入统计分析, 所有纳入文献均为非随机对照试验, 其中包括7篇英文文献和1篇中文文献. 具体文献筛选流程如图1.

2.2 *文献质量评价和纳入文献的一般特征* 因所纳入的文献均为非随机对照试验, 采用Cochrane协作网推荐的MINORS(表2)[19]对文献进行质量评价, 该工具共包括12条评价指标, 每一条分为0-2分, 前8条针对无对照组的研究, 最高分16分, 后4条与前8条一起针对有对照组的研究, 最高分24分. 0分表示未报道, 1分表示报道了但信息不充分, 2分表示报道了且提供了充分的信息. 0-8分的文献为低质量文献, 9-16分的文献评价为中等质量, 17-24分的文献评价为高质量文献, MINORS质量评价工具认为评分>12分就可以纳入Meta分析, 最终8篇文献纳入统计分析, 共574例患者, 其中POEM组245例, LHM组329例. 所纳入的文献基线资料, 包括作者、出版日期、治疗措施、病例数、性别、年龄和各文献质量评分(表3).

2.3 Meta分析结果

2.3.1 *临床有效率*: 有3个研究[20-22]基于我们预先设定的定义报道了临床有效率(临床有效率

应用要点
POEM被认为是一种安全、有效且具有应用前景的治疗技术.

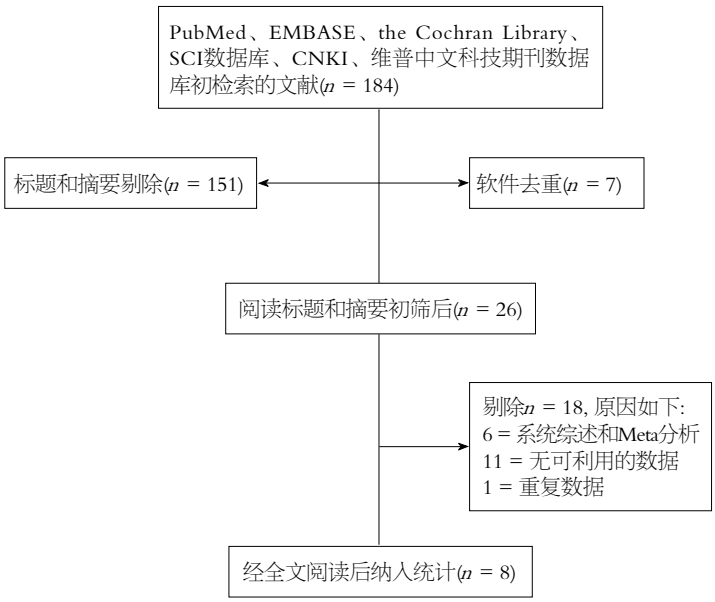


图 1　文献筛选流程示意图.

定义为症状的改善和Eckardt Stage≤Ⅰ级), 各研究间异质性检验P = 0.60, I^2 = 0%, 提示研究间同质性高, 故采用固定效应模型分析. Meta分析的结果显示, POEM与LHM相比, 两者在临床有效率方面差异具有统计学意义(RR = 1.14, 95%CI: 1.02-1.27, P = 0.02), 相比LHM组, POEM组有更高的临床有效率(图2).

2.3.2 *主要并发症*: 有6个研究[17,18,22-25]报道了主要并发症, 包括: 食管穿孔和胃食管反流, 各研究间异质性检验P = 0.43, I^2 = 0%, 提示研究间存在较高的同质性, 故采用固定效应模型分析. Meta分析的结果显示, POEM组和LHM组, 两者在主要并发症上没有统计学差异(RR = 1.16, 95%CI: 0.76-1.78, P = 0.49)(图3).

2.3.3 *全部并发症*: 有8篇研究[17,18,20-25]报道了全部并发症, 包括: 食管穿孔、胃食管反流、伤口感染、肠梗阻、气胸、皮下气肿等, 各研究间异质性检验P = 0.12, I^2 = 39%, 提示研究间存在中度异质性, 选用固定效应模型分析. Meta分析显示, 两组间全部并发症没有显著的统计学差异(RR = 0.99, 95%CI: 0.72-1.36, P = 0.94)(图4).

2.3.4 *住院时间*: 有8篇研究报道了住院时间, 其中2篇[18,20]未提供标准差, 最终6个研究[17,21-25]纳入统计分析, 各研究间异质性检验P = 0.0007, I^2 = 76%, 提示研究间存在较大异质性. 选用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示两组间住院时间没有统计学意义(MD = -0.46, 95%CI: -1.09-0.16, P = 0.14)(图5). 以研究类型行亚组分析, 亚组分析结果如图6所示.

2.3.5 *手术时间*: 有8篇研究报道了手术时间, 其中5篇[17,18,20,21,25]未提供标准差, 最终3篇研究[22-24]纳入统计分析, 各研究间异质性检验P<0.00001, I^2 = 98%, 表示研究间存在很大异质性, 选用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示两组间手术时间没有统计学意义(MD = -35.45, 95%CI: -87.01-16.10, P = 0.18)(图7).

2.3.6 *敏感性分析*: 因全部并发症、住院时间和手术时间分别存在中度、较大和很大异质性, 我们通过改变相关条件(不纳入非英文文献, 即Tan研究[24])对他们分别进行敏感性分析, 来评价他们各自结果的可靠性. 具体的敏感性分析如表4.

2.3.7 *发表偏倚*: Cochrane手册建议少于10个研究不宜进行漏斗图不对称检验, 因纳入研究数量太少时检验效能低不足以发现漏斗图真的有不对称, 且漏斗图的不对称原因, 除了发表偏倚外, 研究间异质性、研究质量不同、低质量小样本研究实施等都可以造成漏斗图不对称.

2.3.8 *归纳列表*: 为便于更直观地查看各统计结局的分析结果, 我们将各结局指标以列表形式呈现(表5).

3 讨论

贲门失弛缓症是一种罕见病, 年发病率约为1/100000, 关于其发生机制及临床方面的研究还较少. POEM是2010年由Inoue等首次引入到

表 2　MINORS评价条目

序号	条目	提示
1	明确的给出了研究目的	所定义的问题应该是精确的且与可获得文献有关
2	纳入患者的连贯性	所有具有潜在可能性的患者(满足纳入标准)都在研究期间被纳入了(无排除或给出了排除的理由)
3	预期数据的收集	收集了根据研究开始前制定的研究方案中设定的数据
4	终点指标能恰当的反映研究目的	明确的解释用来评价与所定义的问题一致的结局指标的标准. 同时, 应在意向性治疗分析的基础上对终点指标进行评估
5	终点指标评价的客观性	对客观终点指标的评价采用评价者单盲法, 对主观终点指标的评价采用评价者双盲法. 否则, 应应给出未行盲法评价的理由
6	随访时间是否充足	随访时间应足够长, 以使得能对终点指标及可能的不良事件进行评估
7	失访率低于5%	应对所有的患者进行随访. 否则, 失访的比例不能超过反映主要终点指标的患者比例
8	是否估算了样本量	根据预期结局事件的发生率, 计算了可检测出不同研究结局的样本量及其95%可信区间; 且提供的信息能够从显著统计学差异及估算把握水平对预期结果与实际结果进行比较
9	对照组的选择是否恰当	对于诊断学试验, 应为诊断的"金标准"; 对于治疗干预性试验, 应是能从已发表研究中获取的最佳干预措施
10	对照组是否同步	对照组与试验组应该是同期进行的(非历史对照)
11	组间基线是否可比	不同于研究终点, 对照组与试验组起点的基线标准应该具有相似性. 没有可能导致使结果解释产生偏倚的混杂因素
12	统计分析是否恰当	用于计算可信区间或相对危险度(RR)的统计资料是否与研究类型相匹配

表 3　纳入文献基线特征和质量评分

作者和出版日期	POEM			LHM			质量评分
	n	性别(男/女)	年龄	*n*	性别(男/女)	年龄	
Kumbhari等[20]2014	21	11/10	45.38(17.27)	66	35/31	47.17(16.98)	20
Kumbhari等[21]2014	49	29/20	58.30(18.80)	26	13/13	51.60(17.90)	15
Ujiki等[22]2013	18	13/5	64.10(4.80)	21	12/9	60.20(4.70)	20
Chan等[23]2016	33	12/21	48.20(15.70)	23	11/12	38.40(14.30)	18
谈秋慧等[24]2015	27	12/15	41.00(6.90)	33	15/18	39.60(8.40)	16
Hungness等[18]2013	18	13/5	38.00(22-69)	55	29/26	49.00(22-79)	19
Bhayani等[17]2014	37	19/18	56.00(16.00)	64	31/34	57.00(20.00)	21
Kumagai等[25]2015	42	27/15	45.50(16-79)	41	19/22	45.00(19-83)	20

POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

名词解释

贲门失弛缓症是一种少见的原发性食管运动障碍性疾病, 以食管体部正常蠕动消失和下食管括约肌松弛不良为主要特征, 是临床上引起吞咽困难的常见病因之一.

临床实践中, 相关的研究还比较少, 我们亦未搜索到相关POEM与LHM的随机对照试验. 最终纳入8篇文献, 均为非随机对照试验, 共574例患者, 其中POEM组245例, LHM组329例. 采用MINORS对文章进行质量评价, 得分为15-21分不等, 文献质量评价为中等和较高质量, 8篇文献均纳入最终的统计分析中. 本研究从临床有效率、全部并发症、主要并发症、手术时间和住院时间等5个方面对POEM和LHM有效性和安全性进行比较分析, 在短期有效率方面, POEM优于LHM, 而并发症方面, 两者间没有统计学差异, 结果显示POEM是有效和安全的.

本文纳入的8篇文献, 基于不同的参数对POEM与LHM术后的临床有效率或临床缓解率进行对比, 包括Eckardt评分, 食管最大宽度下降幅度, 食管钡剂排空分数, LES下降幅度等. Eckardt评分系统对贲门失弛缓症治疗和预后的评估已经得到很多专家学者的推荐, 他有便于定期随访评估和客观地评估治疗结果且患者可接受程度高等优点[5], 故我们使用Eckardt评分来评估临床有效率进行统计分

同行评价

本文研究选题明确, 研究重点突出, 研究方法准确, 研究结果对指导临床具有一定的参考意义.

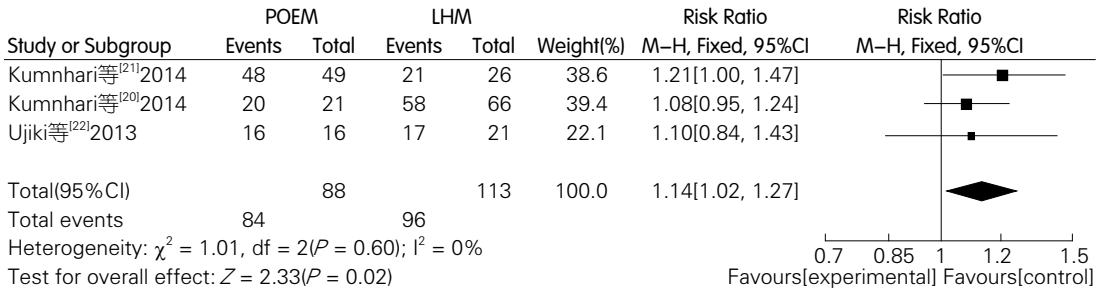


图 2 POEM组与LHM组临床有效率的Meta分析森林图. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

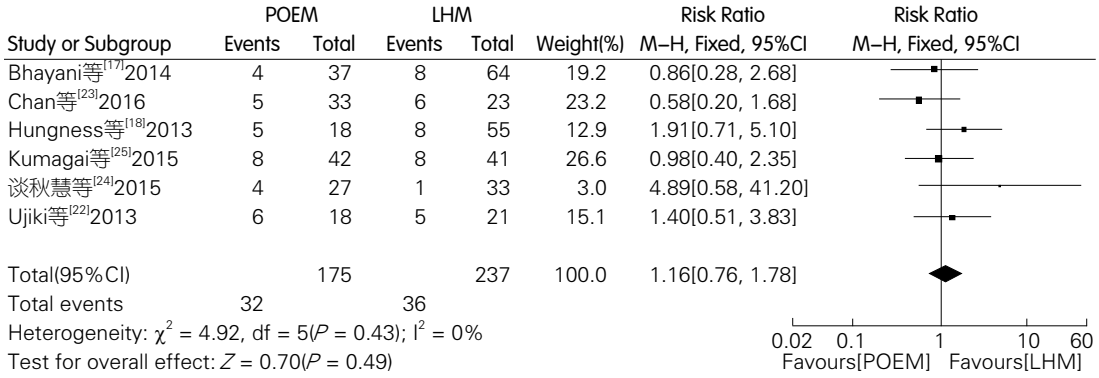


图 3 POEM组与LHM组主要并发症的Meta分析森林图. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

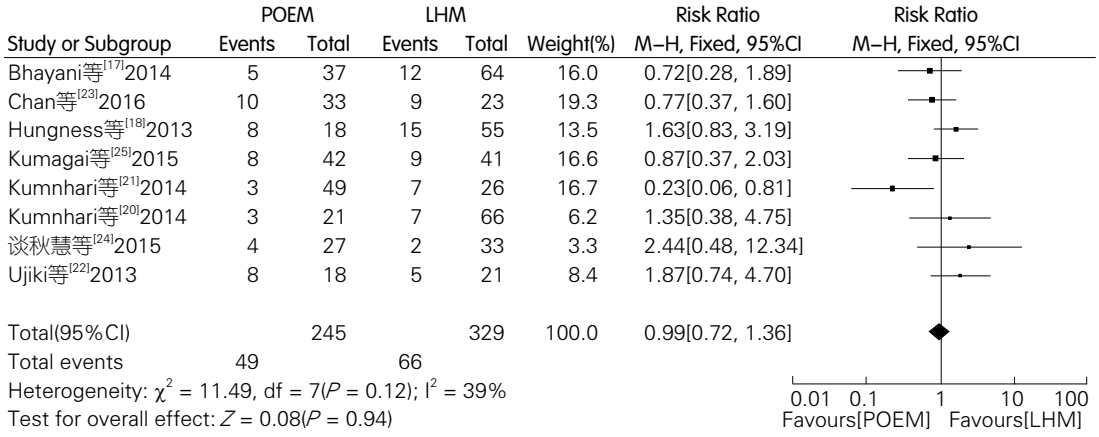


图 4 POEM组与LHM组全部并发症的Meta分析森林图. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

析, 即临床有效率定义为症状的改善和Eckardt Stage≤Ⅰ级. 从纳入的文章看, POEM临床有效率约为89%-98%, LHM临床有效率约为80.8%-87.9%, 森林图结果显示两者之间的临床有效率具有统计学意义, POEM比LHM有更高的临床有效率(P = 0.02<0.05). Clavien-Dindo分级系统[26]对术后并发症的定义和严重程度分级受到国内外专家学者的肯定. 本文纳入的9篇文献中, 均未提及POEM和LHM两种干预措施出现Ⅳ、Ⅴ级并发症, 即出现威胁生命的并发症和死亡. 食管穿孔是两种治疗方法的最为严重的并发症, 据所纳入文献报道, POEM发生食管穿孔率约为0.0%-10.8%, LHM发生食管穿孔率约为0.0%-12.5%, 根据Clavien-Dindo分级系统定义为Ⅲ级, 文献报道予以内镜和手术干预, 患者均痊愈出院. GER也是两种治疗方式常见的术后并发症, Clavien-Dinodo定义为Ⅱ级, 予以PPI药物治疗.

目前, 对贲门失弛缓症的病因学还需要更多的研究, 但是机械性破坏食管下段括约肌(lower esophageal sphincter, LES)对贲门失弛缓症症状的缓解已经达成一致意见. 但LES

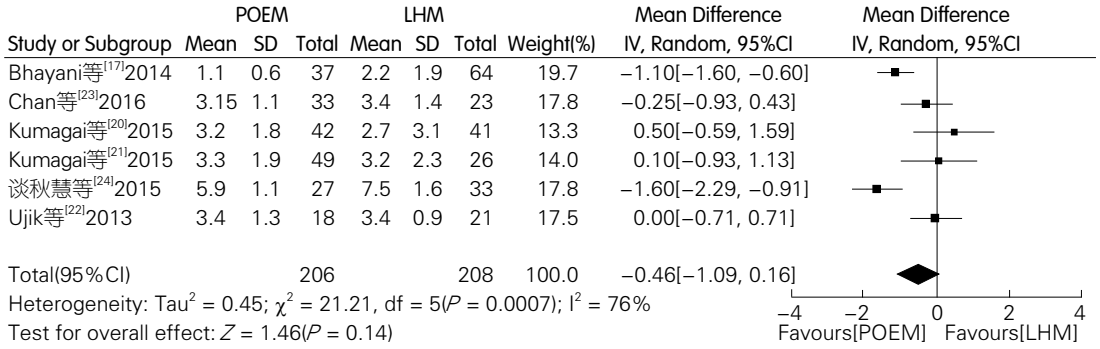


图 5　POEM组与LHM组住院时间的Meta分析森林图. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

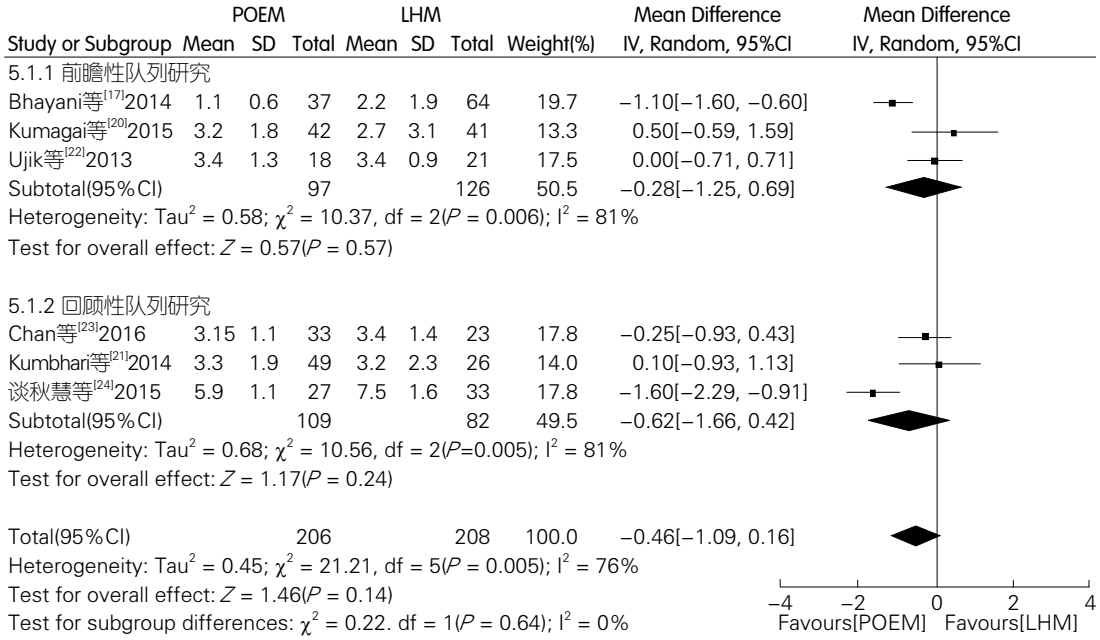


图 6　基于研究类型的亚组分析. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

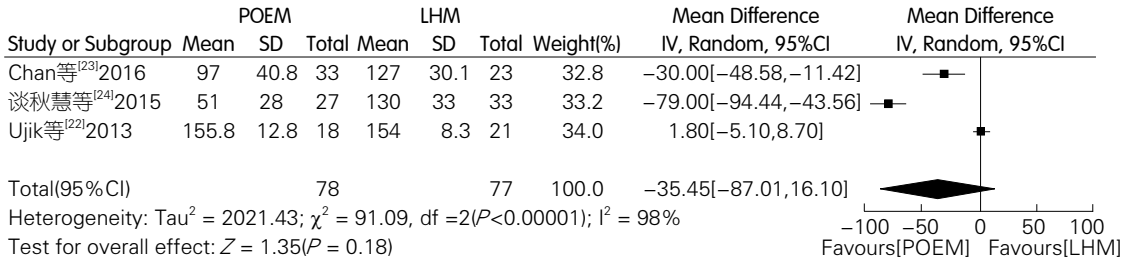


图 7　POEM组与LHM组手术时间的Meta分析森林图. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

的完全破坏的不良后果就是增加GER的发生率. 普遍认为, LHM联合抗反流手术会增加手术时间, 技术的复杂度和导致相应的不良反应(吞咽困难, 早饱, 嗳气困难). POEM不需要增加抗反流手术, 其能通过选择性减弱LES功能, 保护远端食管的纵形肌纤维和隔食管韧带, 同时很好地保护胃食管交接部的结构和解剖位置. Kumbhari等[21]的研究表明在治疗III型贲门失弛缓症, POEM可能比LHM具有优势, 因为POEM可以较为容易行延长的肌切开术, 但这一建议需要将来的随机对照试验来验证. Chan等[23]的研究发现POEM组比LHM组术中出血量和术后使用杜冷丁的剂量更少. Tan等[24]人的研究也发现POEM组比LHM组术中出血量

表 4 敏感性分析

敏感性分析		异质性检验		效应量合并	
		I^2	*P*值	95%CI(RR/MD)	*P*值
全部并发症	纳入Tan研究	39%	0.12	0.99[0.72,1.36][1]	0.94
	除外Tan研究	43%	0.11	0.94[0.68,1.30][1]	0.70
住院时间	纳入Tan研究	76%	0.0007	−0.46[−1.09,0.16][2]	0.14
	除外Tan研究	67%	0.02	−0.24[−0.84,035][2]	0.42
手术时间	纳入Tan研究	98%	< 0.00001	−35.45[−87.01,16.10][2]	0.18
	除外Tan研究	90%	0.002	−12.88[−43.95,18.19][2]	0.42

[1]Fixed effect model; [2]Random effect model.

表 5 POEM组和LHM组Meta分析结果

	文献数量	POEM病例数	LHM病例数	总病例数	异质性检验		95%CI(RR/MD)	*P*值
					I^2	*P*值		
临床有效率	3	88	113	201	0%	0.60	1.14[1.02,1.27][1]	0.02
主要并发症	6	175	237	412	0%	0.43	1.16[0.76,1.78][1]	0.49
全部并发症	9	245	329	574	39%	0.12	0.99[0.72,1.36][1]	0.94
住院时间	6	206	208	414	76%	0.0007	−0.46[−1.09,0.16][2]	0.14
手术时间	3	78	77	155	98%	< 0.00001	−35.45[−87.01,16.10][2]	0.18

[1]Fixed effect model; [2]Random effect model. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

更少.

本Meta分析在异质性检验中, 发现手术时间和住院时间具有明显异质性, 我们均采用随机效应模型合并数据来处理异质性. 对住院时间以研究类型进行亚组分析, 发现研究类型的不同不是异质性的来源之一(图7). 对存在中度、较大和很大异质性的结局指标进行敏感性分析发现, 改变相关条件(即不纳入非英文文献)后再次进行Meta分析, 相关结局的合并效应量和95%CI可信区间未发生明显改变, 说明结局指标结论较为可靠和稳健(表4).

Wei等[27]在2015年一篇关于POEM与LHM对比的Meta分析, 临床缓解率和并发症上均没有统计学差异. 但该Meta分析相比本文存在以下不足: (1)全文未明显提示搜索中文数据库, 存在选择性偏倚可能和影响查全率; (2)搜索数据库截止时间为2013-12, 最终只有4篇非随机对照研究纳入统计分析; (3)对临床有效率没有一个明确的定义, 全文主要侧重于并发症的对比.

多个研究已证实了贲门失弛缓症的分型是其治疗效果和预后的独立影响因子[28,29], 最新的一项关于贲门失弛缓症分型的多中心、前瞻性、随机对照试验[30], 纳入176例患者(44例为Ⅰ型, 114例为Ⅱ型, 18例为Ⅲ型), 随访时间平均为43 mo, 结果提示: Ⅱ型预后好于Ⅰ型(*P*<0.01)和Ⅲ型(*P*<0.001), 且具有统计学差异, 2年后治疗成功率分别为81%、96%、66%. 但因本Meta分析纳入的研究无法提供足够的数据进而进行分层分析.

当然, 本研究也有不足和局限性. 包括如下: (1)本文纳入的文献均为非随机对照试验, 且大都纳入的研究为小样本和单中心的研究, 可能会对结果产生一定的偏倚; (2)所纳入的文献提供的都是短期的随访资料, 缺乏关于两者临床有效率和并发症的长期随访资料也是当前研究的不足之处; (3)在关于异质性的处理当中, 由于某些统计指标所纳入的文献数量相对较少, 无法通过行亚组分析、敏感性分析和Meta回归等方法确切发现异质性来源; (4)因各结局纳入的文献数量均<10篇, 未能对发表偏倚进行检测; (5)由于搜索能力及语言的限制, 不可避免存在选择性偏倚.

基于目前存在的问题, 对于未来的研究我

们提供以下的建议: (1)POEM与LHM多中心、前瞻性、大样本的随机对照试验是需要的, 同时可纳入对住院费用的比较; (2)使用统一的、公认的指标来评价临床有效率和对并发症进行分级, 如Eckardt评分和Clavien-Dindo分级; (3)关于POEM与LHM对比的长期随访资料也是需要的; (4)需要充分考虑到贲门失弛缓症的分型对结果和预后的价值; (5)详细规范地报道并记录数据结果, 比如对于连续型数据, 需要有平均数和标准差.

本研究认为, POEM被认为是安全、有效的一种具有应用前景的治疗技术, 在短期有效率方面, POEM优于LHM, 而并发症方面, 两者间没有统计学差异. 今后需要更多高质量、多中心、大样本的随机对照试验和长期随访资料来验证.

4 参考文献

1 Moonen A, Boeckxstaens G. Current diagnosis and management of achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 484-490 [PMID: 24926623 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000137]

2 Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358: 823-828 [PMID: 11564508 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05973-6]

3 李淑香, 曲波, 李惠. 贲门失弛缓症发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1252-1257

4 Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 796-806 [PMID: 19413684 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01311.x]

5 Eckardt AJ, Eckardt VF. Treatment and surveillance strategies in achalasia: an update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 311-319 [PMID: 21522116 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.68]

6 Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 1992; 103: 1732-1738 [PMID: 1451966]

7 Rosemurgy AS, Morton CA, Rosas M, Albrink M, Ross SB. A single institution's experience with more than 500 laparoscopic Heller myotomies for achalasia. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 637-645, 645-647 [PMID: 20421021 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.035]

8 Persson J, Johnsson E, Kostic S, Lundell L, Smedh U. Treatment of achalasia with laparoscopic myotomy or pneumatic dilatation: long-term results of a prospective, randomized study. *World J Surg* 2015; 39: 713-720 [PMID: 25409838 DOI: 10.1007/s00268-014-2869-4]

9 Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, Elizalde JI, Fumagalli U, Gaudric M, Rohof WO, Smout AJ, Tack J, Zwinderman AH, Zaninotto G, Busch OR. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 2011; 364: 1807-1816 [PMID: 21561346 DOI: 10.1056/NEJMoa1010502]

10 Novais PA, Lemme EM. 24-h pH monitoring patterns and clinical response after achalasia treatment with pneumatic dilation or laparoscopic Heller myotomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1257-1265 [PMID: 20955445 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04461.x]

11 Ortega JA, Madureri V, Perez L. Endoscopic myotomy in the treatment of achalasia. *Gastrointest Endosc* 1980; 26: 8-10 [PMID: 7358270]

12 Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, Chen J, Cotton PB, Hawes RH, Kalloo AN, Kantsevoy SV, Gostout CJ. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy* 2007; 39: 761-764 [PMID: 17703382 DOI: 10.1055/s-2007-966764]

13 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]

14 Inoue H, Sato H, Ikeda H, Onimaru M, Sato C, Minami H, Yokomichi H, Kobayashi Y, Grimes KL, Kudo SE. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 256-264 [PMID: 26206634 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.057]

15 Patel K, Abbassi-Ghadi N, Markar S, Kumar S, Jethwa P, Zaninotto G. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of esophageal achalasia: systematic review and pooled analysis. *Dis Esophagus* 2016; 29: 807-819 [PMID: 26175119 DOI: 10.1111/dote.12387]

16 Khashab MA, Messallam AA, Onimaru M, Teitelbaum EN, Ujiki MB, Gitelis ME, Modayil RJ, Hungness ES, Stavropoulos SN, El Zein MH, Shiwaku H, Kunda R, Repici A, Minami H, Chiu PW, Ponsky J, Kumbhari V, Saxena P, Maydeo AP, Inoue H. International multicenter experience with peroral endoscopic myotomy for the treatment of spastic esophageal disorders refractory to medical therapy (with video). *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1170-1177 [PMID: 25634487 DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.011]

17 Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, Sharata AM, Rieder E, Swanstrom LL. A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg* 2014; 259: 1098-1103 [PMID: 24169175 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000268]

18 Hungness ES, Teitelbaum EN, Santos BF, Arafat FO, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Soper NJ. Comparison of perioperative outcomes between peroral esophageal myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 228-235 [PMID: 23054897 DOI: 10.1007/s11605-012-2030-3]

19 曾宪涛, 庄丽萍, 杨宗国, 董圣杰. Meta分析系列之七: 非随机实验性研究、诊断性试验及动物实验的质量评价工具. 中国循证心血管医学杂志 2012; 4: 496-499

20 Kumbhari V, Tieu AH, Onimaru M, El Zein MH, Teitelbaum EN, Ujiki MB, Gitelis ME, Modayil RJ, Hungness ES, Stavropoulos SN, Shiwaku H,

Kunda R, Chiu P, Saxena P, Messallam AA, Inoue H, Khashab MA. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study. *Endosc Int Open* 2015; 3: E195-E201 [PMID: 26171430 DOI: 10.1055/s-0034-1391668]

21 Kumbhari V, Saxena P, Tieu AH, Onimaru M, El Zein M, Modayil RJ, Teitelbaum EN, Azola A, Hungness ES, Gitelis ME, Messallam AA, Stavropoulos SN, Ujiki MB, Shiwaku H, Chiu PW, Saxena P, Inoue H, Khashab M. Peroral endoscopic myotomy (POEM) versus laparoscopic heller myotomy (LHM) for the treatment of type III achalasia in 75 patients: An international multicenter experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 65-66 [DOI: 10.1016/j.gie.2014.02.167]

22 Ujiki MB, Yetasook AK, Zapf M, Linn JG, Carbray JM, Denham W. Peroral endoscopic myotomy: A short-term comparison with the standard laparoscopic approach. *Surgery* 2013; 154: 893-897; discussion 897-900 [PMID: 24074429 DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.042]

23 Chan SM, Wu JC, Teoh AY, Yip HC, Ng EK, Lau JY, Chiu PW. Comparison of early outcomes and quality of life after laparoscopic Heller's cardiomyotomy to peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia. *Dig Endosc* 2016; 28: 27-32 [PMID: 26108140 DOI: 10.1111/den.12507]

24 谈秋慧, 谢军培, 韩曲, 詹晓娟, 陈章兴, 曾伟, 戴益琛. 经口内镜下肌切开术与腹腔镜Heller手术治疗贲门失弛缓症的临床疗效对比. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 9: 1104-1107

25 Kumagai K, Tsai JA, Thorell A, Lundell L, Håkanson B. Per-oral endoscopic myotomy for achalasia. Are results comparable to laparoscopic Heller myotomy? *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 505-512 [PMID: 25712228 DOI: 10.3109/00365521.2014.934915]

26 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213 [PMID: 15273542]

27 Wei M, Yang T, Yang X, Wang Z, Zhou Z. Peroral esophageal myotomy versus laparoscopic Heller's myotomy for achalasia: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015; 25: 123-129 [PMID: 25683071 DOI: 10.1089/lap.2014.0454]

28 Rohof WO, Boeckxstaens GE. Treatment of the patient with achalasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 389-394 [PMID: 22508324 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328353af8f]

29 Boeckxstaens G, Zaninotto G. Achalasia and esophago-gastric junction outflow obstruction: focus on the subtypes. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 Suppl 1: 27-31 [PMID: 22248105 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01833.x]

30 Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, Elizalde JI, Gaudric M, Smout AJ, Tack J, Busch OR, Zaninotto G, Boeckxstaens GE. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013; 144: 718-725; quiz e13-e14 [PMID: 23277105 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.027]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 803-809

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.803

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

文献综述 REVIEW

应用异常凝血酶原在乙型肝炎病毒感染者中筛查HCC研究进展

赵 琴, 刘园园, 雷 旭, 雷飞飞, 李 刚, 李 芳, 李金科, 杨 靖, 刘 龙, 谭华炳

赵琴, 刘园园, 雷旭, 雷飞飞, 李刚, 李芳, 李金科, 杨靖, 刘龙, 谭华炳, 湖北医药学院附属人民医院肝病研究所 湖北省 十堰市 442000

赵琴, 房县人民医院检验科 湖北省十堰市 442100

赵琴, 主管技师, 主要从事临床病原学检验工作.

