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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 4 月 8 日　　第 25 卷　　第 10 期　　(Volume 25 Number 10)



10/2017

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一七年四月八日
第二十五卷
第十期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

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

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年4月8日 第25卷 第10期 (总第558期)

述评

857　幽门螺杆菌致病因子及其致病机制研究进展

杨成, 崔梅花

865　肝癌特异诊断新标志物发现及其临床应用前景

方淼, 郑文杰, 姚敏, 董志珍, 姚登福

基础研究

874　微米大黄炭白芨胶对胃黏膜损伤的保护作用及机制

刘嵩, 时昭红, 马威, 郭洁, 刘敏, 杨家耀

881　实时动态活细胞成像系统在单克隆筛选和克隆形成能力检测中的应用

刘长政, 焦晓磊, 高敦芹, 邢龙彬, 刘辉, 骆莹, 高英堂

临床研究

891　乙型肝炎肝硬化患者HBV预存耐药变异与基因型的关系

汪莉萍, 程笑, 李春杨, 戴明佳, 韩方正, 颜学兵

文献综述

897　凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展

王霄霄, 方秀新

研究快报

904　戒酒互助小组对酒精性肝病患者饮酒行为自我管理的影响

沈靖, 黄芳芳, 王珠美

909 音乐干预对急性心肌梗塞患者家属主要照顾者心理状况和消化系统症状的影响

叶丹丹

913 预后精益管理的消化性脏器疾症门诊输液患者的焦虑水平与护理满意度

汪美琴, 姚晓艳, 张丽娟

临床经验

918 Hb与Tf检测在胃肠道患者中的诊断效果及价值研究

邱炳峰

922 肝细胞肝癌中HDAC3的表达及临床意义

朱柯亭, 武振汝, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 曹潇月, 朱永杰, 步宏, 石毓君

929 中药注射液对胰腺炎hs-CRP、IL-6及TNF-α水平的影响及疗效评估

刘向东

934 钡剂结肠造影检查对便秘型肠易激综合征的诊断价值

廖常奎, 刘敬涛, 康敏

940 CKD4期患者营养状态与肠道黏膜免疫屏障的关系及中药结肠透析干预的疗效

郝娜, 杨洪涛

946 腹部大手术患者术中发生低体温的危险因素

陈璋, 郑晋伟, 祁伟, 陈骏萍

附　　录　Ⅰ-Ⅴ 《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ 2017年国内国际会议预告

志　　谢　Ⅰ-Ⅱ 志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

864　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
873　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
890　《世界华人消化杂志》外文字符标准
903　《世界华人消化杂志》参考文献要求
917　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
933　《世界华人消化杂志》栏目设置
945　《世界华人消化杂志》修回稿须知
950　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 刘展, 主任医师, 410005, 湖南省长沙市芙蓉区解放西路61号, 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)消化内科. 担任湘西特聘专家, 硕士研究生导师, 社会任职有湖南医学会消化专业委员会委员, 湖南省抗癌协会肿瘤营养专业委员会副主任委员, 中国老年医学会营养与食品安全分会委员, 湖南省体重管理专业委员会副主任委员, 《世界华人消化杂志》、《湖南师范大学学报(医学版)》等杂志编委. 对消化系统疑难病症有独到的见解, 擅长于消化内镜下的诊断和治疗. 在ERCP、食管胃底静脉曲张破裂出血、消化道梗阻等方面的治疗有丰富的临床经验. 近年来以第一作者或通讯作者发表SCI等科研论文二十余篇. 主持国家、省级科研项目12项, 已毕业硕士研究生15名.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-04-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 10 April 8, 2017

EDITORIAL

857 Virulence factors and pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori*

Yang C, Cui MH

865 Novel specific markers for hepatocellular carcinoma: Perspective on clinical applications

Fang M, Zheng WJ, Yao M, Dong ZZ, Yao DF

BASIC RESEARCH

874 Micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin protects against gastric mucosal injury in rats

Liu S, Shi ZH, Ma W, Guo J, Liu M, Yang JY

881 Real-time live-cell analysis system for screening single tumor cell clones and analyzing their colony-forming ability