作者贡献分布: 课题设计、论文定稿及审校工作主要由谭华炳完成; 赵琴在谭华炳的指导下完成论文撰写; 刘园园、雷旭、雷飞飞、李刚、李芳、李金科、杨靖及刘龙参与文献的收集与整理.

通讯作者: 谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院肝病研究所. renmthb@163.com

收稿日期: 2017-01-02
修回日期: 2017-02-14
接受日期: 2017-02-20
在线出版日期: 2017-03-28

PIVKA-Ⅱ as a screening marker for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection

Qin Zhao, Yuan-Yuan Liu, Xu Lei, Fei-Fei Lei, Gang Li, Fang Li, Jin-Ke Li, Jing Yang, Long Liu, Hua-Bing Tan

Qin Zhao, Yuan-Yuan Liu, Xu Lei, Fei-Fei Lei, Gang Li, Fang Li, Jin-Ke Li, Jing Yang, Long Liu, Hua-Bing Tan, Institute of Liver Disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Qin Zhao, Clinical Laboratory, Fang County Renmin Hospital, Shiyan 442100, Hubei Province, China

Correspondence to: Hua-Bing Tan, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, 39 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province, China. renmthb@163.com

Received: 2017-01-02
Revised: 2017-02-14
Accepted: 2017-02-20
Published online: 2017-03-28

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection is highly prevalent in China. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer in the world, and HBV infection is the most common predisposing factor for HCC. China has 53.3% of HCC cases worldwide and 80% of HCC cases are related to HBV-associated hepatitis. HCC grows silently with mild or no symptoms until advanced. Due to the absence of effective treatment for advanced stage hepatic cancer, screening for high-risk population for early detection is of particular importance. Alpha fetoprotein (AFP) is the most widely used biomarker for HCC surveillance, but has a sensitivity of only 60%, and it is easy to be effected by other factors. Studies have suggested that the level of prothrombin induced by vitamin K absence-Ⅱ (PIVKA-Ⅱ) in serum (40 mAU/mL) could be used as a predictive biomarker of HCC. PIVKA-Ⅱ proved to be superior to AFP for early detection of HCC with regard to higher sensitivity and specificity. Furthermore, PIVKA-Ⅱ can be used to discriminate between different histopathological grades of HCC. The combined detection of PIVKA-Ⅱ and AFP in HCC is important for early diagnosis, therapeutic efficiency and prognosis evaluation, especially in AFP-negative HCC.

背景资料

我国由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占总患者的80%, 占世界患者的53.5%, 确诊后80%为中晚期HCC, 失去最佳治疗机会. 在HBV感染者中早期筛查HCC十分重要. 既往筛查指标甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)敏感性较低, 1/3以上HCC患者检测阴性. 寻找敏感性高、特异性高的早期筛查项目是当前研究的热点.

同行评议者

何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病Ⅱ科; 黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科

研发前沿
异常凝血酶原也称维生素K缺乏诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-Ⅱ), 由HCC细胞分泌, HCC患者血中PIVKA-Ⅱ水平升高是HCC细胞的特性, 检测血中PIVKA成为早期筛查HCC较理想的指标. 本文通过综述文献发现, PIVKA-Ⅱ与AFP联合是早期筛查HCC的较理想指标.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Screening; Prothrombin induced by vitamin K absence-Ⅱ; Alpha-fetoprotein; Research progress

Zhao Q, Liu YY, Lei X, Lei FF, Li G, Li F, Li JK, Yang J, Liu L, Tan HB. PIVKA-Ⅱ as a screening marker for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 803-809 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/803.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.803

摘要

我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高发地区, 由HBV感染引起的肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占HCC患者的80%, 我国的HCC患者占世界HCC患者的53.5%. 与HCC危害相反, 我国HCC确诊后80%为中晚期HCC, 失去最佳治疗机会. 在HBV感染者中早期筛查HCC患者是肝病学界一直在探索的问题. 既往用于筛查HCC的指标甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)敏感性较低, 几乎有1/3的HCC检测阴性. 寻找敏感性高、特异性高的HCC早期筛查项目成为肝病学界研究的热点. 异常凝血酶原也称为维生素K缺乏诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-Ⅱ)由HCC细胞分泌, HCC患者血中PIVKA-Ⅱ水平升高是HCC细胞的特性, 检测血中PIVKA成为筛查HCC较理想的指标. 本文通过综述国内外文献, 得出以下结论: (1)PIVKA-Ⅱ是HCC的产物; (2)PIVKA-Ⅱ与HCC病情关系密切, 应用PIVKA-Ⅱ在HBV感染者中诊断HCC和判断预后是可行的; (3)将应用PIVKA-Ⅱ筛查HCC的标准定为40 mAU/mL, 有利于提高敏感性和特异性; (4)PIVKA-Ⅱ联合AFP筛查HCC, 有利于提高诊断的敏感性和特异性, 在AFP阴性HCC患者的PIVKA-Ⅱ和AFP联合检测意义更大; (5)PIVKA-Ⅱ在国内外众多指南中被指定为HCC筛查指标.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞肝癌; 筛查; 异常凝血酶原; 甲胎蛋白; 研究进展

核心提要: 本文通过综述, 确认异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-Ⅱ)是在乙型肝炎病毒感染者中早期筛查肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的有效指标: PIVKA-Ⅱ是HCC的产物, PIVKA-Ⅱ与HCC病情关系密切, 可用于诊断HCC和判断预后; PIVKA-Ⅱ在甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)阴性HCC患者中阳性率高, 有利于早期发现AFP阴性HCC; PIVKA-Ⅱ和AFP联合检测意义更大.

赵琴, 刘园园, 雷旭, 雷飞飞, 李刚, 李芳, 李金科, 杨靖, 刘龙, 谭华炳. 应用异常凝血酶原在乙型肝炎病毒感染者中筛查HCC研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 803-809 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/803.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.803

0 引言

中国是“乙肝大国”, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是中国第一大传染病, 2006年全国HBV血清流行病学调查表明, 我国1-59岁一般人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)携带率为7.18%[1]. 中国是“肝癌大国”, 全世界每年发生肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)130万例, 53.5%为中国人, HCC是中国人发病率第5高的恶性肿瘤. 全球每年近60万患者死于HCC, 高居癌症相关性死亡原因第3位[2], 中国的HCC死亡率与国外报告相似[3]. HCC早发现、早诊断、早治疗、规范治疗是提高治愈率的关键, 但近80%的HCC患者都是到了中、晚期才能明确诊断, 是导致死亡率居高不下的原因[4]. HBV感染与HCC关系密切, 约75%-80%的HCC患者由HBV感染引起[5,6]. 鉴于中国高HBV感染率、高HCC发病率以及HBV感染和HCC的关系, 选择灵敏度较高、特异性较高的检测方法, 在HBV感染者中早期筛查HCC患者具有重要的临床意义和社会意义.

1 寻找HCC诊断的血清学指标是当前学术研究的热点

基于HCC发病率高、病死率高、早期诊断率低、早期治疗率低, 规范治疗率有待提高的现状. 寻找HCC早发现、早诊断的技术, 达到早治疗HCC, 并能指导规范治疗、科学判断预后的HCC筛查技术是肝病学术界研究的热点. 根据中国国情, HCC筛查指标必须具有操作简便、价格合理、较高敏感性、较好特异性、无创伤的特点, 才能发挥早期筛查的作用并加以推广. 肝脏超声检查在HCC筛查中发挥了一

定的作用, 但在HCC诊断中影像学显影下出现肉眼可分辨的病灶区时病情已达中晚期居多, 对HCC早期诊治意义不大[7].

目前, 甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)是临床上常用的早期筛查HCC血清学标志物. 但是, 在HCC患者中AFP检测的灵敏度和特异性分别在39%-64%、76%-91%, 其中约40%的HCC患者AFP并不升高, 呈阴性[8,9]. 而且, 在小HCC(肿瘤直径<5 cm)中AFP阳性率仅为25%. 在欧洲AFP阴性率更高, 包括肝内胆管癌、高分化和低分化的HCC或HCC已坏死液化者AFP水平均可出现不增高的情况[10]. 显然, AFP并不是早期筛查HCC的良好指标, 寻找早期筛查HCC的指标成为国内外肝病学界研究的热点. 经过几十年的系统研究, 异常凝血酶原为脱γ羧基凝血酶原(des-gamma-carboxy-prothrombin, DCP)的简称, 也称为维生素K缺乏诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-Ⅱ), 以其较好的敏感性、较高的特异性成为学界公认的早期筛查HCC的指标.

2 PIVKA-Ⅱ是HCC的产物

PIVKA-Ⅱ与正常凝血酶原的区别在于其氨基酸特定位置上的谷氨酸残基未经羧基化. 既往认为, HCC细胞中γ谷氨酰羧化酶活性受损、维生素K代谢异常导致维生素K可用性下降, 从而导致凝血酶原前体在HCC组织中过表达[11]等, 故将DCP又称为PIVKA-Ⅱ. 但现有研究证明, DCP与维生素K代谢异常无关: 临床研究证明, HCC患者在肿瘤切除或治疗消退后PIVKA-Ⅱ水平很快下降乃至正常范围, 说明PIVKA-Ⅱ是HCC细胞自身的产物, PIVKA-Ⅱ水平显著升高与维生素K缺乏无关[11-15]; 为进一步证实上述推断, 研究者开展的动物实验证实, 在肿瘤种植后2 wk, 血中PIVKA-Ⅱ水平开始升高, 且随着时间延长而逐渐增高[16], 补充维生素K, PIVKA-Ⅱ含量并不降低; HCC细胞株经过培养后, 在基质中测得高浓度的PIVKA-Ⅱ, 与培养时间长短及培养细胞浓度呈正相关[11]; 而其他癌细胞株培养后未能检测出PIVKA-Ⅱ. 以上临床实验和动物实验说明, HCC患者血中PIVKA-Ⅱ水平升高是HCC细胞的特性. 当肝脏发生HCC时, 内质网不能将PIVKA-Ⅱ羧化成有活性的正常凝血酶原, 从而使血清PIVKA-Ⅱ水平升高. 发现血液中PIVKA-Ⅱ异常升高, 就可以为HCC发现提供依据. 为规范学术用语, 与有关研究接轨, 本文仍将异常凝血酶原简称为PIVKA-Ⅱ.

3 应用PIVKA-Ⅱ在HBV感染者中筛查HCC

3.1 应用PIVKA-Ⅱ在HBV感染者中诊断HCC的可行性 嗜肝病毒是公认的致HCC因子, 中国HBV感染是最主要的致HCC因子, 中国80%的HCC与HBV感染相关, PIVKA-Ⅱ改变与HBV感染相关HCC密切相关. HBV相关HCC患者高浓度的PIVKA-Ⅱ有更明显的恶性肿瘤特征[16], HBV相关性HCC患者中PIVKA-Ⅱ诊断HCC的敏感性优于AFP[17]. 国内外众多学者分析PIVKA-Ⅱ与AFP在筛查HCC方面的优势: 朱宇等[18]采用比较曲线下面积, 血清PIVKA-Ⅱ检测HCC的能力显著优于AFP, 可增加HCC诊断的敏感性.

3.2 应用PIVKA-Ⅱ筛查HCC的标准及应用 应用PIVKA-Ⅱ诊断HCC, 选择正常值范围非常关键. 研究[19]发现, 测量血清PIVKA-Ⅱ单独诊断HCC的临界点选择20、30、40及60 mAU/mL时, 敏感性分别为77.1%、59.4%、55.2%、52.1%, 特异性分别为58.4%、80.5%、90.9%、96.1%, 说明选用PIVKA-Ⅱ40 mAU/mL作为诊断HCC的临界点时, 效能最高. 目前, 国内外临床上应用PIVKA-Ⅱ早期筛查HCC的检测点就定在40 mAU/mL. 有些个案也能在一定程度上说明PIVKA-Ⅱ在HCC早期筛查中的效果, 奥田博明[20]报道1例肝硬化患者PIVKA-Ⅱ含量初为80 mAU/mL, 4 mo后PIVKA-Ⅱ升至110 mAU/mL, 超声波检查发现HCC大小为1.2 cm×1.4 cm, 以后随着肿瘤增至1.5 cm×1.7 cm和2.4 cm×2.8 cm, PIVKA-Ⅱ分别为150 mAU/mL和310 mAU/mL; 在这个病程中, AFP含量始终在10 ng/mL以下. 有作者随访了1例慢性活动性肝炎患者, 当PIVKA-Ⅱ含量从正常升至780 mAU/mL时, 发现1个直径为4 cm的HCC肿块[13]. 我们在临床上发现1例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者, 随访过程中PIVKA-Ⅱ升高至128 mAU/mL, 而AFP正常, 肝脏增强MRI检测未发现HCC, 随访至第3月在肝脏发现1个1.1 cm的HCC, 也说明PIVKA-Ⅱ在HCC早期筛查中具有重要意义. 临床上, 肝硬化结节和HCC结节鉴别诊断

相关报道

本文重点在“HBV感染者中早期筛查HCC”, 特别强调临床与检验的结合, 提出了根据HBV感染者临床表现、HBV DNA、HBV标志物不同, 联合应用PIVKA-Ⅱ、AFP、影像学早期筛查HCC的时间周期, 对在HBV感染者中早期发现HCC患者具有指导意义.

创新盘点

HBV感染是我国第一大传染病, 又是我国HCC的主要致病原因. 本文从HBV感染防治、临床与临床检验相结合、预后判断的角度谈HCC早期筛查, 从合理治疗的角度谈早期诊断, 有利于早发现、早诊断、早治疗及规范治疗.

十分重要又十分关键, 在鉴别上PIVKA-Ⅱ可以发挥重要作用. PIVKA-Ⅱ的血清水平在慢性肝炎急性加重和肝硬化等慢性肝病患者中不会升高, 而活动性肝炎和肝硬化患者体内AFP均有不同程度的升高, 因此PIVKA-Ⅱ比AFP在HCC的鉴别诊断中更具特异性[11]. 动态检测PIVKA-Ⅱ水平变化能够较好地协助临床正确评价HCC的发生、发展、浸润转移和复发, 可以作为HCC预后的一个重要指标[21]. 临床根据HBV感染危害程度, 对HBV感染者48 wk筛查1次PIVKA-Ⅱ, 但有肝硬化、HCC家族史者增加筛查的频度; 对CHB患者每24 wk筛查1次PIVKA-Ⅱ, 对有肝硬化、HCC家族史者增加筛查频度; 对肝硬化患者每12 wk筛查1次PIVKA-Ⅱ, 对有HCC家族史者增加筛查频度; 所有需要筛查的人群, 根据临床需要增加筛查.

3.3 PIVKA-Ⅱ联合AFP筛查HCC HBV感染相关HCC由于发病机制复杂, 恶性程度高, 早发现、早诊断、早治疗、规范治疗是改善预后的关键. 要达到早发现、早诊断、早治疗、规范治疗, 现有技术条件下, 联合具有互补性、价格合理、无创性的筛查技术十分关键. 有多重联合筛查的模式, 将既往筛查项目AFP与PIVKA-Ⅱ联合是国内外最常用的联合模式, AFP和PIVKA-Ⅱ具有显著意义的相关关系, 且二者具有互补关系, 所以两者同时测定可以提高HCC阳性诊断率. 多中心PIVKA-Ⅱ和/或AFP筛查HCC研究对1099例HCC患者进行临床试验研究显示, AFP单独诊断HCC的灵敏度、特异性和准确性分别为72.2%、76.1%和85.2%, PIVKA-Ⅱ单独诊断HCC的灵敏度、特异性和准确性分别为77.3%、90.4%和86.6%[22-24]; 而AFP与PIVKA-Ⅱ联合诊断HCC时, 其灵敏度、特异性和准确性分别为86.1%、83.1%、84.0%[25]. 更早时期研究发现, PIVKA-Ⅱ单独诊断HCC的灵敏度和特异性分别为72.7%和95.4%, 而AFP单独诊断HCC的灵敏度和特异性分别为65.3%和63.3%[26,27]; PIVKA-Ⅱ用于诊断HCC有较高的敏感性和特异性, 断价值高于AFP, 两指标在早期HCC的诊断上没有相关性, 两指标联合可以明显提高早期HCC的诊断效率[28,29]. 国内有多篇较大标本量检测[30-34], 对比分析AFP、PIVKA-Ⅱ单用和联合的临床研究, 均显示出联合检测在HCC早期筛查中具有良好结果, 可提高其单独检测的效能. 说明PIVKA-Ⅱ联合AFP在HBV感染者HCC早期筛查中具有重要意义.

3.4 AFP阴性HCC患者的PIVKA-Ⅱ和AFP联合检测意义更大 临床发现, AFP在CHB、肝炎后肝硬化、HBV相关肝衰竭患者中均有升高, 但因病情而异. 但如果发现AFP升高就需要考虑HCC. 基于此, AFP作为HBV感染者早期筛查HCC的指标. 但因AFP在转录水平上受多种因素调控, 约1/3的HCC患者血清AFP水平正常, 即所谓的AFP阴性HCC[35]. 这类患者临床表现极不典型, 适宜手术、肝脏原位移植等治疗技术的小HCC所占比率大, 早发现、早诊断、早治疗可以显著提高治愈率, 减少复发率, 选择有效的联合检测技术具有重要意义. 最新研究[36]显示, AFP阴性HCC患者PIVKA-Ⅱ敏感性达92%. 既往研究结果提示, PIVKA-Ⅱ在AFP阴性的HCC患者中的敏感性是46.2%[37], Mita等[27]PIVKA-Ⅱ在AFP阴性的HCC患者中的敏感性为69%, Choi等[22]对90例HCC患者血清进行对比检测发现, 有38例(占总患者人数的42.2%)患者AFP<20 μg/mL, 这通常在临床诊断中并不会引起医师的注意, 而PIVKA-Ⅱ以40 mAU/mL为临界值判断, 其检出灵敏度可以达到95.9%. 4组研究PIVKA-Ⅱ虽然在AFP阴性HCC中阳性率不同, 但均显示出PIVKA-Ⅱ在AFP阴性HCC患者中的早期筛查HCC的优势, 说明AFP与PIVKA-Ⅱ联合应用在诊断HCC患者的灵敏度和特异性平衡方面有优越性[38,39]. 至于敏感性差距, 可能与HCC病因不同、入组病例一般情况不同有关.

3.5 PIVKA-Ⅱ与HCC病情关系密切 PIVKA-Ⅱ不但在HCC筛查中显示出优势, 而且与HCC分期与治疗效果有较好的相关性, 更在原发性HCC与转移性肝癌鉴别上具有优势. 在HCC、慢性肝病、继发性肝癌、其他肝脏病变和消化系肿瘤等不同类型疾病的患者中检测PIVKA-Ⅱ含量, 其中HCC患者中阳性率为77.3%, 其他分别为7.4%、23.2%、7.8%、7.9%[40]. HCC患者的PIVKA-Ⅱ值达到1000 mAu/mL, 其他疾病PIVKA-Ⅱ仅约为50 mAu/mL[41]. 而且, PIVKA-Ⅱ也与HCC的分期相关, Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期HCC患者PIVKA-Ⅱ的中位值分别为557.0、1788.5和8171.0 mAu/mL[42], 对313例HCC患者检测发现, 肿瘤直径≥5 cm的患者PIVKA-Ⅱ含量明显高于肿瘤直径小于

或等于5 cm的患者(P<0.01); 同时PIVKA-Ⅱ数值和肿瘤TNM分期呈正相关, TNM1期患者检测数值明显高于2、3期患者PIVKA-Ⅱ检测数值[43]. PIVKA-Ⅱ滴度在观察治疗效果上也显示出一定的优势, 69例经过手术、肝动脉化学栓塞疗法和射频消融术治疗后病情有缓解的患者, 治疗前和治疗后PIVKA-Ⅱ含量阳性的比例由76.8%降为14.5%[26]. 在HCC复发患者, PIVKA-Ⅱ检测值达到455 mAU/mL, 而AFP处于正常水平[43]. 在HCC复发和肝内外转移预判上, PIVKA-Ⅱ也显示出明显优势, 对180例小HCC患者回顾性分析发现, 术前PIVKA-Ⅱ≥200 mAU/mL成为HCC复发的独立危险因素[44]. PIVKA-Ⅱ的高血清水平反映HCC的侵袭性和组织血管浸润程度, 作为预测HCC肝外转移, 尤其是微小HCC转移的重要指标[45]. 对354例HCC患者进行研究发现, 76例在观察期内肿瘤肝外转移的患者, 其PIVKA-Ⅱ≥300 mAU/mL, 经Cox回归多因素分析发现, PIVKA-Ⅱ为最显著的独立危险因子, 转移概率是PIVKA-Ⅱ低组的3.7倍, 而同一时期AFP水平的差异并未影响病情进展[46]. PIVKA-Ⅱ在预测HCC肝内外转移方面具有的优势, 与PIVKA-Ⅱ可以通过结合到激酶插入结构域受体, 刺激细胞增殖和血管内皮细胞的迁移, 这一方面为肿瘤迁移侵袭提供了条件, 另一方面通过检测PIVKA-Ⅱ预判HCC转移的可能性[47]. 近期一项国内研究[48]进一步证实, PIVKA-Ⅱ用于诊断HCC灵敏度和特异性均优于AFP, 可以显著提高对HCC诊断的灵敏度和特异性. HCC是唯一被认可可以临床诊断的恶性肿瘤, 肿瘤标志物(PIVKA-Ⅱ、AFP)联合影像学诊断居有非常重要的意义, 单纯肿瘤标志物不能作出HCC诊断. 因此, PIVKA-Ⅱ和/或AFP超过临界值时, 即使腹部超声无法检测到病变, 也需要实施更高灵敏度的检查如动态CT、MRI, 必要时需要进行增强CT、增强MRI检测; 如果仍为阴性要动态观察, 可能在观察过程中发现HCC病灶. 通过PIVKA-Ⅱ、AFP联合检测能更好更快地对HCC做出早期诊断, 并进而早期治疗, 规范治疗, 从而降低HCC复发、转移, 改善预后.

4 PIVKA-Ⅱ在国内外指南中HCC筛查中的价值

鉴于PIVKA-Ⅱ在HCC筛查中的敏感性、特异性, 众多的指南均将其列为HCC筛查的指标. 日本肝病学会建议HBV感染相关肝病每3-6 mo进行PIVKA-Ⅱ联合AFP检测, 对于高危患者增加CT/MRI检查, 以进行肝癌的早期诊断[49]. 根据国内外研究成果, 以及早期筛查HCC的需要, 《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》和《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》[50,1]均将PIVKA-Ⅱ列为HCC早期筛查指标.

5 展望

PIVKA-Ⅱ在HCC早期诊断中的价值优于AFP, 而且PIVKA-Ⅱ联合AFP在HCC早期诊断中的价值更大, 但由于原有检测制剂不稳定, 导致推广应用困难. 近年来, 检测试剂的进步, 采用酶促化学发光免疫检测法检测PIVKA-Ⅱ, 只需取少量血液即可以快速准确的测定PIVKA-Ⅱ含量, 经济节约、安全有效, 有利于HCC的早发现、早诊断、早治疗、规范治疗, 并对HCC预后有一定指导意义, 将为我国HCC筛查发挥重要作用.

应用要点

本文综述了应用PIVKA-Ⅱ在HBV感染者中早期筛查HCC的价值, 其在HCC筛查中有较高敏感性和特异性, 对AFP阴性HCC价值更高, 将PIVKA-Ⅱ与AFP联合, 可提高在HBV感染者中早期筛查HCC的效果, 达到早发现、早诊断、早治疗、科学判断预后, 应用前景广泛.

6 参考文献

1 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015). 中国病毒学杂志 2015; 5: 401-424

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

4 徐靖宇, 江义霞, 谢睿, 金海, 文国容, 庹必光. NCX1在肝癌中的表达、调控Ca2 浓度及其对肝癌细胞增殖和迁移的影响. 中国癌症杂志 2016; 26: 735-742

5 Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 384: 2053-2063 [PMID: 24954675 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8]

6 Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]

7 辛文瀚, 罗萍. PIVKA-Ⅱ用于肝癌诊疗的研究进展. 检验医学与临床杂志 2016; 13: 991-993

8 Jia X, Liu J, Gao Y, Huang Y, Du Z. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Arch Med Res* 2014; 45: 580-588 [PMID: 25446613 DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.11.002]

9 Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein & lt; 20 ng/mL. *Cancer Sci* 2011; 102: 1025-1031 [PMID: 21244578 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01875.x]

名词解释

异常凝血酶: 脱γ羧基凝血酶原的简称, 既往认为与维生素K缺乏有关, 故称为维生素K缺乏诱导的蛋白质(PIVKA-Ⅱ), PIVKA-Ⅱ与正常凝血酶原的区别在于其氨基酸特定位置上的谷氨酸残基未经羧基化. 目前证实, PIVKA-Ⅱ是HCC细胞自身的产物.

10 汤昭猷. 现代肿瘤学. 第3版. 上海: 复旦大学出版社, 2012: 345
11 Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-γ-carboxyprothrombin. *Liver Int* 2011; 31: 22-35 [PMID: 20874725 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02348.x]
12 Okuda H, Obata H, Nakanishi T, Furukawa R, Hashimoto E. Production of abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) by hepatocellular carcinoma. A clinical and experimental study. *J Hepatol* 1987; 4: 357-363 [PMID: 3036940 DOI: 10.1016/S0168-8278(87)80546-9]
13 Fujiyama S, Morishita T, Sagara K, Sato T, Motohara K, Matsuda I. Clinical evaluation of plasma abnormal prothrombin (PIVKA-II) in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1986; 33: 201-205 [PMID: 2433199]
14 Lefrère JJ, Gozin D, Soulier JP, Bettan L, Mavier P, Dhumeaux D, Guillaumont M, Leclercq M. Specificity of increased des-gamma-carboxyprothrombin in hepatocellular carcinoma after vitamin K1 injection. *J Hepatol* 1987; 5: 27-29 [PMID: 2821104 DOI: 10.1016/S0168-8278(87)80057-0]
15 Shah DV, Engelke JA, Suttie JW. Abnormal prothrombin in the plasma of rats carrying hepatic tumors. *Blood* 1987; 69: 850-854 [PMID: 3814818]
16 Kim HS, Park JW, Jang JS, Kim HJ, Shin WG, Kim KH, Lee JH, Kim HY, Jang MK. Prognostic values of alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 482-488 [PMID: 19197197 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318182015a]
17 Truong BX, Yano Y, VAN VT, Seo Y, Nam NH, Trach NK, Utsumi T, Azuma T, Hayashi Y. Clinical utility of protein induced by vitamin K absence in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Biomed Rep* 2013; 1: 122-128 [PMID: 24648907 DOI: 10.3892/br.2012.4]
18 朱宇, 王海, 王宏洁, 王憨杰, 韩彬彬, 张春, 李学祥, 杜君, 齐军. 血清PIVKA-Ⅱ在肝癌诊断中的应用. 临床和实验医学杂志 2014; 13: 513-516
19 Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Kume Y, Ikeda H, Norman GL, Shums Z, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1272-1282 [PMID: 20625772 DOI: 10.1007/s00535-010-0278-5]
20 奥田博明. 肝細胞癌と異常プロトロンビンPIVKA-Ⅱ. 肝胆膵 1987; (14): 759
21 李俊利, 尚佳, 宁会彬, 郭恩恩, 何佳. PIVKA-Ⅱ在肝细胞癌诊断及预后判断中的作用. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 171-174
22 Choi JY, Jung SW, Kim HY, Kim M, Kim Y, Kim DG, Oh EJ. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 339-346 [PMID: 23372355 DOI: 10.3748/wjg.v19.i3.339]
23 Seo SI, Kim HS, Kim WJ, Shin WG, Kim DJ, Kim KH, Jang MK, Lee JH, Kim JS, Kim HY, Kim DJ, Lee MS, Park CK. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3928-3935 [PMID: 25852278 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3928]
24 廖远泉. PIVKA-Ⅱ检验诊断肝细胞癌的临床应用(日文译文). 临床检验杂志(电子版) 2012; 1: 116-118
25 Park H, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Han KH, Seong J. Clinical usefulness of double biomarkers AFP and PIVKA-II for subdividing prognostic groups in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014; 34: 313-321 [PMID: 23895043 DOI: 10.1111/liv.12274]
26 Sakon M, Monden M, Goto M, Kanai T, Umeshita K, Endo W, Mori T. The clinical significance of PIVKA-II determination in patients with hepatocellular carcinoma: a comparative study with alpha-fetoprotein. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1990; 91: 588-593 [PMID: 1696680]
27 Mita Y, Aoyagi Y, Yanagi M, Suda T, Suzuki Y, Asakura H. The usefulness of determining des-gamma-carboxy prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1643-1648 [PMID: 9576283 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980501)82:9<1643::AID-CNCR8>3.0.CO;2-B]
28 黄述婧, 姜菲菲, 王颖, 于艳华, 娄金丽. AFP与PIVKA-Ⅱ联合检测在原发性肝癌诊断中的应用研究. 标记免疫分析与临床杂志 2016; 23: 1134-1138, 1128
29 毛艳红. PIVKA-Ⅱ联合AFP对原发性肝癌的诊断价值. 肝脏杂志 2016; 21: 1056-1059
30 秦燕, 肖毅, 王曦, 彭燕, 谢静, 曲远青, 赵鑫. AFP、PIVKA联合AFP-L3诊断肝硬化患者合并肝癌的价值研究. 成都医学院学报 2016; 11: 585-588, 591
31 季婷婷, 林讷, 徐芳, 金晓昇, 应卫星. PIVKA-II在原发性肝癌中的诊断价值. 肝胆胰外科杂志 2015; 27: 315-317
32 Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Kim HY, Lee WM, Bonkovsky HL, Dienstag JL. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138: 493-502 [PMID: 19852963 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.031]
33 Sharma B, Srinivasan R, Chawla YK, Kapil S, Saini N, Singla B, Chakraborthy A, Kalra N, Duseja A, Dhiman RK. Clinical utility of prothrombin induced by vitamin K absence in the detection of hepatocellular carcinoma in Indian population. *Hepatol Int* 2010; 4: 569-576 [PMID: 21063479 DOI: 10.1007/s12072-010-9186-2]
34 Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, Kudo M, Lee JM, Choi BI, Poon RT, Shiina S, Cheng AL, Jia JD, Obi S, Han KH, Jafri W, Chow P, Lim SG, Chawla YK, Budihusodo U, Gani RA, Lesmana CR, Putranto TA, Liaw YF, Sarin SK. Asian Pacific

Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010; 4: 439-474 [PMID: 20827404 DOI: 10.1007/s12072-010-9165-7]
35 王静, 石明伟, 张侠. 甲胎蛋白阴性原发性肝癌诊断进展. 医学综述杂志 2016; 22: 269-273
36 林莺莺, 陈燕, 陈岩松, 胡敏华, 周旭升, 罗玲清. 异常凝血酶原(PIVKA)检测在肝细胞癌中的临床价值. 现代免疫学杂志 2015; 35: 328-333, 327
37 Ha TY, Hwang S, Kim KH, Lee YJ, Ahn CS, Moon DB, Song GW, Park KM, Kim N, Lee SG. Expression pattern analysis of hepatocellular carcinoma tumor markers in viral hepatitis B and C patients undergoing liver transplantation and resection. *Transplant Proc* 2014; 46: 888-893 [PMID: 24767373 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.12.037]
38 Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, Saito A, Hayashi N, Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M. Comparison of clinicopathological features of patients with hepatocellular carcinoma seropositive for alpha-fetoprotein alone and those seropositive for des-gamma-carboxy prothrombin alone. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1290-1296 [PMID: 11903749 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02610.x]
39 濮珏彪, 王学锋, 彭奕冰. 血清异常凝血酶原检测在原发性肝癌临床诊断中的应用. 检验医学杂志 2014; 29: 270-273
40 Kuromatsu R, Tanaka M, Shimauchi Y, Shimada M, Tanikawa K, Watanabe K, Yokoo T. Usefulness of ED036 kit for measuring serum PIVKA-II levels in small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 1997; 32: 507-512 [PMID: 9250899 DOI: 10.1007/BF02934091]
41 Suh SW, Lee KW, Lee JM, You T, Choi Y, Kim H, Lee HW, Lee JM, Yi NJ, Suh KS. Prediction of aggressiveness in early-stage hepatocellular carcinoma for selection of surgical resection. *J Hepatol* 2014; 60: 1219-1224 [PMID: 24548529 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.027]
42 Kim DY, Paik YH, Ahn SH, Youn YJ, Choi JW, Kim JK, Lee KS, Chon CY, Han KH. PIVKA-II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1: 52-57 [PMID: 18087182 DOI: 10.1159/000111707]
43 Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 325-339 [PMID: 23149850 DOI: 10.1245/s10434-012-2513-1]
44 Kim JM, Hyuck C, Kwon D, Joh JW, Lee JH, Paik SW, Park CK. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 1371-1378 [PMID: 23443153 DOI: 10.1007/s00268-013-1966-0]
45 Bae HM, Lee JH, Yoon JH, Kim YJ, Heo DS, Lee HS. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II production is a strong predictive marker for extrahepatic metastases in early hepatocellular carcinoma: a prospective evaluation. *BMC Cancer* 2011; 11: 435 [PMID: 21985636 DOI: 10.1186/1471-2407-11-435]
46 Ertle JM, Heider D, Wichert M, Keller B, Kueper R, Hilgard P, Gerken G, Schlaak JF. A combination of α-fetoprotein and des-γ-carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2013; 87: 121-131 [PMID: 23406785 DOI: 10.1159/000346080]
47 Fujikawa T, Shiraha H, Ueda N, Takaoka N, Nakanishi Y, Matsuo N, Tanaka S, Nishina S, Suzuki M, Takaki A, Sakaguchi K, Shiratori Y. Des-gamma-carboxyl prothrombin-promoted vascular endothelial cell proliferation and migration. *J Biol Chem* 2007; 282: 8741-8748 [PMID: 17255102 DOI: 10.1074/jbc.M609358200]
48 沈聪龙, 郑丽萍. 血清PIVKA-Ⅱ、AFP联合检测在肝癌诊断中的应用. 中国现代医生杂志 2016; 54: 21-23
49 建石良介. 肝細胞癌と異常プロトロンビンPIVKA-Ⅱ. 日本医学介绍 2005; 26: 51
50 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 929-946

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

同行评价

我国是HBV感染大国, 也是HCC发病大国. HBV感染是HCC的主要致病原因, 在HBV感染者中筛查HCC的重要性不言而喻. 本文通过文献综述的方法, 介绍PIVKA-Ⅱ与AFP联合在HBV感染者中早期筛查HCC的重要价值, 以及PIVKA-Ⅱ在HCC预后判断中的价值, 对指导临床应用已有研究成果, 规范HCC诊治具有重要意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 810-815

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.810

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

文献综述 REVIEW

普拉梭菌与肠道疾病关系的研究进展

黄晓丽, 王国品, 于成功

背景资料

正常人体胃肠道细菌微生态处于一种平衡状态, 若这种平衡被破坏将会引起许多相关疾病, 目前菌群失调越来越受到人们的重视. 普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*, *F. prausnitzii*)是健康人类肠道共生菌的一个重要组成部分, 对人类的健康发挥着重要的作用. 最近研究发现一些肠道疾病肠内*F. prausnitzii*数量的发生了很大的变化.

黄晓丽, 王国品, 东南大学附属南京江北人民医院消化科 江苏省南京市 210048

于成功, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化科 江苏省南京市 210008

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470819.

作者贡献分布: 本文综述由黄晓丽完成; 王国品与于成功审校.

通讯作者: 于成功, 教授, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化科.
chenggong_yu@nju.edu.cn
电话: 025-83106666

收稿日期: 2017-01-15
修回日期: 2017-02-18
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-03-28

Advances in understanding relationship between *Faecalibacterium prausnitzii* and intestinal disease

Xiao-Li Huang, Guo-Pin Wang, Cheng-Gong Yu

Xiao-Li Huang, Guo-Pin Wang, Department of Gastroenterology, Nanjing Jiangbei People's Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210048, Jiangsu Province, China

Cheng-Gong Yu, Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470819.

Correspondence to: Cheng-Gong Yu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. chenggong_yu@nju.edu.cn

同行评议者

金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科; 刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 钱福初, 副主任技师, 湖州市中心医院中心实验室; 王多春, 研究员, 中国疾病预防控制中心传染病所

Received: 2017-01-15
Revised: 2017-02-18
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-03-28

Abstract

Recently, the relationship between intestinal dysbacteriosis and intestinal disease has become a hot research topic. As one of the most abundant symbiotic bacteria in the human gut, *Faecalibacterium prausnitzii* plays an important role in intestinal disease and has received more and more attention. This article reviews the advances in the understanding of the mechanism of action and active ingredients of this bacterium as well as its relationship with intestinal disease.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Faecalibacterium prausnitzii*; Gut microbial communities; Intestinal disease

Huang XL, Wang GP, Yu CG. Advances in understanding relationship between *Faecalibacterium prausnitzii* and intestinal disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 810-815 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/810.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.810

摘要

肠道菌群失调与肠道疾病的关系一直是当前研究的热点. 普拉梭菌作为人类最丰富的肠道共生菌之一, 其在肠道疾病中所起的作用越来越引起人们的重视. 本文就此菌的作用机制、抗炎有效成分以及与肠道疾病的关系的研究进展作一综述.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 普拉梭菌; 肠道微生物; 肠道疾病

核心提要: 普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii, F. prausnitzii*)是存在于健康人群肠道中最丰富的肠道微生物之一, 其数量的变化与肠道疾病的发生发展有着重要的联系. 本文综述当前的研究进展, 探讨肠道*F. prausnitzii*数量与肠道疾病发生的关系.

黄晓丽, 王国品, 于成功. 普拉梭菌与肠道疾病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 810-815 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/810.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.810

0 引言

普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii, F. prausnitzii*)是存在于健康人群肠道中最丰富的肠道微生物之一, 约占肠道粪便细菌总数的5%[1]. *F. prausnitzii*作为健康人类肠道共生菌的一个重要组成部分对人类的健康发挥着重要的作用, 目前越来越多的研究发现肠内*F. prausnitzii*改变导致的微生态失衡与一些肠道疾病的发病密切相关. 研究认为*F. prausnitzii*和其上清具有抗炎效应, 可明显改善肠道炎症[2]. 本文综合最近发表的文献, 对*F. prausnitzii*的特性、作用机制及与肠道疾病的相关性作一综述.

1 *F. prausnitzi*的命名来历和生物特性

1922年, Prausnit从一例患者的胸腔脓肿中分离出来一种棒状杆菌, 最初被归为梭菌*Fusobacterium*属, 直到1996年此菌的不同人类菌株的完整的16s rRNA基因序列被构建后, 才发现他与梭状芽孢杆菌属结构更接近[3,4]. 2002年Duncan等[5]建议将其归属为一个新的菌种*Faecalibacterium*属, 定义为不产芽胞厌氧菌和不动革兰氏阳性杆菌, 并将此菌更名*Faecalibacterium prausnitzii*, 简称*F. prausnitzii*. *F. prausnitzii*归属于厚壁菌门(*Firmicutes*)柔嫩梭菌属(*Clostridium leptum*), 有多个亚种A2-165、SL3/3、L2/6、M21/2、HTF-F和KLE1255, 其中A2-165是最常见且研究得最多的一种. 现代的种系遗传学分析显示*F. prausnitzii*具有两种不同的种系: Ⅰ型和Ⅱ型, 其中Ⅱ型对区别炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)亚型有一定帮助. *F. prausnitzii*是一种厌氧菌, 对氧极度敏感, 即使在厌氧环境下也很难培养, 但在培养基中加上黄素、半胱氨酸或谷胱甘肽可使其在微需氧环境下生长. *F. prausnitzii*酵解葡萄糖后能够产生大量的丁酸盐、甲酸盐和少量D-乳酸盐.

2 肠内*F. prausnitzi*的影响因素

*F. prausnitzii*在健康人类肠道含量丰富, 在粪便中微生物的5%, 甚至在有些人群中可高达15%[6]. 此菌也广泛分布在一些动物胃肠道, 如哺乳动物猪、牛、小鼠和家禽类鸡[7,8]. *F. prausnitzii*在肠道菌群中的比例受到结肠环境的影响, 肠道中pH值、胆酸盐和氧含量均可影响*F. prausnitzii*的生长[5,9]. 吸烟和要素饮食可降低其在肠道中的含量[10], 肠镜检查前服用聚乙二醇400清肠后肠黏膜相关*F. prausnitzii*也会降低. 一些药物的使用也会影响*F. prausnitzii*在肠道中的含量, 利福昔明可以提高肠道*F. prausnitzii*含量[11], 英夫利昔和大剂量的皮质醇激素也可逆转活动性克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者粪便中降低的*F. prausnitzii*[12]. 某些基因的缺失也可影响肠道菌群的变化, 动物实验显示NOD_2基因敲除小鼠的回肠和盲肠中黏膜相关*F. prausnitzii*的数量明显减少[13].

3 *F. prausnitzi*的抗炎机制

*F. prausnitzii*及其培养上清能够减轻三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)诱导的肠道炎症[1], 具有明确的抗炎效应, 其抗炎效应与调节机体免疫有关. 一个可能的机制是抑制机体核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的活性, NF-κB是参与免疫和炎症的重要转录因子, 其激活后可促进促炎介质的表达. Sokol等[2]发现*F. prausnitzii*培养上清可抑制Caco-2细胞白介素(interleukin, IL)-1β诱导的NF-κB的活性和IL-8的分泌; 另一个免疫因素是*F. prausnitzii*能够诱导外周血单个核细胞生成大量抗炎因子IL-10, 维持肠道的生态稳定, IL-10可抑制干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(tumour necrosis factor-α, TNF-α)、IL-6、IL-12炎性因子的产生, 诱导肠黏膜 Treg细胞的生成和抑制炎症的作用. Rossi等[14]也通过体内外研究证实*F. prausnitzii* A2-165能促进

研发前沿

*F. prausnitzii*是新近发现的一种肠道益生菌, 与肠道疾病, 尤其是炎症性肠病的发病密切相关, 但是其作用的有效成分和其作用的机制目前还未完全阐明, 是目前研究的热点.

相关报道

Sokol等认为*F. prausnitzii*培养上清可抑制白介素(interleukin, IL)-1β诱导的NF-κB的活性和促炎因子IL-8的分泌, 且能够诱导外周血单个核细胞生成大量抗炎因子IL-10, 诱导肠黏膜Treg细胞的生成和抑制炎症的作用, 维持肠道的生态稳定.

创新盘点

以前有关此类文章多是研究类的文献, 本文将目前的最新研究成果进行了分析总结, 综述了*F. prausnitzii*的抗炎有效成分及发病机制, 及其在几种肠道疾病的作用机制.

T细胞的增殖和IL-10的分泌, 抑制IFN-γ^+ T细胞的分化. 近来研究表明*F. prausnitzii*还可以通过临床研究发现人类肠道中树突状细胞(dentritic cell, DC)细胞表达Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)的数量与水平呈负相关, 提示肠道DC的功能可能受此菌的影响[15].

*F. prausnitzii*还可以提高肠黏膜屏障功能. Carlsson等[16]研究认为*F. prausnitzii*上清还可以通过影响肠上皮细胞通透性来增强肠道黏膜屏障功能, 减轻DSS诱导的小鼠结肠和回肠的炎症. Laval等[17]体内外研究也发现*F. prausnitzii*能够提高紧密连接蛋白闭合蛋白和E-钙黏蛋白来减轻TNF-α诱导的肠黏膜高渗状态.

4 *F. prausnitzii*抗炎有效成分

*F. prausnitzii*与其培养上清具有抗炎效应虽然已得到公认, 但是何种物质直接影响机体免疫以及确切的作用机制目前还未阐明. 很多研究认为*F. prausnitzii*是通过其主要分解产物-丁酸盐起作用的, *F. prausnitzii*能够通过发酵葡萄糖产生大量的丁酸盐, *F. prausnitzii*培养上清中含有大量的丁酸盐[18]. 丁酸盐可为肠上皮细胞提供能量, 通过增加紧密蛋白的合成增强肠道黏膜屏障功能, 对保持肠道健康起着重要作用[1]. 丁酸盐还可通过抑制乙酰化酶的活性, 使组蛋白高乙酰化, 从而抑制NF-κB的活性, 减少IL-8的生成, 调节机体免疫; 可通过促进组蛋白乙酰化影响基因表达, 诱导肿瘤细胞大量凋亡, 可以抑制亚硝铵和过氧化氢对机体的毒性作用, 具有抗肿瘤作用. 但有研究显示与*F. prausnitzii*上清中含量相当的丁酸盐并不能完全替代*F. prausnitzii*上清发挥其抗炎作用[1], 提示*F. prausnitzii*上清中可能存在其他代谢产物发挥着重要的作用. Rossi等[19]从HTF-F菌株提取的胞外聚合物基体(extracellular polymeric matrix, EPM)具有抗炎效应, 能够通过调节TLR_2依赖的调节抗原递呈细胞IL-12和IL-10细胞因子的释放, 来达到抗炎作用. Miquel等[20]研究认为水杨酸作为*F. prausnitzii*代谢产物之一能够抑制IL-8细胞因子的释放, 发挥与*F. prausnitzii*上清和丁酸盐相似的抗炎作用, 而*F. prausnitzii*的其他代谢产物莽草酸、棉子糖和α-酮戊二酸均无明显抗炎作用. Quévrain[21] 最近成功从*F. prausnitzii*上清中分离出一种15 kDa的蛋白, 将其命名为微生物抗炎分子(microbial anti-inflammatory molecule, MAM), 能够抑制肠上皮细胞中NF-κB通路, DNBS诱导的小鼠肠道炎症.

5 *F. prausnitzii*与肠道疾病的关系

5.1 炎症性肠病 *F. prausnitzii*的数量在IBD患者肠道中数量较健康人群明显降低, 且与疾病的活动性有关. 成人克罗恩病(Crohn's disease, CD)的粪便和回肠黏膜中*F. prausnitzii*的数量较健康人群明显减少, 活动期CD患者*F. prausnitzii*数量较缓解期明显降低[22]. 同样, Machiels等[23]分析了127例溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者和87例对照组人群, 发现活动性UC患者肠道中*F. prausnitzii* 菌数量明显低于正常对照人群, 且疾病的活动性与*F. prausnitzii*数量呈负相关. 也有研究发现UC患者及其一级亲戚的粪便中*F. prausnitzii*数量较对照人群明显降低[24]. 最近一项关于*F. prausnitzii*和IBD的Meta分析也显示IBD患者粪便和肠道中*F. prausnitzii*均降低, 特别是回肠病变的CD患者最为明显[25]. 有研究认为儿童CD患者粪便中*F. prausnitzii*是升高而不是降低的, 很可能与儿童的肠道微生态与成人不同有关[26]. 也提示炎症性肠病是一种多因素病变, 不同的病变部位、不同发病年龄和严重程度的不同, 其发病原因均不尽相同.

*F. prausnitzii*在IBD患者肠道中数量与病变严重程度、治疗和预后也有明显的相关性. Sokol等[2]研究发现CD经手术治疗患者中, 术后6 mo内复发者术前和术后6 mo肠道黏膜相关*F. prausnitzii*数量均较术后6 mo内未复发的患者明显降低. Varela等[24]的一项横断面研究发现UC患者给5-ASA治疗后病情得到稳定缓解的患者肠道中*F. prausnitzii*数量逐渐增加, 那些肠道中*F. prausnitzii*数量不能增高的患者存在着较高疾病复发风险, 多见于病情严重的、病变范围广泛、缓解期短暂、有频繁复发史者. *F. prausnitzii*在肠道的高定植可阻止疾病的复发, 改善疾病的预后.

5.2 肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以慢性复发性腹痛、腹泻、排便习惯和大便性状异常为主要临床表现的功能性肠道疾病. 目前有研究认为肠道菌群失调与IBS的发生及临床症状密切相关[27]. IBS患者肠道中厚壁菌门和拟杆菌比例较健康人群

升高了2倍[28]. 有研究认为IBD的不同类型也与*F. prausnitzii*相关, 腹泻便秘相交替的IBS中*F. prausnitzii*的数量明显下降, 而腹泻型和便秘型IBS未见减少[29]. Lopez-Siles等[30]用qPCR方法检测了45例CD患者、28例UC、10例IBS及28例对照组人群黏膜相关*F. prausnitzii*和大肠杆菌, 发现IBD患者*F. prausnitzii*明显低于IBS, 而大肠杆菌高于IBS. Soldi等[31]用RT-PCR、变性梯度凝胶电泳技术和新一代测序技术检测了15例非便秘型IBS和健康人群患者粪便中微生物群的组成和差异, 发现IBS患者粪便中*Faecalibacterium*菌属的比例高于健康人群(4.42% *vs* 5.66%),使用利福昔明治疗14 d后, 腹泻症状缓解, *Faecalibacterium*比例明显升高(T_{14}: 8.50% *vs* T_0: 5.58%). *F. prausnitzii*还可通过增强肠道上皮屏障功能, 降低由于压力所致的IBS肠道高敏性, 从而缓解IBS小鼠内脏疼痛, 但上清无镇痛作用[32].

5.3 结直肠癌 *F. prausnitzii*在肠癌患者的肠道分布较健康人群存在差异. Lopez-Siles等[33]用qPCR方法检测了20例结直肠癌患者肠黏膜相关*F. prausnitzii*含量, 发现肠癌的肠道黏膜组织*F. prausnitzii*的含量较健康对照组明显降低. Balamurugan等[34]用16SrRNA测序技术检测了20例结直肠癌、9例上消化道肿瘤和17例健康自愿者粪便中细菌的种类, 结果发现结直肠癌患者粪便中产丁酸盐的直肠真杆菌(*Eubacterium rectale*)和*F. prausnitzii*的含量较健康自愿者明显减少. *F. prausnitzii*的重要产物之一丁酸盐除了抗炎作用外, 还可通过促进组蛋白乙酰化影响基因表达, 诱导肿瘤细胞大量凋亡, 并抑制亚硝铵和过氧化氢对结肠细胞的毒性作用, 具有抗肿瘤作用, 故肠道*F. prausnitzii*的减少与结直肠癌的发病存在一定的相关性. 但也有研究发现结直肠癌及腺瘤性息肉病患者肠道柔嫩梭菌和球形梭菌明显增加[35], Sobhani等[36]检测了60例肠癌患者和119例正常人群的粪便微生物DNA, 认为肠癌患者中*F. prausnitzii*属与正常患者之间无明显统计学差异, 而拟杆菌和普氏杆菌在肠癌人群中明显升高. *F. prausnitzii*在肠癌患者肠道中的分布还一定的争议, 造成各研究结果差异的原因不明, 临床均为小样本研究, 有待大样本研究进一步明确.

5.4 *F. Prausnitzii*与其他肠道疾病的关系 *F. prausnitzii*在其他肠道疾病中也有改变, 乳糜泄[37]、慢性自发性腹泻[38]、急性阑尾炎[39]、肠道神经内分泌肿瘤[11]的患者肠道或粪便中*F. prausnitzii*含量较健康人群均有明显下降.

6 讨论

*F. prausnitzii*是肠道中不可缺少的一种潜在益生菌, 其细菌本身和培养上清均具有抗炎作用. 随着对其研究的深入, 抗炎有效成分的不断发现, 相信不久的将来补充*F. prausnitzii*的某种有效代谢产物将会成为治疗肠道病变, 尤其是炎症性肠病的重要手段.

应用要点

本文总结了近几年*F. prausnitzii*与肠道疾病发生的相关性, 分析了其抗炎机制、作用有效成分. 相信不久的将来, *F. prausnitzii*或将成为治疗肠道病变, 尤其是炎症性疾病的重要手段.

7 参考文献

1 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariaz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]

2 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]

3 Wang RF, Cao WW, Cerniglia CE. Phylogenetic analysis of Fusobacterium prausnitzii based upon the 16S rRNA gene sequence and PCR confirmation. *Int J Syst Bacteriol* 1996; 46: 341-343 [PMID: 8573517 DOI: 10.1099/00207713-46-1-341]

4 Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, Doré J. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65: 4799-4807 [PMID: 10543789]

5 Duncan SH, Hold GL, Harmsen HJ, Stewart CS, Flint HJ. Growth requirements and fermentation

名词解释

微生态失衡: 肠道菌群紊乱, 指人体肠道内致病菌和益生菌的比例失调, 致病菌、条件致病菌的数量增多, 而益生菌数量减少;

肠黏膜屏障: 指肠道能够防止肠内的有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入人体内其他组织、器官和血液循环的结构和功能的总和.

products of Fusobacterium prausnitzii, and a proposal to reclassify it as Faecalibacterium prausnitzii gen. nov., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002; 52: 2141-2146 [PMID: 12508881 DOI: 10.1099/00207713-52-6-2141]

6 Hold GL, Schwiertz A, Aminov RI, Blaut M, Flint HJ. Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 4320-4324 [PMID: 12839823]

7 Nava GM, Stappenbeck TS. Diversity of the autochthonous colonic microbiota. *Gut Microbes* 2011; 2: [PMID: 21637026]

8 Oikonomou G, Teixeira AG, Foditsch C, Bicalho ML, Machado VS, Bicalho RC. Fecal microbial diversity in pre-weaned dairy calves as described by pyrosequencing of metagenomic 16S rDNA. Associations of Faecalibacterium species with health and growth. *PLoS One* 2013; 8: e63157 [PMID: 23646192 DOI: 10.1371/journal.pone.0063157]

9 Lopez-Siles M, Khan TM, Duncan SH, Harmsen HJ, Garcia-Gil LJ, Flint HJ. Cultured representatives of two major phylogroups of human colonic Faecalibacterium prausnitzii can utilize pectin, uronic acids, and host-derived substrates for growth. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 420-428 [PMID: 22101049 DOI: 10.1128/AEM.06858-11]

10 Benus RF, van der Werf TS, Welling GW, Judd PA, Taylor MA, Harmsen HJ, Whelan K. Association between Faecalibacterium prausnitzii and dietary fibre in colonic fermentation in healthy human subjects. *Br J Nutr* 2010; 104: 693-700 [PMID: 20346190 DOI: 10.1017/S0007114510001030]

11 Dörffel Y, Swidsinski A, Loening-Baucke V, Wiedenmann B, Pavel M. Common biostructure of the colonic microbiota in neuroendocrine tumors and Crohn's disease and the effect of therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1663-1671 [PMID: 22113988 DOI: 10.1002/ibd.21923]

12 Swidsinski A, Loening-Baucke V, Vaneechoutte M, Doerffel Y. Active Crohn's disease and ulcerative colitis can be specifically diagnosed and monitored based on the biostructure of the fecal flora. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 147-161 [PMID: 18050295 DOI: 10.1002/ibd.20330]

13 Li E, Hamm CM, Gulati AS, Sartor RB, Chen H, Wu X, Zhang T, Rohlf FJ, Zhu W, Gu C, Robertson CE, Pace NR, Boedeker EC, Harpaz N, Yuan J, Weinstock GM, Sodergren E, Frank DN. Inflammatory bowel diseases phenotype, C. difficile and NOD2 genotype are associated with shifts in human ileum associated microbial composition. *PLoS One* 2012; 7: e26284 [PMID: 22719818 DOI: 10.1371/journal.pone.0026284]

14 Rossi O, van Berkel LA, Chain F, Tanweer Khan M, Taverne N, Sokol H, Duncan SH, Flint HJ, Harmsen HJ, Langella P, Samsom JN, Wells JM. Faecalibacterium prausnitzii A2-165 has a high capacity to induce IL-10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses. *Sci Rep* 2016; 6: 18507 [PMID: 26725514 DOI: 10.1038/srep18507]

15 Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of Bifidobacterium adolescentis and Faecalibacterium prausnitzii. *Br J Nutr* 2009; 101: 541-550 [PMID: 18590586 DOI: 10.1017/S0007114508019880]

16 Carlsson AH, Yakymenko O, Olivier I, Håkansson F, Postma E, Keita AV, Söderholm JD. Faecalibacterium prausnitzii supernatant improves intestinal barrier function in mice DSS colitis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1136-1144 [PMID: 23971882 DOI: 10.3109/00365521.2013.828773]

17 Laval L, Martin R, Natividad JN, Chain F, Miquel S, Desclée de Maredsous C, Capronnier S, Sokol H, Verdu EF, van Hylckama Vlieg JE, Bermúdez-Humarán LG, Smokvina T, Langella P. Lactobacillus rhamnosus CNCM I-3690 and the commensal bacterium Faecalibacterium prausnitzii A2-165 exhibit similar protective effects to induced barrier hyper-permeability in mice. *Gut Microbes* 2015; 6: 1-9 [PMID: 25517879 DOI: 10.4161/19490976.2014.990784]

18 Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294: 1-8 [PMID: 19222573 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x]

19 Rossi O, Khan MT, Schwarzer M, Hudcovic T, Srutkova D, Duncan SH, Stolte EH, Kozakova H, Flint HJ, Samsom JN, Harmsen HJ, Wells JM. Faecalibacterium prausnitzii Strain HTF-F and Its Extracellular Polymeric Matrix Attenuate Clinical Parameters in DSS-Induced Colitis. *PLoS One* 2015; 10: e0123013 [PMID: 25910186 DOI: 10.1371/journal.pone.0123013]

20 Miquel S, Leclerc M, Martin R, Chain F, Lenoir M, Raguideau S, Hudault S, Bridonneau C, Northen T, Bowen B, Bermúdez-Humarán LG, Sokol H, Thomas M, Langella P. Identification of metabolic signatures linked to anti-inflammatory effects of Faecalibacterium prausnitzii. *MBio* 2015; 6: pii e00300-15 [PMID: 25900655 DOI: 10.1128/mBio.00300-15]

21 Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaing G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langella P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016; 65: 415-425 [PMID: 26045134 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307649]

22 Martinez-Medina M, Aldeguer X, Gonzalez-Huix F, Acero D, Garcia-Gil LJ. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1136-1145 [PMID: 17119388 DOI: 10.1097/01.mib.0000235828.09305.0c]

23 Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines

dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 1275-1283 [PMID: 24021287 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833]
24 Varela E, Manichanh C, Gallart M, Torrejón A, Borruel N, Casellas F, Guarner F, Antolin M. Colonisation by Faecalibacterium prausnitzii and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 151-161 [PMID: 23725320 DOI: 10.1111/apt.12365]
25 Cao Y, Shen J, Ran ZH. Association between Faecalibacterium prausnitzii Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 872725 [PMID: 24799893 DOI: 10.1155/2014/872725]
26 Hansen R, Russell RK, Reiff C, Louis P, McIntosh F, Berry SH, Mukhopadhya I, Bisset WM, Barclay AR, Bishop J, Flynn DM, McGrogan P, Loganathan S, Mahdi G, Flint HJ, El-Omar EM, Hold GL. Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased Faecalibacterium prausnitzii and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1913-1922 [PMID: 23044767 DOI: 10.1038/ajg.2012.335]
27 Yang J, Lee HR, Low K, Chatterjee S, Pimentel M. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 169-174 [PMID: 17520365 DOI: 10.1007/s10620-007-9839-8]
28 Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1792-1801 [PMID: 21820992 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.043]
29 Duboc H, Rainteau D, Rajca S, Humbert L, Farabos D, Maubert M, Grondin V, Jouet P, Bouhassira D, Seksik P, Sokol H, Coffin B, Sabaté JM. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 513-520, e246-e247 [PMID: 22356587 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01893.x]
30 Lopez-Siles M, Martinez-Medina M, Busquets D, Sabat-Mir M, Duncan SH, Flint HJ, Aldeguer X, Garcia-Gil LJ. Mucosa-associated Faecalibacterium prausnitzii and Escherichia coli co-abundance can distinguish Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease phenotypes. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 464-475 [PMID: 24713205 DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.02.009]
31 Soldi S, Vasileiadis S, Uggeri F, Campanale M, Morelli L, Fogli MV, Calanni F, Grimaldi M, Gasbarrini A. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 309-325 [PMID: 26673000 DOI: 10.2147/CEG.S89999]
32 Miquel S, Martín R, Lashermes A, Gillet M, Meleine M, Gelot A, Eschalier A, Ardid D, Bermúdez-Humarán LG, Sokol H, Thomas M, Theodorou V, Langella P, Carvalho FA. Anti-nociceptive effect of Faecalibacterium prausnitzii in non-inflammatory IBS-like models. *Sci Rep* 2016; 6: 19399 [PMID: 26775847 DOI: 10.1038/srep19399]
33 Lopez-Siles M, Martinez-Medina M, Surís-Valls R, Aldeguer X, Sabat-Mir M, Duncan SH, Flint HJ, Garcia-Gil LJ. Changes in the Abundance of Faecalibacterium prausnitzii Phylogroups I and II in the Intestinal Mucosa of Inflammatory Bowel Disease and Patients with Colorectal Cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 28-41 [PMID: 26595550 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000590]
34 Balamurugan R, Rajendiran E, George S, Samuel GV, Ramakrishna BS. Real-time polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, Desulfovibrio and Enterococcus faecalis in the feces of patients with colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1298-1303 [PMID: 18624900 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05490.x]
35 Scanlan PD, Shanahan F, Clune Y, Collins JK, O'Sullivan GC, O'Riordan M, Holmes E, Wang Y, Marchesi JR. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environ Microbiol* 2008; 10: 789-798 [PMID: 18237311 DOI: 10.1111/j.1462-2920.2007.01503.x]
36 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6: e16393 [PMID: 21297998 DOI: 10.1371/journal.pone.0016393]
37 De Palma G, Nadal I, Medina M, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC Microbiol* 2010; 10: 63 [PMID: 20181275 DOI: 10.1186/1471-2180-10-63]
38 Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraelen H, Osowska S, Doerffel Y. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology* 2008; 135: 568-579 [PMID: 18570896 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.017]
39 Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Theissig F, Rückert JC, Ismail M, Rau WA, Gaschler D, Weizenegger M, Kühn S, Schilling J, Dörffel WV. Acute appendicitis is characterised by local invasion with Fusobacterium nucleatum/necrophorum. *Gut* 2011; 60: 34-40 [PMID: 19926616 DOI: 10.1136/gut.2009.191320]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

同行评价

*F. prausnitzii*作为人类最丰富的肠道共生菌之一, 其在肠道疾病中所起的作用越来越引起人们的重视. 本文对*F. prausnitzii*的作用机制、抗炎有效成分以及与肠道疾病的关系的研究进展做了较为系统的综述, 有理论和实用价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 816-821

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.816

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

急性重症胰腺炎的临床护理路径建立及其效果

马 静, 闫海燕, 杨永红

背景资料

饮食习惯的改变增加了人群胰腺炎尤其是重症胰腺炎的发生. 近年非手术的综合治疗应用较为广泛, 且取得了较好的治疗效果, 护理措施在提高胰腺炎治疗及康复效果扮演重要角色.

马静, 闫海燕, 杨永红, 银川市第二人民医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750011

马静, 副主任护师, 主要从事消化、胆囊及胰腺炎相关护理的研究.

作者贡献分布: 马静为此文的主要贡献者; 此课题由马静、闫海燕及杨永红设计; 研究过程由马静、闫海燕及杨永红操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由闫海燕提供; 数据分析由马静完成; 本论文写作由马静完成.

通讯作者: 马静, 副主任护师, 750011, 宁夏回族自治区银川市北京中路684号, 银川市第二人民医院消化内科. 233925567@qq.com

收稿日期: 2017-01-19
修回日期: 2017-02-13
接受日期: 2017-02-20
在线出版日期: 2017-03-28

Clinical effects of clinical nursing pathway for acute pancreatitis

Jing Ma, Hai-Yan Yan, Yong-Hong Yang

Jing Ma, Hai-Yan Yan, Yong-Hong Yang, Department of Gastroenterology, Yinchuan Second People's Hospital, Yinchuan 750011, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Jing Ma, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Yinchuan Second People's Hospital, 684 Beijing Middle Road, Yinchuan 750011, Ningxia Hui Autonomous Region, China. 233925567@qq.com

Received: 2017-01-19
Revised: 2017-02-13
Accepted: 2017-02-20
Published online: 2017-03-28

同行评议者

单信芝, 副主任护师, 青岛大学附属医院消化内科病房; 朱秀琴, 副主任护师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

Abstract

AIM

To evaluate the effect of clinical nursing pathway for acute pancreatitis (AP).

METHODS

One hundred and sixty patients with AP treated at our hospital from January 2015 to December 2016 were enrolled in this study. The patients were randomly divided into either an observation group or a control group, with 80 cases in each group. Clinical nursing pathway was used in the observation group, while conventional nursing care was used in the control group. Clinical symptoms, length of hospital stay, and adverse effects were compared between the two groups.

RESULTS

The duration of stomach ache and abdominal distention was significantly shorter in the observation group than in the control group (6.02 d ± 4.23 d *vs* 8.56 d ± 5.33 d, $t = 3.308$, $P = 0.001$; 6.78 d ± 4.21 d *vs* 9.67 d ± 5.92 d, $t = 3.558$, $P < 0.001$). The length of hospital stay was significantly shorter in the observation group than in the control group (27.50 d ± 9.32 d *vs* 34.45 d ± 12.72 d, $t = 3.942$, $P < 0.001$). The rate of adverse effects such as esophageal mucosal injury, lower limb vein thrombosis, and lung infection was significantly lower in the observation group than in the control group.

CONCLUSION

Clinical nursing pathway can promote the rehabilitation of AP and reduce adverse effect and negative emotion.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Clinical nursing pathway; Effect

Ma J, Yan HY, Yang YH. Clinical effects of clinical nursing pathway for acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 816-821 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/816.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.816

摘要

目的

探讨临床护理路径的实施对急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者康复效果的影像.

方法

选择2015-01/2016-12于银川市第二人民医院消化内科治疗的SAP非手术患者为研究对象, 将研究对象随机分为观察组与对照组, 两组各80例. 观察组与对照组分别施以临床路径为指导的护理与常规护理, 观测患者腹部症状的持续时间、住院时间、并发症的发生及患者对护理工作的满意度.

结果

观察组与对照组患者腹胀时间分别为6.02 d±4.23 d、8.56 d±5.33 d, 腹胀的持续时间分别为6.78 d±4.21 d、9.67 d±5.92 d, 观察组腹痛与腹胀时间均低于对照组(t = 3.308, P = 0.001; t = 3.558, P<0.001). 观察组与对照组的住院时间分别为27.50 d±9.32 d、34.45 d±12.72 d, 观察组住院时间明显低于对照组(t = 3.942, P<0.001). 观察组与对照组并发症累计发生例次数为8与44, 观察组与对照鼻、食管黏膜损伤(χ^2 = 5.77, P = 0.017), 压疮(χ^2 = 4.33, P = 0.023), 下肢静脉血栓(χ^2 = 5.38, P = 0.021)与肺部感染(χ^2 = 10.03, P<0.001)发生率均低于对照组. 观察组平均满意度得分为24.7分±3.9分, 对照组平均得分为21.2分±4.3分, 观察组平均得分高于对照组(t = 5.39, P<0.001).

结论

对SAP患者采用以临床护理路径的干预措施, 能有效促进患者康复, 能减少患者治疗过程中的并发症的发生, 减少患者负面情绪, 促进患者康复.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性重症胰腺炎; 临床路径; 效果

核心提要: 本研究探讨了急性重症胰腺炎临床护理路径的建立, 提供了较为完整的临床护理路径, 并验证了其护理成效.

马静, 闫海燕, 杨永红. 急性重症胰腺炎的临床护理路径建立及其效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 816-821 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/816.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.816

0 引言

随着饮食结构与饮食习惯的改变, 急性重症胰腺炎(acute panceratitis, AP)的发病率呈上升趋势, 约20%的AP发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancereatitis, SAP). SAP起病急, 进展快并常伴有多器官的衰竭, 病死率相对较高[1]. 外科治疗是SAP治疗的主要方法, 但也存在损伤范围大与治疗效果相对较差的弊端. 近年非手术的综合治疗应用较为广泛, 且取得了较好的治疗效果, 医护人员的经验积累为SAP的临床路径建立提供了较好的基础. 本研究以SAP患者临床护理路径的建立为研究内容, 探讨了护理临床路径的应用对SAP护理效果的影响, 现将研究结果汇报如下.

1 材料和方法

1.1 材料 以2015-01/2016-12于银川市第二人民医院消化内科治疗的SAP非手术患者为研究对象. 采用数字随机方法将研究对象随机分为观察组与对照组, 两组各80例. 160例患者均按要求完成了本次研究, 无中途脱失者. 入组标准: (1)临床诊断为SAP; (2)无胆道梗阻且未接受外科手术治疗; (3)Ranson评分>3分; APACHE Ⅱ评分>8分; (4)能配合完成本次临床研究. 排除标准: (1)伴有严重的心血管、肝肾系统疾病; (2)接受了外科手术处理与治疗; (3)有较为严重的精神病史, 认知功能障碍, 无法全程配合完成本次研究. 研究对象在性别、年龄、APACHEII评分、Ranson评分及病程之间均不存在统计学差异(P>0.05). 研究对象基本信息如表1.

1.2 方法

1.2.1 治疗及护理路径: 两组患者入院后均给予相应的对症治疗与支持治疗, 主要治疗措施包括预防休克、急性呼吸窘迫征、肾功能障碍等并发症[2], 具体措施包括补充水分与电解质, 解痉止痛、预防感染、灌肠与营养支持治疗. (1)观察组给予临床护理路径为指导的预防性

研发前沿

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的诊治关键在于缩短患者病程与减少严重并发症的发生, 综合护理措施有助于减轻患者症状, 减少并发症.

相关报道

王芳等研究显示, 临床护理路径能提高上消化道出血患者对疾病知识的掌握程度, 有效提高护理质量及疾病治疗效果, 值得临床护理中推广应用. 本次研究对象为SAP, 与上述报道的患者具有一定程度的可比性.

创新盘点

既往国内研究鲜有胰腺炎护理路径相关报道, 本研究为SAP规范化护理提供了可参考的措施, 具有一定的创新性.

表 1 研究对象基本信息

指标	观察组	对照组	t/χ^2值	P值
性别			0.110	0.786
男	52	54		
女	28	26		
年龄	45.3 ± 14.2	44.6 ± 15.2	0.301	0.764
APACHE Ⅱ评分(分)	10.5 ± 2.4	10.2 ± 2.2	0.824	0.411
Ranson评分(分)	4.4 ± 1.2	4.3 ± 1.3	0.506	0.614
病程	10.5 ± 7.9	9.5 ± 8.4	0.776	0.439

表 2 SAP临床护理路径

时间	护理内容
入院1 h内	立即建立静脉通路与生命体征监测措施, 完善胸部X线、心电图与胸部腹部CT检查, 辅助临床医师明确诊断.
住院第1天	给予EICU常规护理, 做好患者与家属相应知识告知, 告知空腹抽血、腹部超声检查几动态检查CVP; 禁水禁食, 施行胃肠减压, 中药灌肠, 给予器官功能保护性治疗.
住院2–7 d	进行血常规、生化检查及血淀粉酶监测. 进行心理梳理, 继续禁水禁食与胃肠减压; 预防感染与压疮、下肢静脉血栓等并发症, 对家属进行相应注意事项的告知, 做好变异情况记录并分析原因. 监测变异情况, 分析其原因.
住院7–21 d	对病情变化对常规指标及异常异常结果进行复查, 继续禁水禁食与胃肠减压, 监测患者24 h出入量, 开始进行肠内营养与场外营养的联合, 减少腺体分泌, 给予抗生素预防患者感染, 监测并预防治疗过程中的并发症, 对患者进行心理疏导与康复注意事项告知, 对器官进行保护性治疗. 监测变异情况.
住院22–28 d	对相应指标进行复查与加测, 分析变异指标的后续变化情况, 若回复情况较好开始给予流质与半流质食物, 注意监测患者在进食过程中与进食后是否出现病情的反复, 给予肠内营养, 抑酸, 减少腺体分泌. 预防感染、压疮与下肢静脉血栓等并发症. 继续监测重要指标的变异情况.
出院时	出院时进行饮食告知, 叮嘱患者坚持出院后治疗与预防复发; 停止各项治疗护理, 告知出院后1个月进行胰腺CT、血常规、腹部超声、生化指标等复查, 同时再次复查淀粉酶变化情况, 1月后由责任护士进行电话回访.

SAP: 重症急性胰腺炎.

护理, 由经验丰富的护士与临床医师组成护理团队, 共同协作, 建立以患者以患者为中心的临床护理路径, 并对相应工作人员进行知识与技能培训, 护理路径如表2; (2)对照组给予常规护理. 临床路径中主要的护理措施如下: (1)预防压疮: 使用气垫床; 每日对患者进行体表清洁3-4次, 灌肠后及时检查衣被是否被污染, 有污染者及时更换, 定期更换外敷药物, 避免导管衣被等长期压于身下; (2)腹痛腹胀的应对: 灌肠前给予胃肠减压与肛管排气, 减少胰腺分泌并析出外渗液体, 全腹部外敷芒硝, 有需求的患者给予适宜的阵痛药物镇痛, 镇痛药物可选择非甾体类抗炎药与弱阿片类药物; (3)预防感染: 监测体温, 对患者进行口腔护理与会阴护理, 监测黏膜损伤; 加强气管插管护理, 辅助患者排痰; 每日更换输液导管与负压引流袋, 预防医院感染与交叉感染; (4)预防下肢静脉血栓: 辅助患者进行康复锻炼, 辅助患者进行下肢训练, 尽量避免下肢静脉穿刺, 监测患者有无下肢不适; (5)预防呼吸机相关并发症: 及时

表 3　患者腹部症状与住院时间 (n = 80, d)

分组	腹胀时间	腹痛时间	住院时间
观察组	6.02 ± 4.23	6.78 ± 4.21	27.50 ± 9.32
对照组	8.56 ± 5.33	9.67 ± 5.92	34.45 ± 12.72
t值	3.308	3.558	3.942
P值	0.001	<0.001	<0.001

表 4　并发症发生情况 [n = 80, n(%)]

分组	鼻、食管黏膜损伤	压疮	下肢静脉血栓	肺部感染
观察组	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	6(26.3)
对照组	10(12.5)	6(7.5)	7(8.75)	21(7.5)
χ^2值	5.77	4.33	5.38	10.03
P值	0.017	0.023	0.021	<0.001

表 5　患者满意度 (n = 80)

分组	满意n(%)	一般n(%)	不满意n(%)	知识得分(分)
观察组	64(80.0)	15(18.8)	1(1.3)	24.7 ± 3.9
对照组	33(41.3)	29(36.3)	18(22.5)	21.2 ± 4.3
χ^2/t值		29.57		5.39
P值		<0.001		<0.001

应用要点
本研究对SAP患者入院后不同时间点的护理措施进行了系统要求, 提出了具体操作方案, 为进行规范化的临床操作提供了标准.

析出分泌物, 尤其是住院初期应多次进行, 做好雾化吸入; 固定导管, 给予镇静与镇痛处理; 定期对呼吸分泌物进行病原菌培养, 发现可能的感染, 严格进行无菌操作[3].

1.2.2 评价指标及方式: 本次研究评价指标包括腹部症状的持续时间、住院天数及患者满意度. 使用自制问卷对患者满意度进行调查, 总分30分, 其中>24分为满意, 18-24分为一般, <18分为不满意.

统计学处理 采用SPSS20.0进行数据分析, 采用mean±SD对计量资料进行描述分析, 采用χ^2检验对分类资料进行比较, 采用t检验对计量资料进行对比分析. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 腹部症状与住院时间 观察组与对照组患者经过t检验, 结果提示观察组患者腹痛时间低于对照组(t = 3.308, P = 0.001); 腹痛时间方面, 观察组与对照组之间存在统计学差异(t = 3.558, P<0.001); 住院时间方面, 观察组住院时间明显低于对照组(t = 3.942, P<0.001)(表3).

2.2 并发症的发生情况 并发症观察结果显示, 观察组与对照组并发症累计发生例次数为8与44, 观察组与对照鼻、食管黏膜损伤(χ^2 = 5.77, P = 0.017), 压疮(χ^2 = 4.33, P = 0.023), 下肢静脉血栓(χ^2 = 5.38, P = 0.021)与肺部感染(χ^2 = 10.03, P<0.001)发生率均存在统计学差异(表4).

2.3 患者满意度 从患者满意度情况来看, 观察组良好、一般与不满意者比例分别为80.0%、18.8%与1.3%; 对照组良好、一般与不满意三者比例分别为41.3%、36.3%与22.5%. 观察组满意比例高于对照组(χ^2 = 29.57, P<0.001). 从满意度得分来看, 观察组平均得分高于对照组(t = 5.39, P<0.001). 总体来看, 观察组满意情况优于对照组(表5).

3 讨论

临床护理路径是临床路径发展小组成员根据疾病诊断、治疗、手术或康复制定的治疗护理模式, 根据临床路径表的标准化治疗护理流程, 从入院开始至患者出院均按照既定标准模式进行治疗护理[4]. 临床护理路径是基于既往经验创建的高效的护理方法, 能提高护理工作人员的工作效率, 减少不必要的护理治疗措施[5,6]. SAP具有发病急、病情重的特点, 往往需要长

名词解释

临床护理路径: 临床路径发展小组成员根据疾病诊断、治疗、手术或康复制定的治疗护理模式, 根据临床路径表的标准化治疗护理流程, 从入院开始至患者出院均按照既定标准模式进行治疗护理.

期卧床治疗, 并发症的出现几率也相对较高, 因此针对性的预防性护理与康复训练尤为必要.

3.1 临床护理路径可降低SAP治疗过程中并发症的发生可能性 腹痛腹胀是SAP患者主要临床症状之一, 治疗过程中发生其他并发症甚至全身症状的可能性相对较大. 压疮预防是患者入院时即应该开始的工作, 压疮预防应首先对相应的危险因素进行评估, 使用手术床铺垫, 皮肤护理与翻身的措施能有效降低压疮发生的可能性, 临床上可考虑使用压力危险度评估量表对危险因素进行识别[7,8]. 院内感染的控制是保障SAP患者治疗效果, 减少住院时间的重要措施, 预防压疮的发生, 加强口腔、回应、肛周护理, 预防呼吸机相关并发症能较好地降低院内感染发生的可能. 长期导管留置是鼻与食道黏膜损伤的重要原因, 将相应护理措施加入临床护理路径能有效提高患者住院舒适度, 能有效地减少患者不适, 使其更好的配合治疗与护理工作. 急性反应期的患者由于应激反应, 血液较长期处于高凝状态, 致使下肢静脉血栓发生的可能性升高, 故入院时即对静脉血栓的发生进行监测, 及时给予对应的治疗护理措施能有效降低其发生的可能性[9,10]. 本次研究发现, 接受临床护理路径的观察组腹部症状的严重程度与持续时间均低于对照组, 且肺部感染、下肢静脉血栓及压疮等并发症的发生率明显低于对照组, 提示临床路径护理能有效减轻患者腹部症状, 预防相关并发症的发生.

3.2 护理临床路径能有效促进患者康复, 减少住院时间 减少住院时间, 降低医疗资源浪费是临床护理路径的优势之一[11,12]. 褚江洪等[13]对1万多例单纯性胆管结石ERPC取石术临床路径后各项费用指标进行研究发现, 临床路径能有效保障医疗安全, 同时合理控制了医疗费用, 促进了公立医疗机构的高效运转. 临床护理路径的应用可对护理工作的无序状况进行优化、简化和增效, 通过严格实施检查项目与护理路径, 来达到合理利用资源的目的, 进而可减少医疗资源需求及患者医疗经济负担. 本次研究发现, 实施临床路径的观察组住院时间为平均为27.50 d±9.32 d, 而对照组则为34.45 d±12.72 d, 观察组的住院时间明显低于对照组, 提示本研究中的临床护理路径能有效降低SAP患者的住院时间, 进而减轻医疗负担.

3.3 临床护理路径能有助于提高SAP患者对医疗工作的满意度 SAP患者通常病情较重, 住院时间长; 长期的腹部与全身症状, 可导致患者出现焦虑、厌烦等情绪, 进而对治疗与护理的配合度降低. 临床路径中包含了患者的情绪管理, 对患者及时进行病情告知与情绪梳理, 监测患者的情绪变化情况, 将临床治疗扩大至心理治疗, 有利于建立较为融洽的医护关系, 提高患者的治疗依从性[14]. 本次研究发现, 观察组患者的满意度明显高于对照组, 临床路径中心力护理部分能有效促进治疗与护理工作的开展.

总之, 对SAP患者采用以临床护理路径的干预措施, 能有效减少患者治疗过程中的并发症的发生, 减少患者负面情绪, 促进患者康复.

4 参考文献

1 建萍. 重症急性胰腺炎患者监护期间临床路径研究. 上海: 第二军医大学, 2009
2 叶向红, 李琳, 彭南海, 童智慧, 李维勤. 重症急性胰腺炎合并多个肠瘘患者营养支持结合功能锻炼的护理. 中华护理杂志 2011; 46: 651-653
3 石萍霞. 浅谈呼吸机常见并发症的预防和护理. 基层医学论坛 2011; 15: 360-361
4 戴红霞, 成翼娟. 临床路径-科学、高效的医疗护理管理新模式. 中华护理杂志 2003; 38: 208-211
5 Liu Y, Mo L, Tang Y, Wang Q, Huang X. The Application of an Evidence-Based Clinical Nursing Path for Improving the Preoperative and Postoperative Quality of Care of Pediatric Retroperitoneal Neuroblastoma Patients: A Randomized Controlled Trial at a Tertiary Medical Institution. *Cancer Nurs* 2016 May 11. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27171812 DOI: 10.1097/NCC.0000000000000387]
6 Alleyne J, Jumaa MO. Building the capacity for evidence-based clinical nursing leadership: the role of executive co-coaching and group clinical supervision for quality patient services. *J Nurs Manag* 2007; 15: 230-243 [PMID: 17352707 DOI: 10.1111/j.1365-2834.2007.00750.x]
7 叶丽花, 吴海勤. 压疮危险因素评估表与压疮预防的循证护理. 解放军护理杂志 2004; 21: 36-37
8 王彩凤, 巫向前. 3种评估表对住院老年人压疮预测能力的比较研究. 中华护理杂志 2008; 43: 15-18
9 沈丽芳, 胡飞红, 陈英. 循证护理对妇科腹腔镜术后静脉血栓的预防研究. 中华全科医学 2016; 14: 854-857
10 高凤英, 习耀锋, 郑明霞, 乔芬. 烧伤患者深静脉血栓发生情况及其影响因素. 中华烧伤杂志 2016; 32: 176-180
11 Loeb M, Carusone SC, Goeree R, Walter SD, Brazil K, Krueger P, Simor A, Moss L, Marrie T. Effect of a clinical pathway to reduce hospitalizations in nursing home residents with pneumonia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2503-2510 [PMID: 16757722 DOI: 10.1001/jama.295.21.2503]
12 Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Gothe H, Willis J, Snow P, Kugler J. Clinical pathways:

effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD006632 [PMID: 20238347 DOI: 10.1002/14651858.CD006632.pub2]
13 褚江洪, 陈海啸, 叶丽萍, 桑萍. 临床路径管理对医疗资源配置的影响. 中国医疗保险 2010; (6): 49-51
14 何许, 葛淑芝. 综合护理对重症胰腺炎维持性血液透析患者心理应激状态及生活质量的影响. 中华现代护理杂志 2016; 22: 667-670.

同行评价
SAP患者采用临床路径管理的难度很大, 本研究为其提供了较为规范的管理措施.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 822-826

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.822

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

护理干预对乙型肝炎合并胆囊结石发作患者的临床应用

张晓琴

背景资料

乙型肝炎在我国发病率较高，近年来感染率有所下降，但每年仍有30万人死于乙型肝炎感染相关晚期肝病. 可随着人们饮食结构和生活规律的变化，胆囊结石的发病率不断升高，在临床治疗的同时给予护理干预尤为重要.

张晓琴, 浙江省义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

张晓琴, 护师, 主要从事临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由张晓琴单独完成.

通讯作者: 张晓琴, 护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 浙江省义乌市中心医院. ningning881980@126.com

收稿日期: 2017-01-18
修回日期: 2017-02-10
接受日期: 2017-02-13
在线出版日期: 2017-03-28

Clinical effects of nursing interventions in hepatitis B patients with a gallbladder stone attack

Xiao-Qin Zhang

Xiao-Qin Zhang, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Qin Zhang, Nurse, Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. ningning881980@126.com

Received: 2017-01-18
Revised: 2017-02-10
Accepted: 2017-02-13
Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of nursing interventions in hepatitis B patients with a gallbladder stone attack.

METHODS

Seventy hepatitis B patients with a gallstone attack were randomly divided into a control group and an observation group, with 35 cases in each group. Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given nursing interventions consisting of diet nursing, psychological and emotional nursing, acupoint massage and auricular application. The anxiety and depression scores, pain score and satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

Compared with the values before intervention, both self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) scores were significantly lower after intervention in both groups ($P < 0.05$), and SAS and SDS scores were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). VAS scores at 5 and 10 d after intervention were significantly lower than those before intervention in both groups ($P < 0.05$), and VAS scores at 5 and 10 d after intervention were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The satisfaction rate was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Nursing interventions can reduce anxiety and depression, relieve pain and improve nursing satisfaction in hepatitis B patients with a gallstone attack.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nursing intervention; Hepatitis B; Gallstones; Psychological and emotional; Degree of pain

同行评议者

孙莉, 副主任护师, 大连医科大学附属第一医院心脏重症监护室; 周谊霞, 副教授, 贵阳医学院护理学院

Zhang XQ. Clinical effects of nursing interventions in hepatitis B patients with a gallbladder stone attack. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 822-826 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/822.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.822

摘要

目的

探讨护理干预对乙型肝炎合并胆囊结石发作患者的临床应用.

方法

选取2014-11/2016-10住院的乙型肝炎合并胆囊结石发作患者70例. 按照住院顺序编号, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 各35例, 2组均按医嘱治疗, 对照组给予常规护理, 观察组在对照组基础上给予饮食护理、情志护理、穴位按摩和耳穴贴压等护理干预. 观察2组患者焦虑抑郁评分、疼痛评分和满意率情况.

结果

与干预前比较, 2组焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组干预后SAS、SDS评分明显低于对照组(P<0.05); 干预5、10 d后2组视觉模拟法评分均较干预前明显下降(P<0.05); 且观察组干预5、10 d后明显优于对照组(P<0.05); 观察组满意率为91.43%, 明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论

护理干预能降低乙型肝炎合并胆囊结石发作患者焦虑、抑郁情绪, 减轻疼痛程度和提高护理满意率.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 护理干预; 乙型肝炎; 胆囊结石; 心理情绪; 疼痛程度

核心提要: 对于乙型肝炎合并胆囊结石发作的患者进行合理的护理干预尤为必要, 不但能降低患者的焦虑抑郁情绪, 同时也能降低胆囊结石发作的次数.

张晓琴. 护理干预对乙型肝炎合并胆囊结石发作患者的临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 822-826 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/822.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.822

0 引言

乙型肝炎是肝炎最常见的类型之一, 在我国发病率较高. 近年来随着饮食卫生的改善, 感染率有所下降, 但每年仍有30万人死于乙型肝炎感染相关晚期肝病, 如肝硬化和肝癌等[1]. 虽然卫生状况得到改善, 可是人们的饮食结构和生活规律发生了很大变化, 胆囊结石的发病率不断升高, 疼痛发作时会增加患者对疾病的恐惧心理, 再加上多在夜间发作, 对患者的生活质量有严重影响. 针对此类患者在必要的抗病毒和止痛药物治疗基础上还应给予舒肝理气护理干预, 排解患者不良情绪和降低身体疼痛程度.

研发前沿
通过护理干预能降低乙型肝炎合并胆囊结石发作患者的焦虑抑郁情绪、减少胆囊结石发作次数和提高护理服务.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-11/2016-10在浙江省义乌市中心医院住院的70例乙型肝炎合并胆囊结石发作患者作为研究对象, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组, 各35例. 对照组中男20例, 女15例; 年龄24-56岁, 平均41.8岁±10.4岁; 乙型肝炎病史1-12年, 平均6.2年±3.4年; 胆囊结石多发者18例, 单发者17例. 观察组中男22例, 女13例; 年龄26-58岁, 平均42.4岁±10.6岁; 乙型肝炎病史1.4-14.0年, 平均6.5年±3.6年; 胆囊结石多发者20例, 单发者15例. 2组患者性别、年龄、乙型肝炎病史及胆囊结石发作情况等经统计学分析, 差异无显著性(P>0.05), 具有可比性. 所有患者均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 诊断及排除标准: 诊断标准: (1)乙型肝炎参照中华医学会肝病学分会2010年制定的《慢性乙型肝炎防治指南》[2]; (2)胆囊结石诊断参照《实用腹部超声诊断学》标准[3]. 所有患者均有上腹或右上腹部疼痛症状. 排除标准: (1)合并免疫性肝病或肝硬化者; (2)有严重心、肝、肾、造血系统疾病者; (3)有精神病或智障者; (4)妊娠或哺乳期妇者; (5)合并恶性肿瘤疾病者; (6)中途因手术无法继续参与本试验者.

1.2.2 分组护理: 2组患者均按照医嘱给予药物对症治疗, 如口服抗病毒和止痛药物等. 对照组给予常规护理, 如饮食护理、药物护理、心理护理、疼痛护理及健康宣教等. 观察组在对照组基础上给予护理干预, 具体如下: (1)饮食护理. 要求患者饮食清淡, 多食新鲜蔬菜、水果以补充足够的维生素和纤维素, 也助于促

相关报道
黄家元等报道通过心理疏导、以情胜情法等能有效地缓解患者的焦虑、抑郁的心理状态, 降低疼痛和提高护理服务.

创新盘点
本文所采取的护理干预，主要以“肝主疏泄”理论为指导原则，具有较好的创新性.

进消化功能. 尽可能少食油腻食物, 每天可少食多餐, 进食容易消化的食物, 如五谷杂粮等含淀粉类食品以及各种水果类、蜂蜜等, 能供给糖, 有补充日常生活所需热量、增进肝脏的解毒功能. 花生、大豆、玉米、葵花子等食品及植物油、蛋黄、牛奶等, 可为肝炎患者提供脂肪酸, 补充热量, 帮助脂溶性维生素的吸收; (2)情志护理. 肝属木, 主疏泄, 性喜条达恶抑郁. 乙型肝炎患者多表现为心情抑郁, 情绪低落. 肝胆相为表里, 胆囊结石的发作可以加重肝气郁结, 反之, 肝气郁结也可以加重胆囊结石的发作. 入院后护理人员要主动与其沟通交流, 了解其存在消极抑郁的心理问题. 根据中医情志相胜理论, 喜胜忧, 即通过讲解开心喜悦的事情来抑制患者的抑郁情绪, 如可以让患者多看喜剧和听有趣的故事, 多与他人沟通交流, 参与社会活动, 保持心情舒畅, 以克服抑郁忧伤等心理. 还可以让患者根据自己的喜好欣赏音乐来调节情绪, 可以每天30-60 min, 对于年龄较大者, 可能喜欢听秦腔, 年龄较轻的喜欢听轻松欢快的音乐, 如芬兰颂、黄莺吟、百鸟行等. 对于性格抑郁严重者, 可听取《春风得意》、《蝶恋花》等曲目, 使患者精神振奋, 抑郁情绪得以抒发, 心情愉悦开怀. 同时, 护理人员要多观察患者的心理变化, 多了解患者的内心想法, 听取患者的诉求, 对患者的合理要求尽可能去帮助完成, 从而调节患者心理, 降低负面心理情绪; (3)穴位按摩护理. 护理人员可在康复师指导下进行穴位按摩护理, 由于乙型肝炎合并胆囊结石发作患者肝气郁结, 通过穴位按摩可以帮助患者舒经通络, 疏肝解郁, 调节负性情绪. 如按摩百会、肝俞、胆俞、期门、太冲、太溪等穴以疏肝解郁, 调畅情志. 操作时取舒适的体位, 用拇指或食指在穴位处进行点、按、揉、压等, 1 min/穴位. 注意手法力度的均匀、柔和和协调性, 以局部有酸麻胀痛感为佳; (4)耳穴贴压护理. 同样在康复师指导下进行耳穴贴压护理, 取耳穴神门、肝、胆、三焦、肾穴, 局部消毒, 然后在穴位处黏王不留行籽, 以6 mm×5 mm胶布固定, 并指引患者用拇指和食指捏住耳廓对耳穴进行对压, 至局部产生酸、麻、重及胀痛感, 以疏肝利胆通经络. 每日按压8-10次, 每次按压3-5 min.

1.2.3 观察指标与评定标准: 观察2组患者焦虑、抑郁量表自我评分、疼痛评分和护理后满意率情况. 评定标准: (1)焦虑、抑郁评分: 采用Zung焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)[4]评分. SAS和SDS均由20个评分项目组成, 评分越高, 表明焦虑、抑郁状态越严重; (2)疼痛评分采用视觉模拟法(visual analogue scale, VAS)[5], 无痛: 0分; 轻度痛: 1-3分; 中度痛: 4-7分; 剧痛: 8-10分; (3)护理满意率. 采用里克特(Likert)量表计分[6], 5分: 非常满意; 4分: 比较满意计; 3分: 一般; 2分: 不大满意; 1分: 很不满意. 满意率 = (非常满意+比较满意+一般)/总人数×100%.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计数资料采用(%)表示, 采用χ^2检验. 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者焦虑、抑郁量表评分比较 与干预前比较, 2组SAS、SDS评分均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组干预后SAS、SDS评分明显低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者VAS评分比较 干预5、10 d后2组VAS评分均较干预前明显下降(P<0.05); 且观察组干预5、10 d后明显优于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者护理后满意率比较 观察组满意度为91.43%, 明显优于对照组(62.86%), 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

乙型肝炎合并发作性胆囊结石是临床内科常见疾病之一, 发作时主要表现为肝区胀满不适、疼痛、甚或牵及右后背, 食用油腻之品后症状加重, 尤其夜间胆囊疼痛时对患者的心理情绪和生活质量有严重影响[7,8]. 面对疾病疼痛症状的出现, 会对患者的身心健康造成巨大的打击, 使患者产生悲观、抑郁、焦虑、恐惧等不良情绪[9,10], 从而对治疗和预后产生不利影响[11,12].

饮食护理对于乙型肝炎合并胆囊结石发作患者尤为重要, 合理的饮食能促进肝炎的恢复和减少胆囊结石的发作. 在日常生活中, 要多食蔬菜、水果以补充足够的维生素和纤维素, 也助于促进消化功能, 改善体内气机运行

应用要点
本文主要在中医“肝主疏泄”理论指导下进行饮食、情志、按摩和耳穴贴压等, 有较好的临床疗效.

表 1　2组患者焦虑、抑郁量表评分比较 (n = 35, mean ± SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	62.35 ± 7.56	46.74 ± 6.48[a]	58.42 ± 7.89	48.47 ± 6.75[a]
观察组	63.23 ± 7.64	34.38 ± 5.87[ac]	59.26 ± 7.76	35.86 ± 5.72[ac]

[a]P<0.05 *vs* 干预前; [c]P<0.05 *vs* 对照组干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 2　2组干预前后VAS评分比较 (n = 35, mean ± SD, 分)

分组	干预前	干预5 d	干预10 d
对照组	7.65 ± 2.45	5.42 ± 2.01[a]	3.22 ± 1.02[a]
观察组	7.89 ± 2.56	4.02 ± 1.87[ac]	1.85 ± 0.87[ac]

[a]P<0.05 *vs* 干预前; [c]P<0.05 *vs* 对照组干预5、10 d后. VAS: 视觉模拟法.

表 3　2组患者护理后满意率比较例 (n = 35)

分组	非常满意	比较满意	一般	不太满意	很不满意	满意率(%)
对照组	10	6	6	8	5	62.86
观察组	14	10	8	3	0	91.43[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

情况, 降低胆囊结石发作的诱因. 另外中医讲究情志护理, 通过调畅情志、以情胜情法可使患者保持身心愉悦, 气机调畅, 从而降低患者负面心理情绪. 穴位按摩方法[13,14]是通过局部刺激气血流通, 疏通经络, 增强机体抗病能力. 在一定程度上, 通过穴位按摩可调整脏腑气血阴阳功能、疏通经络、使百脉调和. 百会乃督脉穴, 可调节一身阳气, 改善患者精神状态; 肝俞、胆俞、期门等穴可疏肝利胆, 通经络, 调节气机运行, 使百脉通利, 疼痛自减. 太冲为足厥阴肝经原穴, 可激发肝经气血、清肝利胆. 诸穴同用可调理气机, 减轻焦虑、抑郁状态. 耳穴贴压法是用胶布固定王不留行籽于耳穴处以刺激相应脏器经络, 调节气血运行, 增强机体脏腑功能, 以达到治疗疾病的目的. 本法选取神门穴镇静安神; 肝、胆穴疏肝理气, 利胆通络; 三焦调节一身之气机; 肾穴补肾强脑宁神. 本研究结果表明, 护理干预能降低患者SAS、SDS评分(P<0.05)和疼痛程度(P<0.05), 同时提高护理人员服务满意度(P<0.05). 说明护理干预可以通过心理疏导、以情胜情法等途径, 消除患者心中疑虑, 排解烦恼, 转移其注意力, 缓解低落情绪, 从而达到调畅患者气机的升降出入, 维持人体阴阳平衡的作用, 能有效地缓解患者的焦虑、抑郁的心理状态, 降低疼痛和提高护理服务[15]. 总之, 护理干预能降低乙型肝炎合并胆囊结石患者焦虑、抑郁情绪, 减轻疼痛程度和提高护理服务.

名词解释

以情胜情法: 用五行相克理论来表述情志之间的相互制约, 利用情志之间的相互制约关系来进行治疗的一种心理疗法.

4　参考文献

1 苏立稳, 刘宇, 杨萱. 中西药联合治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化30例. 解放军医药 2013; 25: 63-64
2 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
3 曹海根, 王金锐. 实用腹部超声诊断学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 102-122
4 方积乾. 生存质量测定方法及应用. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 28-30
5 洪瑞乔, 王逸茹, 林赛娥, 李德瑞. 数字疼痛分级法在癌症疼痛治疗中的应用. 实用护理杂志 2003; 7: 221-223
6 吴永泽, 王文娟. 不同应答等级对Likter式量表特性的影响. 中国慢性病预防与控制 2010; 18: 2150-221
7 Andrea C, Enzo A. Cholesterol Gallstones Larger Than 3cm Appear to Be Associated With Gallbladder Cancer: Identification of a High Risk Group of Patients That Could Benefit From Preventive Cholecystectomy. *Ann Surg* 2016; 263: e56 [PMID: 25793627 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001082]
8 Liang TJ, Block TM, McMahon BJ, Ghany MG,

同行评价
本文有一定的临床应用价值.

Urban S, Guo JT, Locarnini S, Zoulim F, Chang KM, Lok AS. Present and future therapies of hepatitis B: From discovery to cure. *Hepatology* 2015; 62: 1893-1908 [PMID: 26239691 DOI: 10.1002/hep.28025]
9 Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P, Elders A, Fraser C, Avenell A, Ramsay C. Systematic review of the clinical and cost effectiveness of cholecystectomy versus observation/conservative management for uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis. *Surg Endosc* 2015; 29: 637-647 [PMID: 25119541 DOI: 10.1007/s00464-014-3712-6]
10 Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, Almasri J, Alahdab F, Benkhadra K, Mouchli MA, Singh S, Mohamed EA, Abu Dabrh AM, Prokop LJ, Wang Z, Murad MH, Mohammed K. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 284-306 [PMID: 26566246 DOI: 10.1002/hep.28280]
11 Ghany MG, Perrillo R, Li R, Belle SH, Janssen HL, Terrault NA, Shuhart MC, Lau DT, Kim WR, Fried MW, Sterling RK, Di Bisceglie AM, Han SH, Ganova-Raeva LM, Chang KM, Lok AS. Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 183-192 [PMID: 25010003 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.028]
12 Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Idilman R, Reesink HW, Diculescu M, Simon K, Voiculescu M, Akdogan M, Mazur W, Reijnders JG, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61: 1512-1522 [PMID: 25348661 DOI: 10.1002/hep.27586]
13 方桂珠. 穴位按摩, 耳穴贴压配合情志护理对肝硬化腹水患者抑郁状态的影响. 中国当代医药 2013; 20: 123-124
14 运华, 赵学华. 全程优质护理对胆结石术后出院患者心理健康和护理满意的影响. 实用临床医药杂志 2016; 20: 100-102
15 黄家元, 林碧英. 中西医结合护理方案对胆结石手术患者情绪及生活质量影响的观察. 中医药导报 2015; 21: 106-109

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 827-831

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.827

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

胃癌根治术后患者化疗期营养风险的动态评估及饮食指导启示

屈清荣, 杨程舒, 何卫芳, 徐一格

屈清荣, 杨程舒, 徐一格, 郑州大学第一附属医院护理部 河南省郑州市 450001

何卫芳, 郑州大学第一附属医院胃肠外科 河南省郑州市 450001

屈清荣, 主任护师, 主要从事外科临床护理学、护理管理、护理教育等方向的研究.

基金项目: 河南省高校重点科研基金资助项目, No. 15A320026.

作者贡献分布: 屈清荣与杨程舒对此文所作贡献均等; 此课题由屈清荣、杨程舒、何卫芳及徐一格设计; 研究过程由杨程舒、何卫芳及徐一格操作完成; 数据分析由屈清荣与杨程舒完成; 本论文写作由屈清荣、杨程舒、何卫芳及徐一格完成.

通讯作者: 屈清荣, 主任护师, 450001, 河南省郑州市二七区大学路75号, 郑州大学第一附属医院护理部.
1057197271@qq.com
电话: 0371-66862855

收稿日期: 2017-01-04
修回日期: 2017-01-26
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-03-28

Nutritional risk assessment and dietary guidance in postoperative patients with gastric cancer on chemotherapy

Qing-Rong Qu, Cheng-Shu Yang, Wei-Fang He, Yi-Ge Xu

Qing-Rong Qu, Cheng-Shu Yang, Yi-Ge Xu, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China

Wei-Fang He, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China

Supported by: the Foundation of Key Research Projects of Universities in He'nan Province, No. 15A320026.

Correspondence to: Qing-Rong Qu, Chief Nurse, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 75 Daxue Road, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China. 1057197271@qq.com

Received: 2017-01-04
Revised: 2017-01-26
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To investigate the nutritional status of postoperative patients with gastric cancer on chemotherapy and to provide timely dietary guidance and nutritional support for these patients.

METHODS

Patients who received curative resection for gastric cancer and were on chemotherapy at Department of Gastrointestinal Surgery of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from September 2014 to March 2016 were included. The patients were assessed by unified training investigators within 48 h after hospitalization. The questionnaires such as the Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and the Chemotherapy Side Effects of Patients with Gastric Cancer Questionnaire were used to assess the nutritional status of patients.

RESULTS

The difference in the nutritional status of patients on different stages of chemotherapy

背景资料

胃癌的治疗, 倡导以手术为主、围手术期辅助放化疗为重要组成部分的综合治疗. 肿瘤患者的营养状况也是导致患者死亡的主要原因之一. 有文献报道, 大约有1/4的肿瘤患者的不是由于肿瘤本身而是营养状况较差导致的死亡. 早期评估患者的营养状况, 已经越来越受到肿瘤领域学者的关注.

同行评议者

魏睦新, 教授, 博士生导师, 南京医科大学第一附属医院, 南京医科大学中西医结合研究所; 张丽燕, 主管护师, 护士长, 北京肿瘤医院消化内科

研发前沿
肿瘤患者的营养状况已经越来越受到医护人员以及患者的关注, 营养支持的滥用的也是目前临床存在的问题, 如何合理进行营养支持受到广大学者的关注, 动态评估能够及时掌握患者营养状况, 科学合理的进行营养支持.

was statistically significant ($P < 0.05$). With the increase in the number of chemotherapy cycles, the nutritional status of patients became worse. Anorexia was the most common diet-related symptom, and the rates of anorexia in patients on early, medium and late stages of chemotherapy were 34.95%, 56.31%, and 75.73%, respectively. Patients acquired diet knowledge mainly from medical staff. The proportions of patients who acquired diet knowledge from medical staff on early, medium and late stages of chemotherapy were 92.23%, 79.61%, and 75.73%, respectively.

CONCLUSION
With the increase in the number of chemotherapy cycles, the nutritional status of patients becomes worse. Medical staff should provide timely, effective dietary guidance to improve the nutritional status and clinical outcome of patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Radical gastrectomy; Chemotherapy; Nutrition assessment; Dietary guidance

Qu QR, Yang CS, He WF, Xu YG. Nutritional risk assessment and dietary guidance in postoperative patients with gastric cancer on chemotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 827-831 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/827.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.827

摘要

目的
调查胃癌根治术后患者化疗期的营养状况, 为患者提供及时有效的饮食指导提供依据.

方法
选取从2014-09/2016-03在郑州大学第一附属医院胃肠外科行胃癌根治性切除术后接受完整化疗的患者, 每次化疗入院后48 h内进行营养状况相关评估, 填写患者主观整体营养状况评量表, 化疗结束后填写胃癌患者化疗不良反应调查问卷, 对化疗期患者化疗初期、化疗中期、化疗结束时进行动态营养评估.

结果
患者化疗前期、中期、后期的营养不良发生率分别为56.3%、66.02%、73.79%, 不同阶段的营养状况差异有统计学意义(P<0.05); 食欲减退是发生率最高的化疗不良反应, 化疗前期、中期、后期的发生率分别为: 34.95%、56.31%、75.73%; 患者获取饮食知识的途径主要为医护人员, 化疗前期、中期、后期的所占比例分别为: 92.23%、79.61%、75.73%.

结论
胃癌根治术后患者随着化疗进行营养状况越来越差, 建议医护人员针对患者的营养状况及时给予饮食指导, 改善患者的营养状况提高疾病预后.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌根治术; 化疗; 营养评估; 饮食指导

核心提要: 本研究着眼于胃癌根治术患者的整个化疗期间, 动态的评估患者化疗期的营养风险状况, 使患者在化疗期间的营养支持、饮食指导有据可依, 根据本研究结果显示随着化疗的进行患者的营养状况越来越差, 建议医护人员及时针对患者的营养状况进行营养支持, 提高患者的生命质量.

屈清荣, 杨程舒, 何卫芳, 徐一格. 胃癌根治术后患者化疗期营养风险的动态评估及饮食指导启示. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 827-831 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/827.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.827

0 引言

胃癌的治疗, 倡导以手术为主、围手术期辅助放化疗为重要组成部分的综合治疗[1]. 术后经口进食减少, 会导致围手术期期间的体质量减轻、营养不良、预后差, 术后辅助化疗也是影响肿瘤患者营养状况的危险因素之一[2]. 本研究对郑州大学第一附属医院胃肠外科的胃癌根治术后患者的化疗期营养状况进行动态评估, 为患者提供及时有效的饮食指导提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取从2014-09/2016-03在郑州大学第一附属医院胃肠外科行胃癌根治性切除术后接受完整化疗的患者. 纳入标准: (1)手术为R_0切除(切除后显微镜下无残留); 术后接受化疗患者; (2)经病理证实组织类型为腺癌; (3)年龄≥18周岁; (4)经解释后, 愿意接受本研究问卷

相关报道
Xavier的研究中指出, 癌症患者预后较差与营养不良有关, 营养不良与疾病的进展和治疗有关. 文章探讨了患者的疾病治疗、营养状况以及疾病预后之间的关系.

调查者. 排除标准: (1)有腹腔或肝脏等远处转移患者; (2)术前进行新辅助化疗的患者; (3)有语言障碍、无法表达自身想法的患者; (4)未入院完成全程化疗患者.

1.2 方法 本研究于2014-09/2016-03进行现场问卷调查. 研究时选取108例, 完整坚持完成化疗全过程者103例, 收回问卷103份. 研究对象每次化疗入院后48 h内进行营养状况相关评估, 填写患者主观整体营养状况评量表, 化疗结束后填写胃癌患者化疗不良反应调查问卷, 对化疗期患者化疗初期、化疗中期、化疗结束时进行动态营养评估.

1.2.1 患者一般资料调查表: 主要包括患者的基本资料和疾病相关资料, 基本资料主要包括性别、年龄、文化程度、家庭月收入、婚姻状况、职业、居住地、医疗费用支付情况等; 疾病相关资料包括术前诊断、疾病分期、术前是否有营养支持、手术方式、化疗方案、术前体质量指数、术后并发症、饮食相关知识来源等.

1.2.2 患者主观整体营养状况评量表: 主观整体营养状况评量表(scored patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)由患者自我评估部分及医务人员评估部分两部分组成: 得分越高表明被评估对象的营养状况越差[3]. 刘碧竹等[4]使用中文版PG-SGA用于进展期胃癌的有效性研究表明, 量表灵敏度94%, 特异度91%, 表明PG-SGA量表适合用于评估本研究研究对象的营养状况. 根据定量结果将评估得分将患者分为营养良好组和营养不良组, 得分≥4分认为患者存在营养不良, 需要进行营养支持; 得分<4分认为患者营养良好[5,6].

1.2.3 胃癌患者化疗不良反应调查表: 经文献查阅及临床预调查, 参照世界卫生组织关于化疗药物常见不良反应分级标准[7], 自行设计化疗不良反应调查问卷初稿, 经过专家评定及统计老师分析, 进行条目的增加和删除, 最终对问卷条目进行整合, 共13个条目, 包括基本资料、饮食状况、消化系不良反应、发热反应、其他等. 按照1-4分或1-5分进行评分, 得分越高, 表明化疗不良反应程度越重. 预实验选取符合纳入标准的研究对象18例, 测得Cronbach α系数为0.768.

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件对调查结果进行数据分析. 计数资料采用率、构成比表示, 计量资料采用mean±SD表示, 采用单因素方差分析比较患者化疗不同阶段的营养状况, 以P<0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者的一般资料 患者年龄最小36岁, 最大70岁, 平均年龄为54.48岁±7.953岁; 男性56例, 女性47例; 文化程度方面, 初中及以下学历占56.30%; 已婚者占54.37%; 居住在农村的患者占40.78%; 家庭月收入低于1000元的患者占33.98%; 肿瘤TMN分期Ⅲ期、Ⅳ期患者分别占41.75%、58.25%; 患者对摄入食物的膳食分类不了解者占56.31%.

2.2 胃癌根治术后患者化疗前期、中期、后期的营养风险状况 单因素方差分析结果显示, 不同化疗阶段患者的营养评估得分差异有统计学意义(P<0.05), 随着化疗次数的增加, 营养评估得分逐渐增高, 营养状况较差; 不同化疗阶段患者营养不良发生率差异有统计学意义(P<0.05), 且随着患者化疗次数的增加, 营养不良发生率逐渐增高; 不同化疗期患者血红蛋白水平、体质量指数差异有统计学意义(P<0.05). 不同化疗期患者前白蛋白水平差异无统计学意义, 整个化疗期, 患者的前白蛋白含量均处于较低水平(表1).

2.3 患者化疗期间药物不良反应发生情况 对化疗期间患者的饮食相关症状调查结果显示, 患者在化疗前期出现最多的饮食相关症状有情绪低落、早饱、食欲减退, 其中食欲减退占34.95%; 化疗中期出现食欲减退、恶心、呕吐、情绪低落、口腔干燥、味觉异常或无等症状出现较多; 化疗后期, 患者出现食欲减退高达75.73%, 其次为情绪低落、呕吐等症状(表2).

2.4 患者化疗不同阶段的饮食知识来源 患者化疗期饮食知识的主要来源为医护人员, 随着化疗的进行, 患者获取饮食知识的途径多样化(表3).

3 讨论

本研究纳入的患者普遍文化程度不高, 其中初中及以下学历的患者占56.30%, 居住在农村的患者比例也高达40.78%, 低收入家庭较多, 家庭月收入低于1000元的患者占33.98%. 综合低

创新盘点

目前对于胃癌患者的营养状况及影响因素的研究较多, 但多局限于患者疾病某一阶段的研究, 对于患者整个化疗期间的动态评估较少. 本文重点观察的患者化疗不同阶段的营养状况, 以提示患者及医护人员及时关注并采取相关措施改善患者的营养状况.

应用要点
对胃癌患者进行科学规范的健康教育、营养管理提供依据. 满足不同患者的健康教育需求, 改善患者的营养现状, 提高疾病预后.

表 1 化疗期间患者的营养状况 (n = 103)

化疗阶段	营养评估得分(分)	营养不良n(%)	前白蛋白(mg/L)	血红蛋白(g/L)	体质量指数(kg/m^2)
前期	6.107 ± 2.947	58(56.30)	182.796 ± 37.079	111.61 ± 12.482	21.290 ± 2.767
中期	6.505 ± 3.134	68(66.02)	177.265 ± 36.641	112.84 ± 13.786	20.217 ± 2.743
后期	8.068 ± 3.748	76(73.79)	175.703 ± 40.681	108.54 ± 11.684	20.294 ± 2.678
F/χ^2	10.202[1]	6.977[2]	0.982[1]	3.142[1]	5.032[1]
P值	0.000	0.031	0.376	0.045	0.007

[1]为单因素方差分析统计量; [2]为χ^2检验统计量.

表 2 患者化疗期间不良反应频率分布 [n = 103, n(%)]

症状	前期	中期	后期
食欲减退	36(34.95)	58(56.31)	78(75.73)
恶心	25(24.27)	66(64.08)	23(23.33)
呕吐	9(8.74)	36(34.95)	54(52.43)
味觉异常	8(7.77)	21(20.39)	29(28.16)
腹泻	5(4.85)	11(11.46)	16(15.53)
早饱	46(44.66)	21(20.39)	8(7.77)
口腔疼痛	2(1.94)	4(3.88)	3(2.91)
口腔干燥	21(20.39)	29(28.16)	38(36.89)
吞咽障碍	5(4.85)	13(12.62)	9(8.74)
食物气味干扰	2(1.94)	1(0.97)	3(2.91)
情绪低落	52(50.49)	36(34.95)	67(65.05)

表 3 患者化疗不同阶段饮食知识来源的频率分布 [n = 103, n(%)]

途径	前期	中期	后期
医护人员	95(92.23)	82(79.61)	78(75.73)
家人、朋友	27(26.21)	32(31.07)	37(35.92)
网络媒体刊物	21(20.39)	37(35.92)	43(41.75)
病友	14(13.59)	22(21.36)	29(28.16)

学历、低收入、生活环境等因素, 患者接受新事物能力较差, 进行饮食指导时的难度相对较大. 建议医护人员关注这类患者, 在进行饮食指导时采用通俗易懂的语言, 采取更为直观的录像、实物情景教学法对其进行饮食指导. 出院时发放饮食指导手册, 建立微信交流群, 定时推送饮食知识, 及时解答患者提出的相关问题.

3.1 胃癌根治术后患者化疗期营养风险状况 本次调查显示, 胃癌根治术后患者随着化疗的进行, 营养不良的发生率越来越高, 患者不同化疗时期的营养评估得分、体质量指数、营养不良发生率差异均有统计学意义(P<0.05), 表明患者化疗期营养状况越来越差. 营养一直被认为是影响胃癌患者预后的显著危险因素之一, 相比较于营养状况较好的患者, 营养不良的患者临床不良结局的发生率更高、并发症发生率也较高[8]. 在Hébuterne等[2]的研究中指出, 癌症患者预后较差与营养不良有关, 营养不良与疾病的进展和治疗有关. 因此, 对于化疗期的患者进行营养动态评估是必要的, 建议在使用适当的营养筛选工具患者营养状况的早期评估的基础上, 动态检测患者化疗期间的营养状况, 及时给予饮食指导, 必要时进行营养支持, 以预防营养不良和不利的临床结局.

3.2 患者化疗期药物不良反应发生情况对患者饮食影响 食欲减退是发生率最高的化疗不良反应, 化疗前期、中期、后期的发生率分别为: 34.95%、56.31%、75.73%, 与饮食相关的不良反应如呕吐、味觉异常、口腔干燥等症状都随着化疗次数的增多发生率随之增加. 有研究[9,10]发现, 约有86%以上的癌症患者自述有味觉和食欲的改变, 甚至有一些患者在癌症治疗结束时仍存在这种现象; 给患者带来困扰, 降低患者的食欲, 最终导致癌症患者营养状态较差, 甚至出现营养不良. 患者住院化疗期间出现恶心呕吐等反应时, 除了通过药物来缓解或控制以外, 要加强患者的营养和日常饮食管理, 减轻化疗引起的不良反应对患者饮食摄入的影响; 日常饮食管理通常包括需要寻找相关症状的原因、辨别危险因素以及应用不同的干预方法来满足患者的个体化需求[11,12]. 对家庭照顾者进行患者的居家饮食指导, 如使患者尽量远离正在使用的厨房, 并保证就餐环境干净整洁无异味、注意饮食均衡、烹饪食物要色香味俱全等, 从而提高患者食欲, 改善患者营养状况. 情绪低落是化疗期患者普遍存在的问题, 建议医护人员及家庭照顾者关注患者心理动态, 帮助患者建立积极乐观的生活态度.

名词解释
营养不良: 是指因能量、蛋白质及其他营养素缺乏或过度, 导致营养不足或肥胖, 影响机体功能乃至临床结局.

3.3 患者的饮食知识来源对医护人员进行饮食指导的启示 研究显示, 患者饮食知识大多源于医护人员, 但是普及力度不够, 仍有部分患者没有从医护人员处获得专业的饮食建议. 医护人员应在注重患者营养状况的同时, 及时给予实质性的饮食建议. 随着化疗的进行, 患者对疾病的关注度增加, 获取饮食知识的途径更为多样化, 医护人员应帮助患者辨别信息真伪, 避免错误信息给患者带来不利影响, 也可利用这些传播方式, 可通过电视、食物鉴别录像、阅览室、宣传册、专栏板报、知识讲座[13]等形式对患者进行日常饮食注意事项的健康教育, 以微信消息推送、举办病友交流会等方式鼓励患者之间相互交流进行及时有效的饮食指导.

据统计, 胃癌是消化道系统发病率最高的恶性肿瘤, 营养问题也是胃癌患者死亡的主要原因[14]. 国内外研究显示[15,16], 饮食干预对消化系统肿瘤患者的营养状况有积极的影响, 建议医护人员针对患者的营养状况及时给予饮食指导, 改善患者的营养状况提高疾病预后.

4 参考文献

1 胡建昆, 陈心足. 重视胃癌不同分型分期的治疗和预后. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 1-6
2 Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 196-204 [PMID: 24748626 DOI: 10.1177/0148607113502674]
3 孙晓红, 胡芳. 患者自评-主观全面评定量表在胃肠恶性肿瘤患者营养筛查中的应用调查. 中国全科医学 2014; 17: 1643-1645, 1649
4 刘碧竹, 江志伟, 佴永军, 柳欣欣, 李宁. 对进展期肿瘤病人整体营养状况筛查的研究. 肠外与肠内营养 2007; 14: 101-104
5 Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12: S15-S19 [PMID: 8850213]
6 Das U, Patel S, Dave K, Bhansali R. Assessment of nutritional status of gynecological cancer cases in India and comparison of subjective and objective nutrition assessment parameters. *South Asian J Cancer* 2014; 3: 38-42 [PMID: 24665445 DOI: 10.4103/2278-330X.126518]
7 洪震, 许勤. 乳腺癌化疗患者疾病不确定感与化疗不良反应的相关性研究. 护理学报 2008; 15: 8-10
8 Choi WJ, Kim J. Nutritional Care of Gastric Cancer Patients with Clinical Outcomes and Complications: A Review. *Clin Nutr Res* 2016; 5: 65-78 [PMID: 27152296 DOI: 10.7762/cnr.2016.5.2.65]
9 Cohen J, Wakefield CE, Laing DG. Smell and Taste Disorders Resulting from Cancer and Chemotherapy. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 2253-2263 [PMID: 26881441]
10 Mardas M, Jamka M, Mądry R, Walkowiak J, Krótkopad M, Stelmach-Mardas M. Dietary habits changes and quality of life in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2015; 23: 1015-1023 [PMID: 25270849 DOI: 10.1007/s00520-014-2462-2]
11 Marx W, Kiss N, McCarthy AL, McKavanagh D, Isenring L. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Narrative Review to Inform Dietetics Practice. *J Acad Nutr Diet* 2016; 116: 819-827 [PMID: 26686816 DOI: 10.1016/j.jand.2015.10.020]
12 Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc JF, Dauba J, Lahmar C, Terrebonne E, Lecaille C, Ceccaldi J, Cany L, Lavau-Denes S, Houede N, Chomy F, Durrieu J, Soubeyran P, Senesse P, Chene G, Fonck M. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One* 2014; 9: e108687 [PMID: 25265392 DOI: 10.1371/journal.pone.0108687]
13 李梅, 章左艳. 胃癌患者新辅助化疗后术前营养状态的评估. 上海护理 2014; 14: 35-37
14 牛瑞红, 武爱萍, 吴雅芳, 徐建萍. 胃癌术后营养支持治疗研究进展. 护理研究: 中旬版 2016; 30: 3212-3214
15 林金香, 范祖燕, 彭文亮. 以营养专科护士为主导的干预对晚期结直肠肿瘤化疗患者生命质量的研究. 中国实用护理杂志 2016; 32: 1881-1884
16 Kim H, Suh EE, Lee HJ, Yang HK. The effects of patient participation-based dietary intervention on nutritional and functional status for patients with gastrectomy: a randomized controlled trial. *Cancer Nurs* 2014; 37: E10-E20 [PMID: 23632471 DOI: 10.1097/NCC.0b013e31829193c8]

同行评价

本文从护理学角度探索了胃癌术后患者的化疗治疗前、中、后的营养状况, 和患者营养相关知识的来源调查. 作为护理专业论文, 能密切结合临床难治病的护理实践, 有理论, 有数据, 有统计.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 832-836

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.832

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

直肠周围软组织内部及其周围间隙内部急性化脓性感染疼痛患者应用舒适护理

范晓丽, 余立军, 高 鲛

背景资料

肛周脓肿, 全称为肛门直肠周围脓肿, 是指肛管直肠周围间隙出现急性或慢性化脓性感染而致. 肛周脓肿作为肛肠科常见性的疾病之一, 其占肛肠疾病10%-30%, 占外科疾病约为4%, 且高发于18-45岁之间的男性群体.

范晓丽, 余立军, 高鲛, 杭州市红十字会医院肛肠外科 浙江省杭州市 310005

范晓丽, 护师, 主要从事肛肠外科护理方向的研究.

作者贡献分布: 本研究课题的设计、研究过程由范晓丽、余立军及高鲛共同完成; 论文撰写由范晓丽完成.

通讯作者: 范晓丽, 护师, 310005, 浙江省杭州市下城区环城东路208号, 杭州市红十字会医院肛肠外科.
fanxiaoliafxl@sina.com
电话: 0571-56109704

收稿日期: 2017-02-07
修回日期: 2017-03-01
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-03-28

Clinical effects of comfort nursing in perianal abscess patients with postoperative pain

Xiao-Li Fan, Li-Jun Yu, Jiao Gao

Xiao-Li Fan, Li-Jun Yu, Jiao Gao, Department of Anal and Intestinal Surgery, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Li Fan, Nurse, Department of Anal and Intestinal Surgery, Hangzhou Red Cross Hospital, 208 Huanchengdong Street, Xiacheng District, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. fanxiaoliafxl@sina.com

Received: 2017-02-07
Revised: 2017-03-01
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of comfort nursing in patients with perianal abscess.

METHODS

Ninety perianal abscess patients with postoperative pain treated at our hospital were selected and divided into either a control group to receive routine nursing care alone or a study group to receive routine nursing care plus comfort nursing, with 45 cases in each group. Pain, anxiety and sleep quality of the two groups were compared between the two groups.

RESULTS

The numeric pain rating scale scores at different time points in the study group were significantly lower than those in the control group (t = 9.67, 13.53, 15.83, and 10.46, P < 0.05). The self-rating anxiety scale score were significantly lower in the study group than in the control group (t = 2.31, -18.04, P < 0.05); and the Pittsburgh sleep quality index were also significantly lower in the study group than in the control group (t = 9.47, P < 0.05).

CONCLUSION

The application of comfort nursing is helpful to reduce postoperative pain, relieve anxiety, and improve sleep quality in patients with perianal abscess.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Perianal abscess; Pain; Comfort nursing; Anxiety; Sleep quality

Fan XL, Yu LJ, Gao J. Clinical effects of comfort nursing in perianal abscess patients with postoperative pain. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 832-836 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/832.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.832

同行评议者

李卡, 副主任护师, 四川大学华西医院护理部; 刘慧萍, 主任护师, 贵阳医学院附属白云医院护理部

摘要

目的

探讨直肠周围软组织内部及其周围间隙内部急性化脓性感染疼痛患者应用舒适护理模式的价值.

方法

选取杭州市红十字会医院90例肛周脓肿术后疼痛患者, 分为观察组行常规护理与研究组在观察组基础上行舒适护理, 2组各45例, 并对比2组患者的疼痛、焦虑及睡眠质量等情况.

结果

研究组护理后不同时间点疼痛数字评定量表评分均低于观察组(t = 9.67、13.53、15.83、10.46, 均P<0.05), 焦虑自评量表评分低于观察组(t = 2.31、-18.04, P<0.05), 匹兹堡睡眠质量指数问卷各项目评分均低于观察组(t = 9.47, 均P<0.05).

结论

运用舒适护理模式有助于减轻肛周脓肿患者术后疼痛, 缓解焦虑、不安等情绪, 亦能够改善睡眠质量, 治疗效果更为理想, 临床上值得进一步应用和推广.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 直肠周围软组织; 疼痛; 舒适护理; 焦虑; 睡眠质量

核心提要: 护理干预在肛周脓肿患者疼痛等症状改善具有较大的意义, 而优质护理干预措施更能减轻疾病痛苦, 亦可改善睡眠质量, 在临床护理中具有较高的应用价值.

范晓丽, 余立军, 高鲛. 直肠周围软组织内部及其周围间隙内部急性化脓性感染疼痛患者应用舒适护理. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 832-836 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/832.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.832

0 引言

肛周脓肿是因其肛管、直肠周围软组织内部及其周围间隙内部出现急性化脓性感染, 而发生脓肿的情况[1,2]. 肛周脓肿的主要特点是可自行破溃, 同时在手术切开引流后往往会出现肛瘘的情况, 是一种常见性的肛管直肠疾病[3]. 肛管脓肿发病迅速, 会给患者带来严重疼痛感, 通常需要通过手术治疗加以合适有效的护理干预措施才可缓解疾病症状, 促进患者康复[4]. 因肛管周围是以脊神经的阴部神经支配为主, 使得痛觉极其敏感[5], 故此术后患者伤口极易感到十分痛苦. 所以, 采取有效的护理干预措施对减轻肛管脓肿患者的疼痛意义重大. 并且, 疼痛与睡眠质量息息相关, 减轻痛苦与改善睡眠质量应当在术后一并进行[6,7]. 对此, 本研究就杭州市红十字会医院90例肛周脓肿术后疼痛患者进行探讨, 分析常规护理干预与舒适护理干预对其疼痛、焦虑及睡眠质量等的影响, 为临床上选择更为合适的护理模式提供一定的参考价值和依据.

1 材料和方法

1.1 *材料* 利用随机选取法选取2014-01/2016-09杭州市红十字会医院的90例肛周脓肿术后疼痛患者, 分为观察组与研究组, 各45例. 其中, 观察组中男19例, 女26例, 年龄为23-74岁(50.35岁±5.25岁); 研究组中男20例, 女25例, 年龄为21-72岁(52.55岁±5.63岁). 2组均采取骶管麻醉的形式, 手术时间为25-65 min(43.21 min±6.42 min). 2组患者在性别比、年龄、病情、症状表现以及体征等一般资料对比, 均无明显差异(P>0.05), 具备比较性. 本次研究内容已告知杭州市红十字会医院医学伦理委员会, 且所有受试者均自愿签署知情通知书.

1.2 *方法* 观察组行常规护理干预, 而研究组在观察组基础上行舒适护理干预, 主要措施有: 认知干预、心理干预、疼痛护理、饮食疗法及睡眠护理, 具体操作如下.

1.2.1 *认知干预*: 研究组在观察组传统护理的基础上开展早期认知干预工作, 主要进行肛周脓肿疾病基础知识普及和宣传, 有针对性地设计并进行早期认知护理干预. 护理人员应当主动积极与患者及家属进行多方面的沟通交流, 向患者宣传疾病的基础知识, 包括疾病特点、症状表现、手术时间、手术优势、术后处理等情况, 向患者阐明疼痛的原因并逐渐让患者熟悉自身症状, 辅以心理安慰, 在接受疼痛症状的同时鼓励患者积极配合治疗.

1.2.2 *心理干预*: 护理人员应当主动与患者建立良好的医护关系, 消除彼此间沟通的心理障碍, 逐渐搭建良好的信任感, 有针对性地开展心理辅导工作, 逐渐减轻患者术前不安、焦虑、畏

研发前沿

肛周脓肿患者术后较为疼痛, 本文重在探讨优质舒适护理模式对其疼痛感、焦虑及睡眠质量的影响, 但因本次研究样本量较少, 今后仍需进一步扩大样本量以不断总结和改进.

相关报道

刘长红等报道通过舒适护理模式对78例肛周脓肿术后患者进行分组探讨, 对比常规护理与舒适护理前后患者疼痛的影响, 结果表明护理组疼痛、睡眠质量等改善情况明显优于常规组, 能够取得较为理想的疗效.

创新盘点
本文对优质舒适护理模式进行详细的阐述, 主要内容包括认知干预、心理干预、疼痛护理、饮食疗法及睡眠护理5个方面, 肯定了这一模式的优势以及取得的显著疗效, 为临床护理干预提供一定的应用价值.

表 1　2组护理后不同时间点NRS评分对比 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	3 h	12 h	24 h	48 h
观察组	5.87 ± 0.35	6.12 ± 0.26	6.45 ± 0.29	4.97 ± 0.24
研究组	3.01 ± 0.32	2.13 ± 0.36	1.96 ± 0.36	1.74 ± 0.26
t值	9.67	13.53	15.83	10.46
P值	0.00	0.00	0.00	0.00

NRS: 数字评定量表.

表 2　2组护理前后SAS评分对比 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	护理前	护理后
观察组	56.43 ± 6.74	50.94 ± 7.32
研究组	57.91 ± 7.44	36.75 ± 8.52
t值	2.31	−18.04
P值	0.34	0.00

SAS: 焦虑自评量表.

惧、担忧等不良情绪, 培养患者拥有充分的自信接受手术治疗以获得良好的治疗效果; 其次, 应当及时了解患者内心深处的真实想法, 观察患者的心理、行为、情绪等是否出现异常, 可向患者讲明当前医疗技术水平, 列举几个临床上的真实成功案例, 增强患者战胜疾病的自信和决心. 期间若患者出现反常情绪甚至精神状态严重不佳的情形时, 应当遵医嘱进行氟哌啶醇及东莨菪碱等精神药物治疗, 以改善患者睡眠质量[8,9].

1.2.3 *疼痛护理*: (1)放松法. 护理人员运用专业知识指导患者如何采取深呼吸、慢节律呼吸等放松疗法, 对身心起到一定的舒缓作用; (2)分散法. 主要有听觉分散法与视觉分散法. 听觉分散法: 告知患者应树立乐观的心态, 可通过倾听舒缓的音乐以放松心情, 保持心情欢愉, 不宜出现过度的情绪波动, 尽量避免精神刺激以减少术后并发症的情况出现; 护理人员可向患者读报纸、小说或讲笑话等, 逐渐分散患者对疼痛感的注意力; 视觉分散法: 嘱患者可进行观看自身喜爱的电视节目, 时刻保持愉悦的心情, 减轻对疼痛的注意力; (3)药物治疗. 护理人员应嘱患者按时服用镇痛药物, 同时应当根据不同患者的性别、年龄和其他实际情况, 遵医嘱进行有针对性地用药; 患者疼痛症状减轻后, 可适当减少用药剂量抑或更换不同强度的镇痛药物治疗; (4)饮食疗法: 术后6 h予以患者流质食物, 术后1 d, 予以患者半流质饮食; 嘱患者饮食宜清淡, 不宜食用难消化的食物, 同时补充高蛋白蔬菜、水果以提供营养. 术后5 d, 逐渐改用为普食, 并嘱患者饮食以清淡食物为主, 切忌辛辣食物或难以消化的食物; 术后8 d, 可适当食用富含维生素、高蛋白的食物; (5)睡眠护理. 护理人员主动了解患者睡眠质量差的原因是否因疼痛引起, 并及时帮助患者分析引起问题的原因, 缓解患者疼痛, 可根据实际情况加以镇静剂改善睡眠质量. 并且, 可通过舒适的光线、声响、温度、湿度及气味等改善环境舒适度.

1.2.4 *评价方法*: (1)疼痛评分方法. 通过数字评定量表(numeric rating scale, NRS)判断患者疼痛情况及镇痛效果, 依次判断术后3 h(首次下床活动)、12 h(排尿)、24 h、48 h(排便)的NRS评分情况; (2)焦虑评分方法. 采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)评定患者焦虑情况, 此项量表有20个项目, 评判标准为: ≤50分则认为尚无焦虑倾向, 50-59分则认为轻度焦虑, 60-69分则认为中度焦虑, ≥70分则认为重度焦虑[10]; (3)睡眠质量指标评定方法. 采用匹兹堡睡眠质量指数问卷(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评定患者睡眠质量情况, 此份问卷包括7项评分: 入睡时间、睡眠时间、睡眠质量、睡眠障碍、睡眠效率、催眠药物以及日间功能. 每一项分值为0-3分, 各项累加后为PSQI总分, 分值越高说明患者睡眠质量越差.

统计学处理 通过SPSS22.0数据分析软件处理本研究数据, 其中计量资料用mean±SD表示并采用t检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 *2组护理后不同时间点NRS评分对比* 研究组护理后不同时间点NRS评分均低于观察组(均P<0.05), 差异具有统计学意义(表1).

2.2 *2组护理前后SAS评分对比* 2组患者护理前SAS评分并无明显差异(P>0.05); 护理干预后, 2组患者SAS评分均有所降低, 且研究组患者SAS评分明显低于观察组(P<0.05, 表2).

2.3 *2组护理后PSQI评分情况对比* 研究组护理

应用要点
本文对肛周脓肿患者术后疼痛、睡眠质量等方面进行详细探讨, 并采用常规护理与舒适护理进行分组对比, 突出了舒适护理模式的独特优势, 为肛周脓肿患者的护理干预提供了指导意义.

表 3　2组护理后PSQI评分情况对比 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	入睡时间	睡眠时间	睡眠质量	睡眠障碍	睡眠效率	催眠药物	日间功能	总分
观察组	1.45 ± 0.67	1.22 ± 0.98	1.63 ± 0.94	1.56 ± 0.48	1.49 ± 1.01	1.47 ± 0.38	1.54 ± 0.75	9.45 ± 2.63
研究组	0.78 ± 0.23	0.71 ± 0.19	0.83 ± 0.16	0.76 ± 0.38	0.45 ± 0.25	0.52 ± 0.25	0.48 ± 0.39	4.85 ± 1.95
t值	8.54	7.96	9.12	7.56	12.87	10.48	14.85	9.47
P值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数问卷.

名词解释

匹兹堡睡眠质量指数问卷(PSQI): 美国匹兹堡大学精神科医生Buysse博士等于20世纪80年代末编制而成. 该量表主要用于评估人们的睡眠质量.

后PSQI各项目评分、总分均低于观察组(均P<0.05), 差异具有统计学意义(表3).

3 讨论

手术因属于应激源之一, 会对患者形成一系列的生理、心理的应激反应[11], 使得患者于手术前后会产生一定程度的焦虑、不安、紧张等情绪, 并且环境舒适度降低等因素的影响, 最终不利于术后疾病康复, 影响治疗效果[12].

舒适护理干预模式作为一种新型的干预模式最先起源于欧美发达国家[13]. 传统的护理注重于对肛周脓肿的诊治, 忽视患者的心理情绪等问题而舒适护理干预模式则注重患者长期的健康教育问题, 旨在改善肛周脓肿患者的身心状况, 提高其生活水平和质量. 护理人员通过通讯设备等方法与患者建立联系, 进行双向沟通, 主动获取患者的各项生理指标, 进而有针对性地对患者进行科学护理. 由医院专科医师和护士组成专业的医护团队, 与患者进行面对面地沟通, 运用易懂的语言主动对患者进行一对一的专业指导和咨询服务, 主动了解患者存在的主要心理问题, 通过安慰、鼓励或劝导等方式, 调整患者的心态, 认真解答患者的疑问或困惑, 切实改善患者焦虑、不安甚至抑郁等不良情绪, 给予情感上的支持和辅导; 同时为患者讲解肛周脓肿的相关知识和合理科学用药的方法, 提高患者对肛周脓肿的认知水平, 鼓励患者进行积极地配合与治疗, 培养树立患者战胜疾病的自信; 定期与患者家属进行联系, 准确了解患者的性格和心理状态, 以便专业地开展工作; 指导患者进行适当的运动锻炼, 以放松运动为主, 切记剧烈运动; 指导患者通过舒缓的音乐以放松患者的心情和缓解紧张、不安等情绪, 逐渐培养积极的心态和良好的生活状态. 另外, 指导患者进行合理膳食, 以清淡为主, 切忌烟酒, 养成合理良好的饮食和生活习惯.

换言之, 舒适护理干预的主要目的是改善患者在生理、心理等上的负面情绪, 减轻疼痛程度, 使得患者能够处于舒适状态, 积极配合治疗, 缓解手术前后不适感, 降低术后不良反应的出现. 疼痛感是使人感到不适和难受的主观感受之一, 伴有潜在性的或实质性的组织受损[14-16]. 疼痛作为一种常见性的肛肠疾病的临床症状, 会对患者带来极大的痛苦, 产生焦虑、不安等不良情绪. 肛肠术后剧烈疼痛难免会影响患者睡眠质量, 并且术后伤口疼痛会带来机体一定的应激反应, 影响组织的分解代谢[17,18].

本研究即对比探讨肛周脓肿患者运用常规护理干预与舒适护理干预模式后的临床效果. 研究结果显示, 进行舒适护理干预模式后患者不同时间点的镇痛效果显著优于观察组, 且SAS评分明显低于观察组, 且得分低于具有焦虑倾向标准而进行单一常规护理干预的患者治疗后其SAS评分虽有所降低, 但仍处于轻度焦虑的标准, 说明患者仍有焦虑、不安等不良情绪, 使得治疗效果较差. 此外, 运用舒适护理干预模式后, 患者的PSQI评分能够较大改善. 可见, 运用舒适护理模式后, 患者的疼痛、焦虑症状显著缓解后, 其睡眠质量以有所提升.

总之, 舒适护理干预模式即为有针对性的、有效的、科学的护理方法, 其模式对肛周脓肿患者的治疗效果更为理想, 有助于减轻患者心理负担, 缓解焦虑、不安、紧张等不良情绪, 减轻身心上的痛苦, 同时也能养成良好的饮食和生活习惯, 提高生活水平和质量, 也能减轻患者家庭负担, 临床上值得进一步应用和推广.

4 参考文献

1 黄莉, 马少君, 朱琳洁, 李宁红. 预见性护理对减轻肛周脓肿术后疼痛的实践与成效. 国际护理学杂志 2014; 33: 1041-1043
2 刘长红, 李明杰, 韩丽娜. 舒适护理模式对肛周脓

同行评价
本研究设计合理, 方法科学, 结果可靠, 有一定的参考价值.

肿术后病人疼痛的效果评价. 护理研究 2013; 27: 1486-1487
3 Hasan RM. A study assessing postoperative Corrugate Rubber drain of perianal abscess. *Ann Med Surg* (Lond) 2016; 11: 42-46 [PMID: 27699001 DOI: 10.1016/j.amsu.2016.09.003]
4 卢训艳, 巫玉兰, 范微. 白头翁汤联合芒硝中药熏洗在治疗肛周脓肿术后疼痛肿胀的护理体会. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2015; 15: 149
5 徐芳芳, 陈聪芬. 心理辅导与音乐干预对肛周脓肿术后的影响. 中国实用护理杂志 2015; 31:146-147
6 Smith SR, Newton K, Smith JA, Dumville JC, Iheozor-Ejiofor Z, Pearce LE, Barrow PJ, Hancock L, Hill J. Internal dressings for healing perianal abscess cavities. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD011193 [PMID: 27562822 DOI: 10.1002/14651858.CD011193.pub2]
7 陈琴, 王晓锋, 李华山. 挂线疗法治疗肛管直肠周围脓肿的应用进展. 世界华人消化杂志 2013; 21:82-86
8 Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, Garcia-Garcia-de-Paredes A, Rodriguez-de-Santiago E, Lopez-Sanroman A. Management of complex perianal Crohn's disease. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 33-44 [PMID: 28042236 DOI: 10.20524/aog.2016.0099]
9 孟庆杰. 肛周脓肿术后换药的护理体会. 中国医药指南 2013; 11: 698-699
10 3 Wiwanitkit V. Re: Bacteriological study in perianal abscess is not useful and not cost-effective. *ANZ J Surg* 2016; 86: 954 [PMID: 27784149 DOI: 10.1111/ans.13696]
11 4 Park JH, Seo YM, Han SB, Kim KH, Rhim JW, Chung NG, Kim MS, Kang JH, Jeong DC. Recurrent macrophage activation syndrome since toddler age in an adolescent boy with HLA B27 positive juvenile ankylosing spondylitis. *Korean J Pediatr* 2016; 59: 421-424 [PMID: 27826329 DOI: 10.3345/kjp.2016.59.10.421]
12 王静, 黄峰. 中西医结合治疗肛周脓肿术后疗效观察. 实用中医药杂志 2016; 32: 227
13 吴炯, 王振宜, 孙建华. 肛周脓肿的外科治疗. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3842-3847
14 Barbosa M, Cotter J. Osteonecrosis of both knees in a woman with Crohn's disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 579-583 [PMID: 27867692 DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i4.579]
15 金艳玲. 肛周脓肿术后辨证中药口服、熏洗及换药的临床应用. 中国实用医药 2012; 7: 188-189
16 Amaranathan A, Sahoo AK, Barathi D, Shankar G, Sistla SC. Retroperitoneal Necrotizing Fasciitis Masquerading as Perianal Abscess - Rare and Perilous. *Cureus* 2017; 9: e982 [PMID: 28229030 DOI: 10.7759/cureus.982]
17 Amato A, Bottini C, De Nardi P, Giamundo P, Lauretta A, Realis Luc A, Tegon G, Nicholls RJ. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: a consensus statement developed by the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR). *Tech Coloproctol* 2015; 19: 595-606 [PMID: 26377581 DOI: 10.1007/s10151-015-1365-7]
18 Klag T, Goetz M, Stange EF, Wehkamp J. Medical Therapy of Perianal Crohn's Disease. *Viszeralmedizin* 2015; 31: 265-272 [PMID: 26557835 DOI: 10.1159/000434664]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 837-840

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.837

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

养气舒心健身操对脑卒中合并消化道出血稳定期患者心理情绪和满意度改善作用

吴湘靓

吴湘靓, 浙江省义乌市中心医院神经内科 浙江省义乌市 322000

吴湘靓, 主管护师, 主要从事神经内科疾病的护理.

作者贡献分布: 本文由吴湘靓独立完成.

通讯作者: 吴湘靓, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院神经内科. 870534042@qq.com

收稿日期: 2017-01-06
修回日期: 2017-02-23
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-03-28

Effect of Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise on psychological mood and degree of satisfaction with care in stroke patients with gastrointestinal bleeding

Xiang-Liang Wu

Xiang-Liang Wu, Department of Medicine, Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiang-Liang Wu, Nurse-in-Charge, Department of Medicine, Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 870534042@qq.com

Received: 2017-01-06
Revised: 2017-02-23
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To observe the effect of Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise on psychological mood and degree of satisfaction with care in stroke patients with gastrointestinal bleeding.

METHODS

Sixty stroke patients with gastrointestinal bleeding hospitalized at Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province from April 2014 to October 2014 were randomly divided into either a control group or an observation group, with 32 cases in each group. Both groups were given conventional nursing, and the observation group additionally did Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise. Anxiety, depression, patient satisfaction with care, and rebleeding were compared between the two groups.

RESULTS

Compared with the values before intervention, the Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS) scores were significantly lower in both groups ($P < 0.05$), and the decrease in SAS and SDS scores was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After intervention, the scores of service attitude and initiative, care and communication, and health education as well as total score were significantly higher ($P < 0.05$) and the rate of rebleeding was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise can reduce anxiety and depression, improve the quality of life,

背景资料

消化道出血是脑卒中最常见并发症之一, 发病率在15%-30%之间, 出血后可增加脑卒中患者的死亡率, 也对患者的近期和远期生活质量有明显影响.

同行评议者

成杰, 副主任护师, 河北联合大学附属医院神经外科; 江丽萍, 副主任护师, 浙江省中医院护理部; 李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部; 马燕兰, 主任护师, 解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部; 尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部

研发前沿
通过养气舒心健身操增加和丰富对脑卒中合并消化道出血稳定期患者的护理内容, 值得临床借鉴.

and reduce rebleeding in stroke patients with gastrointestinal bleeding.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise; Gastrointestinal; Stroke; Psychological mood; Quality of life

Wu XL. Effect of Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise on psychological mood and degree of satisfaction with care in stroke patients with gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 837-840 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/837.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.837

摘要

目的

观察养气舒心健身操对脑卒中合并消化道出血稳定期患者焦虑抑郁情绪和满意度的改善作用.

方法

选取2014-04/2016-10在浙江省义乌市中心医院住院患者64例, 按照住院顺序编号, 随机分为对照组和观察组, 各32例. 对照组给予常规护理, 观察组在对照组基础上行养气舒心健身操干预, 观察2组患者焦虑抑郁情绪变化、护理满意度和再出血情况.

结果

与干预前比较, 2组患者抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)和焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)变化均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05), 且干预后观察组明显低于对照组(P<0.05). 干预后观察组服务态度与主动性、关爱与沟通、健康教育及总分均显著高于对照组(P<0.05), 再出血情况也明显降低(P<0.05).

结论

养气舒心健身操能降低脑卒中合并消化道出血稳定期患者焦虑抑郁心理状态, 改善生活质量, 减少再出血发生.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 养气舒心健身操; 消化道出血; 脑卒中的心理状态; 生活质量

相关报道
有研究表明, 通过良好的护理干预对患者制定针对性的护理方案, 能改善患者的生活质量和减少再出血的发生.

核心提要: 本文通过养气舒心健身操能有效缓解脑卒中合并消化道出血稳定期患者的负面心理情绪, 提高护理服务满意度和减少再出血的发生, 值得临床推广应用.

吴湘靓. 养气舒心健身操对脑卒中合并消化道出血稳定期患者心理情绪和满意度改善作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 837-840 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/837.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.837

0 引言

脑卒中是神经内科常见疾病之一, 多见于中老年患者, 主要由脑部血供出现异常神经功能受损所致, 病情较重, 发病较急, 已严重影响患者的生活质量和心理情绪, 对健康人群也是隐形的杀手. 消化道出血是脑卒中最常见并发症之一, 发病率在15%-30%之间, 主要表现为呕血和黑便, 也是疾病预后不良的征兆[1]. 出血后可增加脑卒中患者的死亡率, 也对患者的近期和远期生活质量有明显影响[2]. 有研究表明, 通过良好的护理干预对患者制定针对性的护理方案, 能改善患者的生活质量和减少再出血的发生[3,4]. 因此在临床护理工作中采用积极有效的护理措施对脑卒中合并消化道出血稳定期患者具有重要意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-04/2016-10在浙江省义乌市中心医院住院的脑卒中合并消化道出血患者64例, 且均处于稳定期, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表分为对照组和观察组, 各32例. 对照组中男17例, 女15例, 年龄52-74岁, 平均62.4岁±8.6岁; 病程7-18 d, 平均11.8 d±5.3 d; 其中出血性脑卒中20例, 缺血性脑卒中12例. 观察组中男20例, 女12例, 年龄54-78岁, 平均64.5岁±9.3岁; 病程6-19 d, 平均12.1 d±5.4 d; 其中出血性脑卒中21例, 缺血性脑卒中11例. 2组患者性别、年龄、发病类型等经统计学分析, 差异无显著性(P>0.05), 具有可比性. 纳入标准: (1)符合上述疾病诊断标准者; (2)年龄52-78岁; (3)不伴有严重肢体运动功能障碍者; (4)签署知情同意书者. 排除标准: (1)由肝硬化、胃癌等疾病引起的消化道出血者; (2)严重心肝肾功能不全者; (3)由血液系统疾病引起的出血者; (4)合并其他恶性肿瘤者; (5)非出血稳定期患者; (6)有听力、智力及精神障碍者; (7)

表 1　2组患者焦虑抑郁评分情况比较 (n = 32, mean ± SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	56.85 ± 6.45	35.52 ± 3.68[a]	53.88 ± 7.32	42.73 ± 6.24[a]
观察组	57.02 ± 6.56	26.92 ± 3.57[ab]	54.24 ± 7.42	33.26 ± 5.47[ab]

[a]P<0.05 *vs* 干预前; [b]P<0.01 *vs* 对照组干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 2　2组患者护理满意度比较 (n = 32, mean ± SD, 分)

分组	服务态度与主动性	关爱与沟通	健康教育	总分
对照组	27.3 ± 4.3	16.3 ± 4.5	28.2 ± 6.1	85.4 ± 5.8
观察组	39.3 ± 4.4[a]	27.7 ± 4.2[a]	42.3 ± 5.3[a]	97.2 ± 4.9[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

不遵从本研究方案者.

1.2 方法 2组患者均遵医嘱给予药物对症治疗.

1.2.1 分组: 对照组给予常规护理, 如心电监护、密切观察病情、粪便颜色、健康宣教、用药指导和康复训练等基本护理. 观察组在对照组基础上进行养气舒心健身操干预. 具体如下: (1)为提高患者的依从性, 在实施养气舒心健身操之前护理人员要进行专项培训, 保证做操动作娴熟、灵活, 身体柔韧, 牢记操作要领和注意事项, 避免护士在做操动作上的差异, 从而保证能吸引患者全身心地投入; (2)养气舒心健身操法是基于太极拳和晋·许逊著《灵剑子》气功学中的“舒心养气功”形成的一种有氧操, 操法动作效法太极拳, 在进行练操时要强调调息、调身、调神运动. 《内经》曰“阳气者, 精则养神, 柔则养筋”, 早上十点阳气逐渐旺盛, 可助患者振奋一身阳气, 养精调神, 舒心通络强身. 每天练操在早上十点开始, 练操从1次/d、15-20 min/次开始; 待熟练后, 可2次/d, 时间延长到20-30 min/次, 均干预2 wk. 本研究组护士全程参与整个训练过程, 确保患者能正确练习养气舒心健身操, 确保安全.

1.2.2 观察指标与评定: 观察2组患者心理状态评分和护理满意度评分量表的变化情况. (1)心理状态评分变化. 采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)和焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分[5]. 干预前后由患者自行评分, 评分后各项分数相加再乘以1.25作为最终评分, 焦虑评分≥50分为焦虑状态, 抑郁评分≥53分为抑郁状态, 分数越高焦虑、抑郁状况越重; (2)护理满意度评分量表. 护士制定评分量表, 在出院前发放患者满意度调查问卷表, 由患者或家属评分后, 然后护士回收量表后对每项分数加权评分. 护理满意度评分内容包括服务态度与主动性、关爱与沟通、健康教育, 分值在0-100分之间, 信效度Cronbach = 0.78>0.7, 可信度较高, 护理满意度和评分呈正相关[6].

统计学处理 采用SPSS22.0软件处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, P<0.05为差异具统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者焦虑抑郁心理评分比较 与干预前比较, 2组患者SAS、SDS变化均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05), 且观察组干预后明显低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者护理满意度比较 干预后观察组服务态度与主动性、关爱与沟通、健康教育及总分均显著高于对照组组(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者住院期间消化道再出血发生率 对照组中有3例发生再出血, 发生率为9.37%; 观察组中无再出血患者发生, 明显低于对照组(P<0.05).

3 讨论

脑卒中主要是由脑血管血流循环障碍, 血管破裂所致, 多见于出血性脑卒中. 发生脑卒中后, 机体处于应激状态, 体内交感神经兴奋, 儿茶酚胺分泌增加, 引起胃肠黏膜血管的强烈收缩,

应用要点
通过养气舒心健身操降低脑卒中合并消化道出血稳定期患者的负面情绪, 提高生活质量.

名词解释
养气舒心健身操法: 基于太极拳和晋·许逊著《灵剑子》气功学中的“舒心养气功”形成的一种有氧操, 操法动作效法太极拳, 在进行练操时要强调调息、调身、调神运动.

同行评价
本文对临床具有一定的实用价值.

血流量下降, 黏膜细胞缺血缺氧, 导致黏膜屏障受损, 出现胃黏膜糜烂、坏死、溃疡等, 导致消化道出血. 因此消化道出血是脑卒中后主要并发症, 发病率较高, 出血量大者会造成患者生命危险. 研究表明[7,8], 一旦发生脑卒中后会出现全身多脏器发生功能障碍, 以消化道出血最为多见. 脑卒中患者在临床中不仅要加强对患者的治疗, 同时采取有效的护理干预对安抚患者负面情绪非常中药. 因为患者的负面情绪对患者血压、心率水平等影响较大, 容易造成血压瞬间升高, 增加出血的危险性, 进一步对患者生命构成了威胁.

负面情绪不仅影响患者对治疗的依从性和临床疗效, 而且也影响患者生活质量[9-11]. 目前临床报道缓解负面情绪方法较多, 有心理干预、行为干预、情志干预、运动干预等, 均有不同程度的疗效. 我们在临床护理期间采用养气舒心健身操进行干预, 本研究表明, 干预后能明显降低者SAS、SDS评分(P<0.05), 且提高服务态度与主动性、关爱与沟通等(P<0.05); 更为重要的是减少了再出血情况的发生(P<0.05). 养气舒心健身操是一种基于太极拳和气功的养生操法, 他在练操中强调心平气和、呼吸均匀有力, 以腹式呼吸为主、舌起体落、意守丹田, 心无杂念, 达到神宁心静、调和气血等功效. 患者在练习过程中, 要养气舒心, 调节呼吸之气, 待气稳之后, 用腹式呼吸用力吸入新鲜空气后, 上提丹田滋补肺气; 双手向外伸展以疏肝气, 调节气血阴阳. 此乃《黄帝内经》曰“恬淡虚无, 真气从之, 精神内守, 病安从来”思想升华的体现. 通过调节机体的气血运行来减少患者焦虑、抑郁情绪, 也进一步减少了对消化道出血的刺激. 因此, 良好的护理干预能减少患者的各种应激, 减少出血的次数. 有研究表明[12,13], 在药物治疗时给予护理干预可明显改善患者的预后. 良好的护理服务能有效控制疾病的发展, 增强机体免疫力, 促进疾病恢复[14,15]. 总之, 养气舒心健身操能有效缓解脑卒中合并消化道出血稳定期患者的负面心理情绪, 提高护理服务满意度和减少再出血的发生, 值得临床推广应用.

4 参考文献

1 张杨, 王朝英, 陈伟庆. 缺血性脑卒中患者血浆肾素水平与阿司匹林所致消化道出血的关系. 重庆医学 2014; 43: 3923-3925
2 黄彩平. 急性出血性脑卒中合并消化道出血病人的护理. 全科护理 2014; 12: 2155-2156
3 王红, 康小前, 祁佳. 心理护理干预对青年缺血性脑卒中患者焦虑抑郁共病的影响. 实用临床医药杂志 2015; 19: 14-16
4 麦兰桂, 冯苑珍, 钟艳嫦. 整体护理对自发性脑出血患者生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2015; 19: 146-147
5 张明园. 精神科评定量表手册. 第2版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 3542-3547
6 李冬梅. 人性化护理在普外护理中的效果评价. 河南外科学杂志 2012; 19: 114-115
7 Saqqur M, Tsivgoulis G, Nicoli F, Skoloudik D, Sharma VK, Larrue V, Eggers J, Perren F, Charalampidis P, Storie D, Shuaib A, Alexandrov AV. The role of sonolysis and sonothrombolysis in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and case-control studies. *J Neuroimaging* 2014; 24: 209-220 [PMID: 23607713 DOI: 10.1111/jon.12026]
8 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Devlin TG, Lopes DK, Reddy V, du Mesnil de Rochemont R, Jahan R. Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015; 10: 439-448 [PMID: 25777831 DOI: 10.1111/ijs.12459]
9 胡丽, 张雅丽, 王娜. 舒心养气功对缓解稳定性心绞痛患者焦虑症状的护理研究. 护士进修杂志 2016; 31: 2212-2214
10 赵惠娣, 刘亚娟. 护理干预对脑卒中患者焦虑抑郁状况的影响. 吉林医学 2013; 34: 56-57
11 潘虹, 赵颖, 文成才, 赵连东. 综合护理干预对脑卒中患者负性情绪及生活质量的影响. 国际护理学杂志 2013; 32: 1421-1422
12 李桂林, 费静霞, 冷文娟, 李金香, 徐文炜, 张玉琦. 综合护理干预对脑卒中后抑郁的影响. 中国健康心理学杂志 2013; 21: 58-60
13 Koh SJ, Kim M, Oh DY, Kim BG, Lee KL, Kim JW. Psychosocial stress in nurses with shift work schedule is associated with functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 516-522 [PMID: 25230903 DOI: 10.5056/jnm14034]
14 Cheng QM, Kong CQ, Chang SY, Wei AH. Effects of psychological nursing intervention on personality characteristics and quality of life of patients with esophageal cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 283-288 [PMID: 23117050 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.08.009]
15 高丽琴, 齐海英. 脑出血并发消化道出血整体护理干预临床观察. 疾病监测与控制杂志 2015; 9: 924-925

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 841-845

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.841

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

预见性护理对预防期待疗法孕妇便秘的影响

虞文青, 季庆玲

虞文青, 季庆玲, 温州医科大学附属义乌医院产科 浙江省义乌市 322000

虞文青, 副主任护师, 主要从事产科护理方向的研究.

作者贡献分布: 此课题由虞文青与季庆玲设计; 研究过程由虞文青与季庆玲操作完成; 数据分析由季庆玲完成; 本论文写作由虞文青与季庆玲完成.

通讯作者: 虞文青, 副主任护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 温州医科大学附属义乌医院产科. 2248220641@qq.com
电话: 0579-85209834

收稿日期: 2017-01-11
修回日期: 2017-02-16
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-03-28

Effect of predictive nursing care in preventing constipation in pregnant women on expectant management

Wen-Qing Yu, Qing-Ling Ji

Wen-Qing Yu, Qing-Ling Ji, Department of Obstetrics, Yiwu Hospital of Wenzhou Medical College, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wen-Qing Yu, Associate Chief Nurse, Department of Obstetrics, Yiwu Hospital of Wenzhou Medical College, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 2248220641@qq.com

Received: 2017-01-11
Revised: 2017-02-16
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of predictive nursing care in the prevention of constipation in pregnant women with constipation.

METHODS

Eighty patients on expectant management were chosen from January 2015 to August 2016 and randomly divided into a control group (n = 40) and an intervention group (n = 40) according to admission time. Both groups were given conventional nursing care, and the intervention group was additionally given predictive nursing care based on the risk factors for constipation reported in the literature. Time to first postoperative exhaust, time to first defecation, constipation rate and patient satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

After intervention, time to first postoperative exhaust (13.57 h ± 3.46 h *vs* 21.42 h ± 8.57 h, P < 0.05), time to first defecation (21.45 h ± 5.43 h *vs* 30.37 h ± 7.64 h, P < 0.05), constipation rate (15.0% *vs* 35.0%, P < 0.05), and patient satisfaction (92.5% *vs* 75.0%) were significantly improved in the intervention group compared with the control group.

CONCLUSION

For pregnant women on expectant management, predictive nursing care can prevent constipation and increase patient satisfaction.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Predictive nursing care; Expectant management; Pregnant women; Constipation

背景资料
实施期待疗法的孕妇由于病情需要绝对卧床休息, 活动量的减少, 心理负担加重以及多种因素影响, 容易导致孕妇便秘, 便秘处理不当会增加孕妇的焦虑、烦躁等负性情绪, 引发早产, 严重时可能会危及母婴的生命.

同行评议者
王红, 副主任护师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科; 韦键, 主管护师, 北京友谊医院消化内科; 尹安春, 教授, 大连医科大学附属第一医院护理部

研发前沿
孕妇中便秘的发生率远远高于普通人, 据不完全统计大约有31%-33%孕妇患有便秘, 需要对期待疗法孕妇进行早期护理干预.

Yu WQ, Ji QL. Effect of predictive nursing care in preventing constipation in pregnant women on expectant management. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 841-845 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/841.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.841

摘要

目的

探讨预见性护理对预防期待疗法孕妇便秘的影响.

方法

2015-01/2016-08温州医科大学附属义乌医院收治的进行期待疗法的80例孕妇, 按照随机数字法分为对照组(n = 40)和观察组(n = 40), 对照组沿用常规护理服务, 观察组在通过查阅文献和总结经验了解期待疗法孕妇便秘危险因素而实施预见性护理服务, 分别观察两组患者第一次排气时间、第一次排便时间、便秘发生情况和出院时患者满意度情况.

结果

对照组患者第一次排气时间、第一次排便时间分别为21.42 h±8.57 h、30.37 h±7.64 h, 观察组患者分别为13.57 h±3.46 h、21.45 h±5.43 h, 均较对照组时间缩短(P<0.05); 观察组患者便秘率为15.0%, 对照组孕妇中便秘率为35.0%, 观察组患者的便秘率明显低于对照组(P<0.05). 观察组患者的满意度高于对照组(P<0.05); 观察组患者及家属满意率92.5%, 对照组满意率为75.0%, 观察组患者的满意度高于对照组(P<0.05).

结论

针对便秘发生的高危因素采取预见性护理能够降低期待疗法孕妇便秘的发生率, 提高患者及家属的满意度, 具有一定的临床应用价值.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 预见性护理; 期待疗法; 孕妇; 便秘

核心提要: 本文在查阅资料的基础上, 对以往的护理方法进行了归纳总结, 提出预见性护理, 即提前对导致孕妇便秘的危险因素进行干预, 能够降低期待疗法孕妇便秘的发生率, 提高患者及家属的满意度, 具有一定的临床应用价值.

相关报道
特定饮食教育方案能够干预期待疗法孕妇的便秘, 避免发生因便秘诱发的宫缩甚至早产, 降低妊娠并发症, 提高围产儿生存质量.

虞文青, 季庆玲. 预见性护理对预防期待疗法孕妇便秘的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 841-845 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/841.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.841

0 引言

便秘是指粪便排便次数减少或者虽有便意但排便十分困难, 导致细菌毒素蓄积, 粪便干燥坚硬, 正常排便习惯改变的一种病理状态[1]. 孕妇中便秘的发生率远远高于普通人, 据不完全统计大约有31%-33%孕妇患有便秘[2]. 期待疗法一般适用于妊娠<36 wk、估计胎儿体质量<2300 g、存活、阴道出血不多、一般情况良好无需紧急分娩的保胎孕妇, 期待疗法能够延长患儿的孕周, 提高新生儿的生存率[3], 但孕妇由于病情需要绝对卧床休息, 活动量减少, 容易导致便秘, 便秘处理不当会增加孕妇的焦虑、烦躁等负性情绪, 引发早产, 严重时可能会危及母婴的生命. 因此, 需要对期待疗法孕妇进行早期护理干预, 温州医科大学附属义乌医院产科在查阅文献并不断总结学习临床经验的会基础上, 针对便秘发生的高危因素采取预见性护理服务, 取得了不错的治疗效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究为前瞻性研究, 研究对象为2015-01/2016-08温州医科大学附属义乌医院收治的行期待疗法的80例孕妇, 按照随机数字法分为对照组(n = 40)和观察组(n = 40). 观察组患者中前置胎盘伴出血9例, 胎膜早破10例, 先兆早产21例, 年龄22-40岁, 孕周28-36 wk. 对照组患者中前置胎盘伴出血10例, 胎膜早破11例, 先兆早产19例, 年龄为21-45岁, 孕周28-36 wk. 纳入标准: 2组孕妇入院时均无合并胃肠道系统疾病,无便秘史, 所有的患者均行期待疗法, 且住院时间>1 wk. 排除标准: 不适宜行期待需要立即终止分娩的患者, 住院时间<1 wk的患者, 患者住院时已经诊断为便秘的患者. 2组患者在文化程度、年龄、孕周、妊娠并发症等方面差异无统计学意义(P>0.05), 临床资料具有可比性.

便秘判断标准[4]: (1)主诉排便困难次数的比率不低于1/4; (2)大便干硬次数的比率不低于1/4; (3)排便不尽次数的比率不低于1/4; (4)肛门直肠梗阻感次数的比率不低于1/4; (5)需人工辅助排便次数的比率不低于1/4; (6)1 wk

内排便次数不足3次; 患者中只要满足前述2项及其以上标准者均判定为便秘.

1.2 方法

在配合临床医生常规治疗的基础上, 护理内容主要包括入院常规教育、日常生活指导以及孕期一些注意事项宣教等: (1)卧床或半卧床休息, 防止脐带的脱垂; (2)每天更换清洁床单被套, 保持环境整洁, 加强会阴部的护理, 预防泌尿生殖道感染; (3)给孕妇定时吸氧, 使用多普勒仪严密检测胎儿胎心情况, 每天早晚测患者生命体征1次, 并做好记录; (4)保证孕妇营养, 建议多吃易消化、易吸收的食物, 保证孕妇正常所需的营养; (5)如患者排便困难时, 遵医嘱可以给予乳果糖对症处理.

观察组孕妇采用对照组沿用常规护理服务的基础上, 通过查阅文献并不断总结学习临床经验的基础上, 了解期待疗法孕妇便秘危险因素而实施预见性护理服务, 具体如下.

1.2.1 病房舒适护理: 随着二胎政策的放开, 妇产科病房普遍患者比较多, 环境吵闹, 设立禁止喧哗标示, 护工每天定时打扫卫生, 能够保持病房环境清洁、整齐、舒适, 温度、湿度适宜, 根据患者需要提供单人病房, 减少感官不良刺激, 减轻烦躁, 使孕妇保持良好的精神状态. 入院宣教着重加强便秘的预防, 通过宣教提高患者及其家属对便秘基本知识的了解, 认识到规律性、通畅性大便对孕妇保胎的重要性, 提高对便秘危害的认识程度. 护士和家属督促和指导卧床孕妇正确使用便盆, 使患者心理上能够接受在床上排便; 排便时请异性人员离开病房, 拉好布帘, 注意保持孕妇私密性. 练习床上排便, 根据胃-结肠反射作用, 早餐后1 h左右为最佳排便时间,每日早餐后, 护理人员应积极协助患者进行排便, 告知患者即使没有便意每天都要定时练习排便, 以形成条件反射养成规律性排便的习惯. 责任护士每日评估骶尾部受压皮肤和肛周皮肤情况, 做好会阴部护理, 协助患者翻身, 避免压疮的发生, 增加孕妇的舒适程度.

1.2.2 合理膳食: 请营养科会诊, 评估期待疗法孕妇的病情及饮食结构, 纠正错误观念, 为孕妇制定合理的营养套餐, 既能够满足妊娠胎儿正常生长发育的营养需要, 又能起到预防和改善便秘作用的食物, 适当增加新鲜蔬菜水果以及粗粮比例的摄入, 软化大便, 合理搭配如鱼、肉、鸡蛋等高蛋白物质, 尽量远离辛辣刺激性食品. 嘱咐患者定时进餐, 可以少吃多餐. 每天定时定量饮水, 每天早晨起床后空腹开始饮温开水, 每次量大约150-200 mL, 每日饮水量共计要达到2000 mL以上, 避免被上消化道吸收, 促进肠蠕动, 刺激排便反射. 针对患者既往有排便困难的患者可以辅以蜂蜜、香蕉、酸奶、植物油等润肠通便食物, 促进排便.

1.2.3 运动指导: 适当的运动来锻炼排便肌肉的肌力有助于排便, 但目前期待疗法的孕妇运动尚缺乏量化指标, 在严格限制患者的运动强度的基础上, 结合患者的实际情况来制定合理的锻炼计划, 鼓励孕妇适当床上活动, 主动、被动活动相结合, 如深呼吸、扩胸运动、直腿抬高、轴线翻身, 经常变换卧床体位, 家属协助按摩四肢, 既可增强食欲, 也可有效预防下肢深静脉血栓的形成, 极少数患者病情允许在家属或者护士协助下可适当下床少量活动.

1.2.4 心理护理: 根据患者的不同文化程度和理解能力, 采取不同的沟通策略, 护理人员应怀着设身处地为患者着想的态度去关怀、体贴每一例患者, 责任护士应与患者共同参与并分享期待疗法成功案例, 消除患者内心的担忧, 增加社会支持, 建议家属陪伴、鼓励和安慰, 缓解患者紧张焦虑心理, 减轻或消除患者的负面情绪, 保持乐观心态积极与疾病对抗, 使其处于乐观积极的心理状态.

1.2.5 合理使用药物: 患者常常使用安宝(盐酸利托君注射液)进行保胎时, 不良反应可能导致血钾降低, 在护理工作中要配合医生做好血钾监测, 指导孕妇多摄取含钾丰富的食物, 如香蕉、橘子等. 若排便困难时, 根据便秘的严重程度分别给予乳果糖对症处理或者开塞露分段式灌注.

1.3 观察指标 记录并比较两组入院后第一次排气时间、第一次排便时间以及便秘发生情况, 以及出院时患者的满意度, 满意度分别分为非常满意、基本满意、不满意3个等级.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计分析, 组间比较计量资料采用t检验、计数资料采用χ^2检验或者Fisher检验, 以$P<0.05$为差异有显著意义.

2 结果

2.1 两组患者入院后第一次排气时间、第一次排便时间对比 观察组患者第一次排气时

创新盘点

本文对以往的护理方法进行了归纳总结, 提出预见性护理, 通过开展病房舒适度、心理、膳食、运动、药物等方面的护理干预对导致孕妇便秘的危险因素进行干预.

应用要点

针对便秘发生的高危因素采取预见性护理干预, 开展病房舒适度、心理、膳食、运动、药物等方面的护理干预.

名词解释
期待疗法是指对妊娠<34 wk, 胎儿体质量<2000 g, 阴道留血量不多, 孕妇身体情况好, 在确保孕妇安全的情况下, 延长胎龄至达到或接近足月产, 来提高围生儿的存活率.

表 1　2组患者入院后第一次排气时间、第一次排便时间对比 (n = 40, h)

分组	第一次排气时间	第一次排便时间
观察组	13.57±3.46	21.45±5.43
对照组	21.42±8.57	30.37±7.64
t值	4.878	3.0947
P值	0.000	0.006

表 2　2组患者孕妇对护理满意率比较 (n = 40)

分组	非常满意	基本满意	不满意	满意率
观察组	21	16	3	92.5%
对照组	17	13	10	75.0%
Fisher				4.444
P值				0.035

间、第一次排便时间分别为13.57 h±3.46 h、21.45 h±5.43 h, 对照组患者分别为21.42 h±8.57 h、30.37 h±7.64 h, 观察组患者均较对照组时间缩短(P<0.05, 表1).

2.2 两组便秘情况对比　观察组孕妇中正常排便患者34例(85.0%), 6例患者出现便秘, 便秘率为15.0%; 而对照组孕妇中正常排便患者26例(65.0%), 14例患者发生便秘, 便秘率为35.0%, 观察组患者的便秘率明显低于对照组(χ^2 = 4.267, P = 0.039<0.05).

2.3 两组患者满意度对比　观察组患者中护理满意度调查非常满意21例, 基本满意16例, 不满意3例, 满意率92.5%; 对照组患者中非常满意17例, 基本满意13例, 不满意10例, 满意率75.0%, 观察组患者的满意度高于对照组(P<0.05, 表2).

3 讨论

期待疗法孕妇患者发生便秘高于普通人的主要原因包括: (1)心理因素: 患者普遍担心自身疾病和胎儿的健康, 患者背负的心理负担极大, 容易出现焦虑等负性情绪, 影响自主神经功能, 造成胃肠蠕动功能下降, 从而引起便秘的发生[5]; (2)饮食因素: 孕妇及其家属缺乏一定的健康营养知识, 担心儿童营养供给不足, 认为婴儿“胖就是健康”的错误理念支配下饮食搭配方面不尽合理, 患者摄入的膳食纤维过少, 并且也不注意合理补充维生素、蛋白质等营养, 这些均可加重胃肠道功能负荷, 造成排便不正常[6]; (3)孕妇自身因素: 期待疗法孕妇一般要求卧床休息或绝对卧床休息, 运动减少也使得肠蠕动及排空更加缓慢; 妊娠期由于孕激素的作用, 大肠蠕动缓慢, 肠管张力减弱, 排空时间延长, 水分被肠壁吸收, 大便水分流失; 增大的子宫及胎先露部对肠道下段压迫, 使肠管运动障碍; 盆腔淤血使直肠蠕动功能下降, 粪便停留于肠腔时间延长, 增加了水分的吸收, 使大便干燥[7,8]; (4)环境因素: 孕妇通常事先未进行床上排便的训练, 因此对床上排便的适应性不好, 再加上病房陌生人或家属比较多, 孕妇通常情况下不愿意麻烦别人即使有便意也有意克制, 时间一长便会造成大便干燥, 排便反射刺激减弱, 进而出现便秘[9]; (5)保胎药物的使用, 使用期待疗法的孕妇住院时常连续使用硫酸镁或盐酸利托君进行治疗, 研究显示, 硫酸镁在舒张子宫平滑肌的同时, 也对胃肠道平滑肌起到抑制作用, 减慢肠蠕动而引起便秘[10]; 盐酸利托君为平滑肌β_2受体激动剂, 抑制子宫平滑肌收缩的同时, 也会松弛胃肠道平滑肌, 同时盐酸利托君可降低血清钾离子浓度, 血清钾离子会使肠蠕动减弱, 严重降低可能导致肠麻痹, 导致胃肠功能紊乱, 从而增加便秘风险[11]. 因此, 对孕妇便秘的危险因素提前进行护理干预是十分必要的.

在开展病房舒适度、心理、膳食、运动、药物等方面的护理干预以后, 孕妇便秘的发生率降低, 观察组患者的便秘率明显低于对照组(P<0.05), 但仍然有一部分患者主诉排便困难, 对这部分患者采用阶梯式药物治疗便秘. 当患者首次主诉排便困难时, 告诉患者在晨间空腹时进食少量麻油, 润滑肠道, 软化粪便的同时增加肠腔容积, 进一步促进肠蠕动, 使患者产生便意. 便秘症状改善不明显时, 给予乳果糖口服治疗, 乳果糖属于人工合成双糖, 属于渗透性缓泻剂, 药物刺激性不强, 对孕妇无明显不良反应, 目前临床应用最多. 乳果糖进入肠道后水解为半乳糖和果糖, 不会被肠道黏膜上皮细胞吸收入血, 在肠道通过高渗作用吸水软化粪便, 增加肠蠕动和肠腔内容积, 促进大便排出. 乳果糖具有肠益生作用, 在进入肠道后乳果糖能分解为乳酸、醋酸等酸性代谢产物, 与肠道内氨结合, 阻断肠道内氨的吸收, 降低肠道内pH值, 抑制大肠杆菌等蛋白质分解菌, 维持孕妇肠道内正常菌群的平衡, 保护胃肠道黏

膜的正常功能[12,13]. 当极少数孕妇上述方法无效时, 可以给予开塞露分段式灌注, 开塞露成分主要是甘油、山梨醇, 是一种轻度的刺激泻药, 其药液进入肠腔后可使粪便软化, 润滑并机械性刺激肠道平滑肌, 反射性地引起降结肠、乙状结肠和直肠括约肌收缩, 肛门括约肌扩张, 促进排便反射的启动. 传统的使用方法是将开塞露塞入肛门, 不仅对患者刺激较大, 而且容易引起较强的排便反射和药液外漏, 便秘治疗效果不能使人满意. 我们在借鉴廖新阳等的基础上[14], 我们采用50 mL注射器抽取塞露, 连接儿童8号一次性吸痰管, 用液体石腊润滑其前端和肛周后, 轻轻将吸痰管置入肛门, 深度约15 cm, 每隔5 cm分别注入20、15、15 mL开塞露, 润滑的部位较多, 开塞露分段式灌注较传统开塞露纳肛, 可以使药液分布更均匀, 药效更持久, 对乙状结肠和直肠内贮存的大便起到更好的润滑和软化作用, 对孕妇腹压影响小, 临床使用更加安全.

总之, 针对便秘发生的高危因素采取预见性护理干预能够降低期待疗法孕妇便秘的发生率, 提高患者及家属的满意度, 具有一定的临床应用价值.

4 参考文献

1 刘碧云, 林摇江, 殷秀珠, 魏晓萍, 郭晓辉. 饮食教育对期待疗法孕妇便秘及妊娠结局的影响. 齐鲁护理杂志 2012; 36: 3-5

2 Ponce J, Martínez B, Fernández A, Ponce M, Bastida G, Plá E, Garrigues V, Ortiz V. Constipation during pregnancy: a longitudinal survey based on self-reported symptoms and the Rome II criteria. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 56-61 [PMID: 18090992 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3281108058]

3 Giwnewer U, Wiznitzer A, Friedler JM, Sergienko R, Sheiner E. Intrauterine fetal death of one twin of diamnionic twins is associated with adverse perinatal outcome of the co-twin. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1453-1455 [PMID: 22111811 DOI: 10.3109/14767058.2011.640369]

4 Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47 [PMID: 10457044]

5 詹远, 缪琴. 连续性护理评估在改善期待疗法中孕妇便秘的效果评价. 全科护理 2015; 13: 2596 2597

6 薛明, 费英俊, 金秀华, 范玲, 曾越灿. 心理干预对初次剖宫产孕产妇的影响. 中国医药 2014; 9: 749-751

7 魏梅香. 饮食疗法对先兆流产孕妇便秘及妊娠结局的影响. 护理实践与研究 2013; 10: 113-114

8 Shields N, Muza R, Kosky C, Williams AJ. An Investigation into the Use of Stimulant Therapy during Pregnancy. *Sleep Disord* 2012; 2012: 308952 [PMID: 23470841 DOI: 10.1155/2012/308952]

9 黄玉萍, 赖春娟. 探讨食用南瓜蜂蜜糊结合四肢按摩预防保胎孕妇便秘的应用. 中国伤残医学 2013; 21: 58-59

10 黄建华, 黎美娜, 吕丽吟. 胎盘前置状态孕妇便秘相关因素分析及护理干预. 辽宁医学杂志 2015; 29: 247-249

11 蔡美英. 降低前置胎盘孕妇便秘发生率的护理干预. 现代诊断与治疗 2015; 26: 5742-5743

12 李小蓉, 朱丽, 彭玉娇. 期待疗法孕妇便秘干预措施的研究进展. 全科护理 2016; 14: 1319-1321

13 巢蕙怡, 庄秋英. 空腹口服麻油干预对前置胎盘孕妇便秘的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 129-133

14 Meyer LC, Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Symptoms and health problems in pregnancy: their association with social factors, smoking, alcohol, caffeine and attitude to pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8: 145-155 [PMID: 8047482]

15 廖新阳, 许士海, 蒋玉蓉, 宋奇, 黄含. 分段式灌注开塞露治疗孕妇便秘的效果观察. 护理学报 2014; 21: 55-56

同行评价

本文具有一定的科学性、前瞻性, 能够对护理工作起到指导作用, 可读性较好, 创新性可以再提高.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 846-851

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.846

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

D-二聚体与成人不同类型脓毒症的关系

张劲草, 刘 海, 徐 敬

背景资料

脓毒症病死率较高, 急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ (acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)对脓毒症严重程度评价虽然意义很大但较为繁琐, 本文分析D-二聚体水平是否可以用来评价患者病情严重程度和预后, 并对治疗效果的评价是否存在作用.

张劲草, 刘海, 徐敬, 郑州大学第一附属医院心血管外科 河南省郑州市 450052

张劲草, 住院医师, 主要从事外科学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81500260.

作者贡献分布: 此课题由张劲草设计; 研究过程所用工具由徐敬提供; 数据分析与论文写作由张劲草完成; 刘海与徐敬负责审校.

通讯作者: 徐敬, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市二七区建设路1号, 郑州大学第一附属医院心血管外科. xujing00111@sina.com
电话: 0371-67967112

收稿日期: 2017-01-10
修回日期: 2017-02-10
接受日期: 2017-02-20
在线出版日期: 2017-03-28

Relationship between D-dimer and different types of sepsis in adults

Jin-Cao Zhang, Hai Liu, Jing Xu

Jin-Cao Zhang, Hai Liu, Jing Xu, Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81500260.

Correspondence to: Jing Xu, Professor, Chief Physician, Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. xujing00111@sina.com

Received: 2017-01-10
Revised: 2017-02-10
Accepted: 2017-02-20
Published online: 2017-03-28

同行评议者

刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科; 孟忠吉, 教授, 湖北医药学院附属太和医院感染科; 胥萍, 主任技师, 苏州市第五人民医院检验科

Abstract

AIM

To investigate the relationship between the level of D-dimer in blood and different types of sepsis in adults.

METHODS

Eight hundred and seventy-three sepsis patients were randomly selected according to the year of diagnosis, of whom 484 were screened according to the inclusion criteria. The patients were grouped according to the cultivated bacterium type, the severity and prognosis, and infection source, gender, age, D-dimer level and acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score were compared between different groups.

RESULTS

The levels of D-dimer in the blood of patients with different types of infection were different. The level of D-dimer was significantly higher in patients with G^- bacterial infection than in those with G^+ bacterial infection and fungal infection ($P < 0.05$), and in those with G^+ bacterial infection than in those with fungal infection ($P < 0.05$). The level of D-dimer was also different among different genera in each group. With the increase in the severity of sepsis, patient age, D-dimer levels, APACHE Ⅱ score and mortality showed a gradual growth pattern ($P < 0.05$). Compared with the values before treatment, blood D-dimer levels and APACHEⅡ scores at 72 h after treatment decreased in different degrees, and there was a positive correlation between them ($P < 0.05$, $r = 0.913$; $P < 0.05$, $r = 0.867$). The levels of D-dimer

and APACHEⅡ scores were higher in the death group than in the survival group ($P < 0.05$). D-dimer levels and APACHEⅡ scores were positively correlated in the survival group($r = 0.632$, $P < 0.05$), but not in the death group.

CONCLUSION

The levels of blood D-dimer in different types of patients with sepsis are not the same. D-dimer level can be used for evaluation of severity and prognosis of sepsis patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sepsis; D-dimer; Acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ score; Bacterial culture; Fungi

Zhang JC, Liu H, Xu J. Relationship between D-dimer and different types of sepsis in adults. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 846-851 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/846.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.846

摘要

目的

探讨血液中D-二聚体水平与成人不同类型脓毒症的关系

方法

按年份随机抽取脓毒症患者873例, 按照纳入排除标准共筛选出484例, 分别按培养出细菌类型、患者严重程度和预后进行分组, 统计患者的感染来源、性别、年龄、D-二聚体水平以及急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分, 采取不同统计方法进行分析.

结果

不同感染类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平各不相同G^-菌患者中D-二聚体的水平较其他二者高($P<0.05$), G^+菌患者中D-二聚体的水平较真菌感染者高($P<0.05$), 各个组中的不同菌属也不相同; 不同严重类型的脓毒症患者随着严重程度依次增加, 患者年龄、D-二聚体水平、APACHEⅡ评分和病死率呈阶梯式增长($P<0.05$), 治疗前和经治疗72 h血液D-二聚体水平和APACHEⅡ评分均出现不同程度的下降, 两者经Pearson相关性分析, 均呈正相关($r = 0.867$, $P<0.05$; $r = 0.913$, $P<0.05$); 不同预后类型的脓毒症患者死亡组患者D-二聚体水平和APACHEⅡ评分均高于生存组($P<0.05$), 在生存组患者中, D-二聚体水平和APACHEⅡ评分经Pearson相关性分析呈正相关($r = 0.632$, $P<0.05$), 而在死亡组中二者呈零相关.

结论

不同感染类型脓毒症患者血液D-二聚体的水平不相同, D-二聚体水平可以用来评价患者病情严重程度和预后, 并对治疗效果的评价也可能存在作用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脓毒症; D-二聚体; 急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ评分; 细菌培养; 真菌

研发前沿

脓毒症患者均存在不同程度的凝血功能障碍, D-二聚体是很好的反应凝血功能的指标, 通过不同微生物感染类型、不同严重程度、不同结局的脓毒症患者血液中D-二聚体水平去评价患者严重程度及预后.

核心提要: 脓毒症是重症医学面临的一个世界性难题, 研究表明, 脓毒症患者均存在不同程度的凝血功能障碍, D-二聚体的生成或升高反映体内凝血和纤溶系统的激活, 灵敏度较高, 本文主要分析不同微生物感染类型、不同严重程度、不同结局的脓毒症患者血液中D-二聚体水平.

张劲草, 刘海, 徐敬. D-二聚体与成人不同类型脓毒症的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 846-851 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/846.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.846

0 引言

脓毒症是病死率较高的疾病, 近年来发病率在逐步攀升[1], 是重症医学面临的一个世界性难题[2]. 研究[3]表明, 脓毒症患者均存在不同程度的凝血功能障碍. D-二聚体是纤溶酶水解交联纤维蛋白后形成的特异性降解产物, 是体内高凝状态和继发纤溶亢进的分子标志物之一[4]. 本研究主要回顾性统计不同微生物感染类型、不同严重程度、不同结局的脓毒症患者血液中D-二聚体水平, 以探讨其之间的变化关系.

1 材料和方法

1.1 材料 应用医院的HIS系统, 收集2012-01/2016-01在郑州大学第一附属医院综合ICU、外科ICU住院的病例资料, 随机抽取20%资料进行核对. 严格按照纳入与排除标准共筛选出484例患者.

1.2 方法

1.2.1 排除与纳入标准: 符合2015年欧洲危重

相关报道 国内外已对脓毒症患者存在不同程度的凝血功能障碍进行了探讨, 如张艳、Dellinger等主要研究了D-二聚体联合降钙素原检测对脓毒症患者危险分层及预后判断的价值.

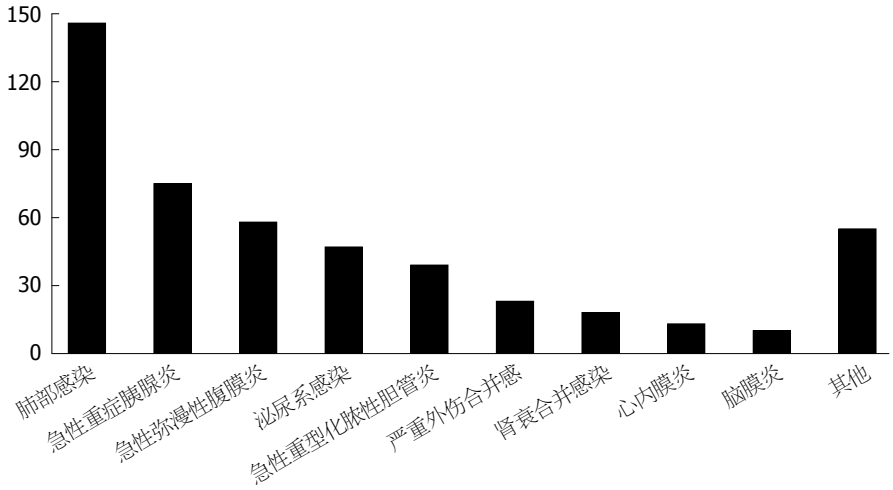


图 1　入选脓毒症患者感染来源.

病医学会制定的诊断标准[5], 入院所有患者抽取静脉全血, 可疑的痰液, 尿液等其他可疑感染体液送往医院检验科细菌培养室, 培养5 d或10 d, 入院均行D-二聚体水平检测和进行急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分, 并于治疗24 h和72 h后行D-二聚体水平复查, 重复APACHEⅡ评分的患者. 符合下列之一者均排除: 未满18岁的患者; 患有肺栓塞、脑梗死、深静脉血栓、恶性肿瘤、妊娠高血压综合征、糖尿病且出现并发症、肝功能明显异常或者肝硬化、系统性红斑狼疮、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、主动脉夹层动脉瘤、血液系统疾病之一的患者; 多重感染的患者; 严重终末期疾病的患者; 以及资料不完整的患者. 本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准, 并获得患者或家属的知情同意.

1.2.2 分组与观察: (1)将患者培养的不同微生物, 分为G^+菌, G^-菌以及真菌组, 统计各组之间血D-二聚体水平的差异; (2)按2001年国际脓毒症会议制定的脓毒症诊断标准[5], 把收集的患者按严重程度分为, 脓毒症组, 严重脓毒症组和脓毒症休克组, 比较各组的性别、年龄、D-二聚体水平、APACHEⅡ评分以及三组患者病死率的差异, 并观察比较D-二聚体水平和APACHEⅡ评分在入院前和入院72 h的相关性; (3)将患者按预后分为生存组与死亡组, 比较两组之间的性别、年龄、D-二聚体水平、APACHEⅡ评分, 并观察比较两组D-二聚体水平和APACHEⅡ评分的相关性.

统计学处理 用SPSS21.0统计学软件进行数据分析. 正态分布的计量数据采用mean±SD表示, 偏态分布的计量数据则采用中位数(四分位数间距)[M(QR)]表示. 两组患者数据间比较采用t检验(正态分布)或者非参数检验(偏态分布), 多组患者数据间比较采用单因素方差分析ANOVA, 总体差异具有统计学意义后, 再用LSD-t法作两两组间比较. 对不同时间点测量的D-二聚体水平和APACHEⅡ评分采用重复测量资料的方差分析. 计数资料以百分比表示, 数据间差异用χ^2检验. APACHEⅡ评分与D-二聚体水平的相关性采用Spearman相关分析. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

共纳入873例患者, 严格按照纳入与排除标准共筛选出484例患者. 平均年龄49.57岁±0.46岁, 其中男273例, 女211例. 其中肺部感染146例, 急性重症胰腺炎75例, 急性弥漫性腹膜炎58例, 泌尿系感染47例, 急性重型化脓性胆管炎39例, 严重外伤合并感染23例, 肾衰合并感染18例, 心内膜炎13例, 脑膜炎10例, 其他55例. 所占比例如图1.

2.1 不同感染类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平比较 G^+菌、G^-菌以及真菌组中血液中D-二聚体的水平均不相同, G^-菌患者中D-二聚体的水平较其他二者高(P<0.05), G^+菌患者中D-二聚体的水平较真菌感染者高(P<0.05). G^+菌中, 金黄色葡萄球菌较其他三类菌群患者血液中D-二聚体的水平明显增高, 差异有统计学意义(P<0.05); 溶血性链球菌较粪球菌和表

表 1　不同感染类型脓毒血症患者的D-二聚体水平

微生物	例数(n = 484)	D-二聚体的水平[mean ± SD/M(QR), mg/L]
G^+菌	190	1.23 ± 0.73
金黄色葡萄球菌	85	2.34 ± 0.21
粪肠球菌	43	0.73 ± 0.56
溶血性葡萄球菌	38	1.04 ± 0.57
表皮葡萄球菌	31	0.85(0.67,1.39)
G^-菌	289	2.75 ± 0.97
铜绿假单胞菌	81	1.43 ± 0.75
鲍曼不动杆菌	68	5.73 ± 0.85
大肠埃希菌	45	2.25 ± 0.41
肺炎克雷伯菌	36	1.05(0.73,1.85)
真菌	54	0.98 ± 0.41
念珠菌	26	0.73(0.56,1.05)
酵母菌	23	0.78(0.45,1.32)

创新盘点
脓毒症凝血功能障碍很多学者在研究，但大都集中报道不同微生物导致的D-二聚体水平变化，对是否可以作为一个评价指标鲜有报道.

皮葡萄球菌患者血液中D-二聚体的水平高, 差异有统计学意义(P<0.05), 粪球菌较表皮葡萄球菌患者血液中D-二聚体的水平低, 差异无统计学意义(P>0.05). G^-菌中, 四种菌群患者中血液中D-二聚体的水平均不相同, 差异均有统计学意义. 真菌中, 感染念珠菌和酵母菌患者中D-二聚体的水平差异无统计学意义. 三者不同分类中, 血液中D-二聚体的水平均不相同, G^-患者中D-二聚体的水平较其他二者高(P<0.05), G^+菌患者中D-二聚体的水平较真菌感染者高(P<0.05, 表1).

2.2 不同严重类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平比较　脓毒症组、重度脓毒症和脓毒症休克组, 随着感染严重程度依次增加, D-二聚体水平、APACHE Ⅱ评分和病死率呈阶梯式增长(P<0.05), 患者入院前和治疗72 h D-二聚体水平和APACHE Ⅱ评分都出现不同程度的下降; 两者经Pearson相关性分析, 治疗前和经治疗24 h血液D-二聚体水平和APACHE Ⅱ评分均呈正相关(r = 0.867, P<0.05; r = 0.913, P<0.05). 通过重复测量研究统计, 经治疗除脓毒症休克组24 h后D-二聚体的水平未减低反而增加, 其余类型均有所降低(P<0.05), 此外, 随着严重程度的增加, 患者年龄也出现了不同程度的递增(P<0.05, 表2).

2.3 不同预后类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平比较　死亡组患者中D-二聚体水平和APACHE Ⅱ评分均高于生存组, 在生存组患者中, D-二聚体水平和APACHE Ⅱ评分经Pearson相关性分析呈正相关(r = 0.632, P<0.05), 而在死亡组中二者呈零相关(表3).

3 讨论

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应和免疫功能紊乱综合征, 从本质上讲脓毒症是机体对感染性因素的一系列的病理生理反应, 其中凝血系统异常是表现之一, 在脓毒症患者中, 炎症细胞激活, 通过各种途径激活机体内凝血系统, 随后人体产生抗凝物质启动纤溶系统, 造成血管内微血栓形成[6]. 更有报道[7]称启动的纤溶系统和产生的抗凝物质在脓毒血症患者体内会受到抑制, 血液处于高凝状态, 微血管血栓会大量生成. D-二聚体是纤维蛋白单体活化后经纤溶酶水解产生的降解产物, 正常人血液中含量甚微, 其含量的增加提示体内的凝血系统和抗凝系统平衡打破, 凝血倾向增强, 纤维蛋白活化增强, 降解产物增加, 从而D-二聚体含量增加. 简言之, D-二聚体的生成或升高反映体内凝血和纤溶系统的激活, 表明机体内有血栓形成及纤溶发生[8,9].

本研究中G^+菌、G^-菌以及真菌组中血液中D-二聚体的水平均不相同, G^-菌患者中D-二聚体的水平最高, 其次是G^+菌感染, 三者最低的是真菌感染患者血液的水平, 具体机制不详, 我们推测, 这可能与不同感染机制有关, G^-菌感染患者会释放内毒素, 内毒素会被免疫细胞的模式识别受体识别, 激活细胞内信号, 进而控制免疫反应基因表达, 释放大量的炎症介质, 感染严重时免疫系统过度激活, 炎症信号放大到不能控制[10]. 而G^+菌所致的感染释放的是外

名词解释

APACHEⅡ评分: 通过对患者多项生理学参数异常程度进行量化, 进而得出分值, 分值与病死率之间存在明显的正相关关系, 即分值越高, 病死率也越高, APACHE是一种较好的疾病严重度分类系统.

表 2 不同严重程度脓毒血症的D-二聚体水平

分组	*n*	年龄(岁)	性别(男/女)	D-二聚体水平(mg/L)			APACHEⅡ评分(分)		病死率[*n*(%)]
				治疗前	治疗24 h	治疗72 h	治疗前	治疗72 h	
脓毒症组	148	43.87 ± 5.76	91/57	1.34 ± 0.73	1.08 ± 0.43	0.91 ± 0.13	12.76 ± 4.78	8.98 ± 5.43	15(10.13)
严重脓毒症组	167	56.38 ± 4.72[a]	95/72	3.56 ± 0.32[a]	3.08 ± 0.29[a]	2.57 ± 0.41[a]	23.48 ± 5.75[a]	17.98 ± 3.39[a]	25(14.97)[a]
脓毒症休克组	169	59.53 ± 6.32[a]	87/82	7.78 ± 0.43[ac]	8.94 ± 0.28[ac]	6.35 ± 0.37[ac]	43.39 ± 7.29[ac]	31.29 ± 3.25[ac]	68(40.24)[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 脓毒症组; [c]*P*<0.05 *vs* 严重脓毒症组. APACHEⅡ: 急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ.

表 3 不同结局脓毒血症患者的D-二聚体水平

分组	*n*	年龄(mean ± SD, 岁)	性别(男/女)	D-二聚体水平(mean ± SD, mg/L)	APACHEⅡ评分(mean ± SD, 分)
生存组	376	50.32 ± 5.32	206/170	1.83 ± 0.32	14.36 ± 5.85
死亡组	108	62.86 ± 4.76	67/41	2.86 ± 0.26	21.49 ± 7.93
统计值		t = 2.67	χ^2 = 1.79	t = 3.30	t = 2.54
*P*值		0.01	0.18	0.00	0.01

APACHEⅡ: 急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ.

毒素, 具体机制见相关报道[11]. 真菌所致感染对免疫系统影响复杂[12]. 各种感染类型菌属均释放不同的炎症介质, 如, 绿脓杆菌释放的外毒素A, 金黄色葡萄球菌释放的中毒性休克毒素等会发生不同的免疫反映, 这也是导致各个细菌感染患者中D-二聚体的水平的不同. 不论何种炎症反应, 何种毒素分泌, 均会不同程度的打破体内凝血纤溶系统的平衡, 进而导致凝血功能的紊乱. 如内毒素和炎症因子TNF通过诱发巨噬细胞和内皮细胞释放组织因子, 进而激活外源性凝血途径, 被内毒素激活的凝血因子Ⅶ也可进一步激活内源性凝血途径等. 具体不同细菌导致D-二聚体的水平的不同, 机制尚待进一步研究.

不同严重类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平比较发现, 随着感染严重程度依次增加, D一二聚体水平也在随之增加. 究其发生机制, 对于不同严重程度的脓毒症患者, 一系列炎症细胞被相继激活并释放出大量炎症因子量有所不同, 进而对全身组织器官造成不同程度的损伤, 炎性介质和细胞因子会不同程度的激活凝血系统, 从而造成血管内不同程度的微血栓. 此项结果提示D一二聚体水平可能有助于脓毒症的严重程度分层. 国内张伟等[13]报道可以通过D一二聚体的变化来判断脓毒症的严重程度, 国外报道不同严重程度脓毒症患者中D一二聚体水平与本研究结果一致[14].

随着治疗的推进, 在脓毒症组治疗24 h和72 h血液中D一二聚体水平逐渐降低, 且与APACHEⅡ评分呈现正相关. 这预示着通过相对简单、快速的血液测量D一二聚体水平对患者严重程度初步评估有着积极的意义. 经过治疗, 患者D一二聚体水平不同程度的降低, 和APACHEⅡ也出现了直线相关, 预示着, D一二聚体水平可能对于评价治疗效果也有积极的作用, 但对于脓毒症休克组的患者治疗24 h后D一二聚体水平却出现了增加, 考虑可能治疗未控制病情有关系. 此外, 随着脓毒症的严重程度增加, 提示患者年龄也在增高, 可能与患者年龄增长免疫功能降低有关系. 与国内吴东等[15]的报道不同, 这与不同中心的病例选取差异和研究目的有关.

不同预后类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平比较, 死亡组患者中D-二聚体水平和APACHEⅡ评分均高于生存组, 提示APACHEⅡ评分和D一二聚体水平是预测患者死亡危险的有效指标. 二者可以用于脓毒症患者的预后评价, 对于高水平D一二聚体患者, 提

示预后不佳, 在临床实践中, 早期对患者凝血异常的干预, 可能减缓病情, 减少死亡率的目的, 这与占志刚等[4]报道一致. 此外, 本结果中死亡组中D-二聚体水平和APACHEⅡ评分却表现出零相关, 具体机制有待于进一步探讨.

总之, 不同感染类型脓毒症患者血液D-二聚体的水平不同, 以G^-菌感染者为最高, 真菌感染者D-二聚体的水平最低, 由于不同微生物释放的内毒素、外毒素等其他物质, 不同毒素之间的性质不同、毒力不同、介导的炎性反应程度也不完全相同, 导致凝血纤溶系统反应机制也不同, 患者血液中因此会表现出不同水平的D-二聚体; 对于不同严重程度和预后D-二聚体的水平表现也不相同, 本研究提示, D-二聚体水平可以用来评价患者病情严重程度和预后, 并对治疗效果的评价也可能有积极的作用. 本研究存在不足之处, 不同患者感染源不同, 死亡率也会影响, 另外, 本文采取了回顾性研究, 混杂因素较多, 影响结果的推广. 对于培养出不同细菌, 不同严重程度统计出的D-二聚体水平, 忽视了原发病、入院时间、患者活动量甚至饮食等可能因素的影响.

4 参考文献

1 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637 [PMID: 23353941 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af]

2 Nguyen HB, Smith D. Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutic advances. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 564-571 [PMID: 17543662]

3 O'Brien M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation. *Top Companion Anim Med* 2012; 27: 46-52 [PMID: 23031455 DOI: 10.1053/j.tcam.2012.06.003]

4 占志刚, 李春盛. D-二聚体对急诊脓毒症患者预后价值的前瞻性研究. 中国危重病急救医学 2012; 24: 135-139

5 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810 [PMID: 26903338 DOI: 10.1001/jama.2016.0287]

6 de Laforcade A. Diseases associated with thrombosis. *Top Companion Anim Med* 2012; 27: 59-64 [PMID: 23031457 DOI: 10.1053/j.tcam.2012.07.002]

7 Bauer I, Bauer M, Raddatz A, Luedtke C, Werth M, Silomon M, Rensing H, Wilhelm W. Influence of gender on stimulated cytokine response in patients with severe sepsis. *Anaesthesist* 2006; 55: 515-527 [PMID: 16447034 DOI: 10.1007/s00101-006-0983-x]

8 张艳, 寿松涛. 血浆D-二聚体联合降钙素原检测对脓毒症患者危险分层及预后判断的价值. 山东医药 2015; 55: 92-93

9 王梅. D-二聚体检测的临床应用进展. 国际检验医学杂志 2011; 32: 82-8410

10 王勇强, 王兵. 脓毒症的诊治. 中华急诊医学杂志 2013; 22: 222-224

11 彭志齐, 姚咏明. 细菌外毒素在脓毒症发病中的意义. 中国急救医学 2000; 20: 253-254

12 王高峰, 刘芳. 真菌感染的免疫学研究进展. 医学研究生学报 2013; 26: 846-850

13 张伟, 林兆奋, 瞿金龙, 常亮, 管军. 急诊感染患者凝血障碍与脓毒症严重程度的关系. 中华急诊医学杂志 2012; 21: 123-127

14 Goebel PJ, Williams JB, Gerhardt RT. A Pilot Study of the Performance Characteristics of the D-dimer in Presumed Sepsis. *West J Emerg Med* 2010; 11: 173-179 [PMID: 20823968]

15 吴东, 翁利, 孟彦苓, 鲁梅珊, 杜斌. 年龄对重症加强治疗病房高龄内科患者预后的影响. 中国危重病急救医学 2008; 20: 301-302

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

同行评价

本研究主要回顾性统计不同微生物感染类型、不同严重程度、不同结局的脓毒症患者血液中D-二聚体水平, 结果发现不同感染类型脓毒症患者血液D-二聚体的水平不同. D-二聚体水平可以用来评价患者病情严重程度和预后, 并对治疗效果的评价也可能存在作用. 本文对指导临床具有一定的价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): 852-856

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.852

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析

王淑玲, 姜 葵, 陈 鑫, 焦国慧, 王邦茂

王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

王淑玲, 在读硕士, 主要从事酸相关疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由王淑玲、姜葵、陈鑫、焦国慧及王邦茂设计; 资料收集由王淑玲完成; 论文写作由王淑玲、姜葵及陈鑫完成

通讯作者: 姜葵, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. jiangkui66@sohu.com
电话: 022-60361554

收稿日期: 2017-01-03
修回日期: 2017-01-26
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-03-28

背景资料
近几年质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的不良反应引起了较高关注, 国内外有PPI诱发痛风性关节炎急性发作的研究报道, 但对该现象认识不足, 其发病机制尚不清楚. 本研究分析了PPI诱发患者痛风性关节炎急性发作的病历资料, 并探讨其可能的机制.

同行评议者
范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 孟立娜, 教授, 主任医师, 浙江中医药大学附属第一医院消化科; 王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科; 张雅丽, 主任医师, 黑龙江省中医药科学院

Acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors: Clinical characteristics and possible mechanisms

Shu-Ling Wang, Kui Jiang, Xin Chen, Guo-Hui Jiao, Bang-Mao Wang

Shu-Ling Wang, Kui Jiang, Xin Chen, Guo-Hui Jiao, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Kui Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. jiangkui66@sohu.com

Received: 2017-01-03
Revised: 2017-01-26
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To analyze the clinical characteristics and possible mechanisms of acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors (PPIs).

METHODS

Clinical data for patients with refractory gout after treatment with PPIs from July 2009 to November 2016 in Tianjin Medical University General Hospital were retrospectively analyzed. Eight cases with acute gouty arthritis without usage of diuretics were enrolled for further analysis.

RESULTS

Eight male patients with acute gouty arthritis after treatment with PPIs were initially diagnosed with peptic ulcer (75.0%) or erosive gastritis (25.0%), accompanied by hyperuricemia and urine pH equal to or less than 6. Mean time from PPI prescription to arthritis onset was 6.67 days. Acute gout led to redness, swelling, pain and limited function in the damaged single joint or several joints, which was often accompanied by fever (62.5%). According to laboratory examinations, leukocyte count, percentage of neutrophils, and serum uric acid increased in 6 (75%) patients, while decreased creatinine and urea were found in 7 (87.5%) patients after treatment with PPIs. Serum K^+ concentrations decreased ($P < 0.05$) in all the 8 patients, while serum Na^+ and Cl^- concentrations increased in 5 (62.5%) patients. Pain may be relieved after

withdrawal of PPIs, symptomatic treatment, or treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or steroids.

CONCLUSION

PPIs can sometimes induce refractory gout, which may result from inhibitory effects of PPIs on H^+-K^+-ATPase existing in the kidneys or from the reduction of blood volume.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitors; Upper gastrointestinal hemorrhage; Acute gouty arthritis

Wang SL, Jiang K, Chen X, Jiao GH, Wang BM. Acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors: Clinical characteristics and possible mechanisms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 852-856 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/852.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.852

摘要

目的

分析质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)诱发患者痛风性关节炎急性发作的病例资料, 并探讨其可能的机制.

方法

收集2009-09/2016-11天津医科大学总医院的8例PPI致痛风性关节炎复发患者的资料, 并作进一步分析.

结果

共收集PPI致痛风性关节炎复发的患者8例, 均为男性, 初诊断为消化性溃疡(75.0%)或糜烂性胃炎(25.0%), 伴高尿酸血症, 且尿pH≤6, 用药起始至发作的平均时间为6.67 d, 临床表现以单关节或多关节红、肿、疼痛和活动受限为主, 多伴发热(62.5%). 实验室检查主要为用药后白细胞计数、中性粒细胞百分比升高及尿酸升高(75.0%), 肌酐及尿素氮降低(87.5%), 血清K^+降低(P<0.05), Na^+、Cl^-升高(62.5%). 停药、对症治疗、非甾体类抗炎药物或激素通常可以缓解.

结论

PPI引起患者痛风性关节炎的复发, 可能是某些情况下质子泵抑制剂抑制肾脏H^+-K^+-ATP酶或血容量减少的结果.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 质子泵抑制剂; 上消化道出血; 痛风性关节炎

核心提要: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)可能致有痛风史的患者痛风性关节炎急性发作, 用药后白细胞计数、中性粒细胞百分比及尿酸升高, 肌酐及尿素氮降低, 血清K^+降低, Na^+、Cl^-升高, 可能是某些情况下质子泵抑制剂抑制肾脏H^+-K^+-ATP酶或血容量减少的结果. 使用PPI时, 有痛风史的患者监测实验室指标, 有助于预防痛风急性发作.

王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂. 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 852-856 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/852.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.852

0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是一类抑制胃酸分泌的药物, 经过20多年的临床应用, PPI已经成为治疗胃酸相关性疾病的首选药物. PPI较常见的不良反应有过敏反应[1]、急慢性肾损伤[2,3]、骨折[4]、艰难梭菌感染[5]、低镁血症[6]和白细胞减少[7]等. 然而, Kraus等[8]曾报道2例因排黑便经内镜诊断为十二指肠溃疡复发,而无其他病史的患者, 使用奥美拉唑2 wk后出现足部痛风性关节炎急性发作, 停用奥美拉唑且对症治疗后症状缓解, 提示奥美拉唑可能引起痛风性关节炎急性发作. 在国内也有相似的病例报道[9-11], 得出了以下结论: 使用PPI可能诱发痛风性关节炎急性初次发作或者复发, 但PPI诱导痛风性关节炎急性发作的机制尚不明确. 因此, 我们回顾并分析了近7年的8例既往痛风病史应用PPI后痛风性关节炎急性发作的患者病例资料并对其可能的发病机制进行探讨.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-07/2016-11在天津医科大学总医院消化科住院治疗应用PPI后出现痛风性关节炎急性发作的患者为研究对象, 行内镜检查, 因关节炎症状与既往痛风发作表现相似且血尿酸升高, 故临床诊断, 并排除合用利尿剂等使电解质变化显著的患者.

1.2 方法

1.2.1 观察指标: 一般情况及临床情况(年龄、

研发前沿

PPI诱发患者痛风性关节炎急性发作未引起足够重视, 目前其具体机制尚不清楚. 本研究仅从PPI药理学特性和PPI致痛风性关节炎急性发作患者临床特点角度探讨其可能机制, 希望有助于关于PPI诱发痛风性关节炎急性发作机制的后续研究.

相关报道

一些研究表明, PPI可以致有痛风病史的上消化道出血患者痛风性关节炎急性发作, 考虑与血容量减少, 血尿酸重吸收增加有关, 也可能与肾脏电解质紊乱有关. 有痛风史患者应用PPI且出现痛风性关节炎急性发作时, 应考虑是否与PPI的使用有关.

创新盘点
在一些研究报道中, PPI致痛风性关节炎急性发作患者为描述性研究或部分分析性研究, 本文分析了其临床特性, 探讨了其发病机制, 并从PPI的药理学角度, 提出PPI抑制有痛风史患者肾脏H^+-K^+-ATP酶, 致肾小管酸中毒的可能.

性别、内镜诊断、既往史、使用PPI的类型、起病时间、主要症状及治疗状况);

1.2.2 实验室检查: (1)用药前及起病时血清肌酐、尿素、尿酸; (2)血清K^+、Na^+、Cl^-、Ca^{2+}; (3)尿酸碱度; (4)白细胞计数、血红蛋白、中性粒细胞百分比.

统计学处理 统计学软件采用SPSS17.0, 分析8例患者临床特征及实验室指标的变化, 探讨可能的发病机制, 同时对用药前后患者实验室检查变化进行配对样本t检验. 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般状况 2009-07/2016-11共收集8例使用PPI后出现痛风性关节炎的男性患者病例资料, 平均年龄为68.17岁±18.94岁(34-82岁).经内镜诊断为糜烂性胃炎2例(25.0%), 消化性溃疡6例(75.0%), 其中十二指肠溃疡4例(50.0%), 胃溃疡1例(12.5%), 胃溃疡合并十二指肠溃疡1例(12.5%), 表现为上消化道出血或腹痛.有痛风病史者8例, 其中伴有慢性肾功能不全病史3例(37.5%).PPI使用类型分别为奥美拉唑2例(25.0%), 泮托拉唑2例(25.0%), 艾司奥美拉唑3例(37.5%), 均为静脉给药, 40 mg 2次/d, 另有口服兰索拉唑1例(12.5%), 30 mg 1次/d. 使用PPI至临床出现痛风性关节炎急性发作时间最短3 d, 最长11 d, 平均时间为6.67 d± 3.67 d.

2.2 临床情况 PPI致痛风性关节炎急性发作以单关节(50.0%)或相继出现的多关节(50.0%)肿痛、活动受限及局部皮温升高为主, 累及膝关节、腕关节、跖趾关节、踝关节等, 多伴中度发热(62.5%).

2.3 实验室检查 痛风发作时患者无活动性出血者7例(87.5%), 其中中度贫血4例(50.0%), 轻度贫血2例(25.0%), 其中无贫血1例(12.5%); 活动性出血者1例(12.5%), 为重度贫血.血常规变化趋势表现为白细胞计数及中性粒细胞百分比升高: 二者变化趋势相同, 用药后升高6例(75.0%), 降低1例(12.5%), 未变化1例(12.5%). 患者尿常规显示, 入院患者尿pH≤6者8例(100.0%). 血清肾功能表现趋势为血尿酸升高, 肌酐、尿素降低: 8例患者入院时血尿酸值均高于参考值上限, 用药后患者血尿酸升高6例(75.0%), 降低2例(25.0%); 患者用药后血清尿素与肌酐变化趋势相同, 用药后降低7例(87.5%), 升高1例(12.5%). 电解质变化趋势表现为血K^+与Ca^{2+}降低, Na^+与Cl^-升高: 用药后患者K^+降低8例(100.0%), 平均降低0.43 mmmol/L, 差异有统计学意义(P<0.05); 患者用药前后血清Na^+与Cl^-变化趋势相同, 用药后升高5例(62.5%), 降低3例(37.5%); 用药前后血清Ca^{2+}降低4例(50.0%), 升高3例(37.5%), 未变化1例(12.5%).

2.4 治疗及随访情况 经扶他林或新癀片外敷治疗, 5例(62.5%)患者关节症状得到不同程度缓解, 其中2例患者停用PPI改为其他黏膜保护剂, 3例继续原有PPI治疗; 另3例(37.5%)患者经扶他林或新癀片外敷治疗无效, 其中1例经非甾体类抗炎药物缓解, 1例经甲泼尼龙缓解, 1例经地塞米松缓解, 症状缓解同时, 8例患者血尿酸水平都有所下降. 发热经对症处理后缓解. 随访期间, 3例(37.5%)患者再次使用PPI时出现痛风性关节炎急性发作.

3 讨论

近年来, PPI引起痛风性关节炎初次发作[8,9]或引起有痛风史患者痛风性关节炎急性发作[10,11]的病例陆续被报道. Meier等[12]等进行了一项样本量超过53000人的巢式病例对照研究, 证明痛风发病率的增加与奥美拉唑的使用没有明确的关系, 我们认为PPI与有痛风史患者痛风性关节炎急性发作有关. 本组患者均有痛风病史, 除补液、营养支持外, 治疗药物仅为PPI, 关节炎症状与既往发作时相似, 血尿酸升高, 且部分再次使用PPI时出现痛风复发, 故临床考虑PPI致痛风性关节炎复发. 患者均经内镜诊断为消化性溃疡和糜烂性胃炎, 与文献报道[13,14]的有痛风病史的上消化道出血患者使用PPI后出现痛风性关节炎急性发作一致. 本组资料中除雷贝拉唑外, 各类型PPI均可引起痛风性关节炎急性发作, 提示这可能为PPI的一种类反应, 痛风性关节炎急性发作多在用药后3-11 d内发生, 且均为男性, 但其发病机制尚不清楚, 也无法确定用药是否与用药剂量及给药途径有关.

本组资料中患者均有痛风病史, 出现以单关节或相继出现的多关节红肿、胀痛、皮温升高及功能障碍, 且尿酸升高, 因除PPI及补液外无特殊治疗, 3例患者再次使用PPI时出现痛风性关节炎急性发作, 故临床判断为PPI致痛风性关节炎急性发作. 本组资料实验室表现部

应用要点
有痛风史的患者在使用PPI时出现痛风性关节炎急性发作时, 结合临床特点和实验室指标变化, 应考虑PPI诱发的可能, 早期识别. 其发病机制可能是某些情况下PPI抑制肾脏H^+-K^+-ATP酶使肾脏酸碱代谢紊乱, 导致尿酸排泄减少的结果.

分与文献报道相似[13-15], 以血尿酸、白细胞计数及中性粒细胞百分比升高, 肌酐、尿素及血K^+降低为主, 且患者入院血尿酸值均高于正常值上限, 尿pH值多呈酸性, 其初始高尿酸血症及酸性尿可能与使用PPI后痛风性关节炎急性发作有关. 停止PPI用药并经扶他林或新癀片外敷治疗关节症状多可得到不同程度缓解, 但临床医师对PPI可能引起痛风性关节炎急性发作认识不足, 通常继续使用PPI, 关节症状持续时间较长.目前已报道的研究均为描述性和分析性研究[16], 尚无关于PPI与痛风急性发作关系的机制研究, 其具体机制尚不清楚. 因此, 我们分析PPI的药理学特性和痛风性关节炎发作的发病机制, 探讨两者之间可能的联系, 希望有助于关于PPI诱发痛风性关节炎急性发作机制的后续研究.

痛风是一种与嘌呤代谢障碍和/或高尿酸血症有关的代谢性疾病, 痛风性关节炎急性发作通常由含嘌呤类较多的食物摄入或尿酸合成增加(10%), 或者尿酸排泄减少(90%)引起, 而尿酸主要从肾脏(2/3)和肠道(1/3)排出体外[17], 短期内服用治疗剂量的奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑对嘌呤代谢的关建酶黄嘌呤氧化酶活性无显著影响[18]. 有文献报道, 当消化性溃疡出血的患者出血量大时, 有效循环血容量不足, 可能使肾小球滤过率降低, 近曲小管对尿酸的重吸收增加, 进而诱发痛风性关节炎急性发作[19]. 但本组病例患者并非都出现消化道大出血的症状或有效循环血容量不足的症状.由此, 我们推测可能是PPI影响了尿酸的排泄, 导致痛风性关节炎急性发作, 而不仅仅与血容量不足有关.

PPI呈弱碱性, 在正常情况下仅作用于胃, 在健康受试者PPI对肾脏电解质的影响不明显[20], 由PPI导致的酸碱平衡失调和电解质紊乱极其罕见.本组患者血尿酸与肌酐、尿素变化趋势不一致, 而与PPI致急性肾损伤[21,22]和慢性肾损伤[23,24]表现不同, 提示其发病机制不同. 一项细胞学研究[25]表明, 奥美拉唑能显著抑制家兔肾脏内髓集合管细胞的H^+/K^+交换, 而且其抑制效应可能是不可逆的. 在某些情况下, PPI可能引起低钾血症[26]和代谢性酸中毒, 可能是由于PPI对肾脏H^+和K^+代谢的抑制. 远端肾单位的管腔侧同时表达胃型H^+-K^+-ATP 酶(HKα1)和结肠型H^+-K^+-ATP 酶(HKα2), 影响K^+的重吸收和H^+的分泌, 并间接影响Na^+平衡[27]. PPI在酸性条件下可与HKα1结合[28], 并抑制其活性. Okamoto等[29]在治疗远端肾小管酸中毒时偶然发现PPI可能通过抑制肾脏HKα1使肾小管酸中毒加重, 并导致低钾血症, 且PPI加重代谢性酸中毒在一个可重复的实验中已得到证实. 近年研究发现, 远端肾小管细胞内H^+-K^+-ATP 酶的活性显著下降可能是I型肾小管酸中毒发病的主要原因[30], 其功能障碍可导致肾脏泌酸功能障碍及钾排泄增加, 而H^+-ATP酶则变化较小. 在本组病例及袁钢[14]进行的病例对照实验中, 患者既往有痛风病史, 且大部分患者血尿酸升高, K^+降低, 提示远端肾单位的H^+-K^+-ATP酶活性下降的可能, 但未能明确有无肾小管酸中毒. 由此, 我们推断PPI在一定程度上抑制了痛风患者肾脏的H^+-K^+-ATP 酶, 导致肾脏酸碱失衡, 进而引起尿酸排泄障碍, 诱发痛风性关节炎急性发作. 本组病例中部分患者既往有慢性肾功能不全病史, 当肾脏功能受到损害时, 血尿酸排出也可能受到限制.

总之, 对于某些患者, 尤其是存在高尿酸血症的有痛风史患者, 质子泵抑制剂可能在特定条件下通过抑制肾脏H^+-K^+-ATP酶引起肾脏微环境酸碱失衡, 使尿酸排泄减少, 也可能与消化道出血时血容量不足有关, 而且可能与肾脏调节能力受损协同作用进一步诱发痛风性关节炎急性发作. 在临床工作中, 短期使用PPI者出现关节症状时, 应考虑PPI作用导致痛风性关节炎急性发作的可能, 及早停药, 早期干预, 以减轻患者痛苦.

名词解释

肾小管酸中毒: 一种不常见的泌尿系酸化障碍导致的系统性高氯性酸中毒的临床状态. Ⅰ型肾小管酸中毒是由远端肾小管H^+分泌缺陷引起, 其特点是在机体贫血时不能使尿液酸化至pH 5.5以下. 在治疗远端肾小管酸中毒时偶然发现PPI可能通过抑制肾脏HKα1使肾小管酸中毒加重, 并导致低钾血症.

4 参考文献

1 朱平根, 雷招宝. 奥美拉唑致214例不良反应病例报告分析. 中国执业药师 2016; 13: 53-56

2 Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, Paterson JM, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015; 3: E166-E171 [PMID: 26389094 DOI: 10.9778/cmajo.20140074]

3 Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 238-246 [PMID: 26752337 DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7193]

4 Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016; 27: 339-347 [PMID: 26462494 DOI: 10.1007/s00198-015-3365-x]

同行评价

本文筛查了8例痛风患者, 应用PPI后诱发痛风发作, 并对其临床表现、实验室检查进行了详细的分析, 对其可能的机制进行了讨论, 能有力的说明了质子泵抑制剂可能诱发痛风患者急性发作, 对临床有一定意义. 从H^+-K^+-ATP酶途径分析其具体作用机制, 具有一定的学术价值.

5 Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1001-1010 [PMID: 22710578 DOI: 10.1038/ajg.2012.179]

6 刘改芳. 长期应用质子泵抑制剂与低镁血症. 中华消化杂志 2013; 33: 497-499

7 靳婷. 奥美拉唑血液系统不良反应--白细胞减少. 首都医药 2006; 13: 30

8 Kraus A, Flores-Suárez LF. Acute gout associated with omeprazole. *Lancet* 1995; 345: 461-462 [PMID: 7853986]

9 吴雄健, 刘洪荣, 谢军. 奥美拉唑致急性痛风1例. 中国药学杂志 2012; 47: 315

10 李媛, 高玉强, 姜志, 曲海霞, 张巍巍, 马晓莹, 战淑慧. 质子泵抑制剂致痛风复发2例. 中国药物应用与监测 2016; 13: 63-64

11 Jiao G, Wang B, Jiang K, Liu W, Chen X, Zheng Z. Do proton pump inhibitors interfere with uric acid metabolism? *Gastroen Hepatol* 2013; 28: 77

12 Meier CR, Jick H. Omeprazole, other antiulcer drugs and newly diagnosed gout. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 175-178 [PMID: 9278205]

13 陈钟鸣, 高晓燕, 王延庆, 赵越, 夏国盛, 邓启亮. 质子泵抑制剂诱发有痛风病史的上消化道出血患者急性痛风性关节炎发作的临床观察及治疗. 医学信息 2014; 10: 365-366

14 袁钢. 质子泵抑制剂对痛风疾病活动性的影响. 贵州: 遵义医学院, 2013

15 范仰钢, 李国华. 急性痛风发作51例临床分析. 实用临床医学 2007; 8: 28-30

16 袁钢, 许晴晴, 吴旭. 探讨质子泵抑制剂(PPIs)对痛风活动的影响机制. 内蒙古医药 2013; 32: 50-51

17 Leal-Pinto E, Tao W, Rappaport J, Richardson M, Knorr BA, Abramson RG. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. *J Biol Chem* 1997; 272: 617-625 [PMID: 8995305 DOI: 10.1074/jbc.272.1.617]

18 徐济萍, 彭向前, 李军. 奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑对黄嘌呤氧化酶活性的影响. 中国医院药学杂志 2007; 27: 1190-119

19 Shao C, Gu J, Meng X, Zheng H, Wang D. Systematic investigation into the role of intermittent high glucose in pancreatic beta-cells. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 5462-5469 [PMID: 26131124]

20 Howden CW, Reid JL. Omeprazole, a gastric 'proton pump inhibitor': lack of effect on renal handling of electrolytes and urinary acidification. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 639-640 [PMID: 6088253 DOI: 10.1007/BF00543501]

21 Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 819-823 [PMID: 17635502 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02927.x]

22 Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 545-553 [PMID: 17661758 DOI: 10.1111/j.1635-2036.2007.03407.x]

23 Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 461-470 [PMID: 20517290 DOI: 10.1038/nrneph.2010.71]

24 Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3153-3163 [PMID: 27080976 DOI: 10.1681/ASN.2015121377]

25 夏前明, 李鸿雁, 全燕, 肖贞良, 李福祥, 金成勇. 奥美拉唑对家兔肾脏内髓集合管细胞H/K交换功能的影响. 局解手术学杂志 2005; 14: 11-12

26 Maeda Y, Kojima N, Araki Y, Uno T, Nishigaki K, Inaba N. Does a proton pump inhibitor cause hypokalemia? *Intern Med* 2011; 50: 1045-1050 [PMID: 21532230 DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4877]

27 Gumz ML, Lynch IJ, Greenlee MM, Cain BD, Wingo CS. The renal H+-K+-ATPases: physiology, regulation, and structure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F12-F21 [PMID: 19640897 DOI: 10.1152/ajprenal.90723.2008]

28 Huber R, Kohl B, Sachs G, Senn-Bilfinger J, Simon WA, Sturm E. Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 363-378 [PMID: 8527612 DOI: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00394.x]

29 Okamoto N, Nambu T, Matsuda Y, Matsuo K, Osaki K, Kanai Y, Ogawa Y, Yonemitsu S, Kita R, Muro S, Sugawara A, Oki S. Distal renal tubular acidosis that became exacerbated by proton pump inhibitor use. *Intern Med* 2012; 51: 2591-2595 [PMID: 22989832 DOI: /10.2169/internalmedicine.51.7981]

30 孙世澜. 肾小管酸中毒的病理生理与临床意义. 临床肾脏病杂志 2011; 11: 535-538

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): I-V

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]P<0.05, [b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则[c]P<0.05, [d]P<0.01; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): I

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年3月28日; 25(9): I-II

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈光 教授
吉林大学第一医院外科学

陈良 主任医师
上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心

程书权 教授
桂林医学院第三附属医院肝病科

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科

戴朝六 教授
中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

高薇 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

顾生旺 主任医师
解放军第八二医院感染内科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院外科

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

黄培 副主任医师
第二人民医院中医科

季光 教授
上海中医药大学脾胃病研究所

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

江建新 主任医师
肿瘤医院肝胆胰腺外科

江丽萍 副主任护师
浙江省中医院护理部

蒋小华 副教授
同济大学附属东方医院胃肠外科

金博 教授
解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

孔桂美 讲师
扬州大学医学院中西医结合系

李勇 教授
河北医科大学第四医院普外科

刘纯杰 研究员
军事医学科学院生物工程研究所

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

陆伦根 主任医师
上海交通大学附属第一人民医院消化内科

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

毛高平 教授
解放军空军总医院消化内科

梅武轩 教授
湖北科技学院临床医学院

缪应雷 主任医师
云南省昆明医科大学第一附属医院消化内科

钦丹萍 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

谭晓冬 副教授
中国医科大学附属盛京医院胰腺甲状腺外科

谭学瑞 教授
汕头大学医学院第一附属医院内科

王道荣 教授
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王路佳 主任医师
海南省农垦总医院

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

吴江锋 教授
三峡大学人体解剖与组织胚胎学

徐辉 教授
成都军区总医院消化内科

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

许洪卫 主任医师
大连大学附属新华医院普通外科

阳学凤 教授
南华大学附属南华医院消化内科

杨江华 主任医师
皖南医学院弋矶山医院感染科

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

袁红霞 教授
天津中医药大学

张国顺 主任医师
华北理工大学附属医院消化内科

张倜 主任医师
天津医科大学肿瘤医院肝胆外科

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院消化病学

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.