Liu CZ, Jiao XL, Gao DQ, Xing LB, Liu H, Luo Y, Gao YT

CLINICAL RESEARCH

891 Relationship between pre-existing resistance mutations and HBV genotype in patients with HBV related liver cirrhosis

Wang LP, Cheng X, Li CY, Dai MJ, Han FZ, Yan XB

REVIEW

897 Impact of coagulation function and anticoagulation therapy on liver fibrosis

Wang XX, Fang XX

RAPID COMMUNICATION

904 Effect of alcoholic anonymous on self-management of drinking behavior in patients with alcoholic liver disease

Shen J, Huang FF, Wang ZM

909 Influence of music intervention on psychological status and digestive system symptoms in main family caregivers of patients with acute myocardial infarction

Ye DD

913 Effect of lean management on anxiety and nursing satisfaction in outpatients with liver diseases

Wang MQ, Yao XY, Zhang LJ

CLINICAL PRACTICE

918 Diagnostic value of combined detection of transferrin and hemoglobin in patients with gastrointestinal hemorrhage

Qiu BF

922 Clinical significance of expression of histone deacetylase 3 in hepatocellular carcinoma

Zhu KT, Wu ZR, Lu XF, Ji HJ, Zhou YJ, Cao XY, Zhu YJ, Bu H, Shi YJ

929 Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Curative effect and influence on inflammatory factors

Liu XD

934 Diagnostic value of X-ray barium meal contrast examination in constipation-predominant irritable bowel syndrome

Liao CK, Liu JT, Kang M

940 Relationship between nutritional status and intestinal mucosal immune barrier in patients with stage Ⅳ chronic kidney disease: Curative effect of Chinese herbal colon dialysis

Hao N, Yang HT

946 Risk factors for hypothermia during major abdominal surgery

Chen Z, Zheng JW, Qi W, Chen JP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 10 April 8, 2017

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhan Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Hunan (First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, 61 Jiefang West Road, Furong District, Changsha 410005, Hunan Provence

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 857-864

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.857

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

述评 EDITORIAL

幽门螺杆菌致病因子及其致病机制研究进展

杨 成, 崔梅花

杨成, 崔梅花, 航天中心医院消化科 北京市 100049

崔梅花, 北京大学航天临床医学院消化科 北京市 100049

崔梅花, 主任医师, 副教授, 主要从事幽门螺杆菌、胃癌发病机制及炎症性肠病等方面的研究.

作者贡献分布: 本文由杨成初步完成; 崔梅花审校.

通讯作者: 崔梅花, 主任医师, 副教授, 100049, 北京市海淀区玉泉路15号, 北京大学航天临床医学院消化科.
cuimeih@sina.com
电话: 010-59971202

收稿日期: 2017-01-16
修回日期: 2017-03-09
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-08

Virulence factors and pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori*

Cheng Yang, Mei-Hua Cui

Cheng Yang, Mei-Hua Cui, Department of Gastroenterology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Mei-Hua Cui, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace School of Clinical Medicine, Beijing 100049, China

Correspondence to: Mei-Hua Cui, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace School of Clinical Medicine, 15 Yuquan Road, Haidian District, Beijing 100049, China. cuimeih@sina.com

Received: 2017-01-16
Revised: 2017-03-09
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-08

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is closely related with some diseases such as chronic gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, and gastric cancer. The pathogenicity of *H. pylori* mainly relies on its flagellum, spiral structure, lipopolysaccharide, cytotoxin associated protein A, and vacuolating cytotoxin A. Through complex pathogenic mechanisms, *H. pylori* causes various kinds of diseases. In this paper, we discuss the latest research progress in the understanding of the virulence factors and pathogenic mechanism of *H. pylori*.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Virulence factors; Pathogenic mechanism

Yang C, Cui MH. Virulence factors and pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 857-864 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/857.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.857

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、胃癌等疾病密切相关. *H. pylori*致病性主要依赖于其鞭毛、螺旋结构、脂多糖、细胞毒素相关蛋白和空泡毒素等多种致病因子, 通过复杂的致病机制最终导致疾病. 本文结合国内外文献综述*H. pylori*致病因子及其致病机制的最新研究进展.

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

关键词: 幽门螺杆菌; 致病因子; 致病机制

■背景资料
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、胃癌等疾病密切相关. 我国*H. pylori*的感染率非常高, *H. pylori*感染后临床结局的多样性提示其致病机制的复杂性.

■同行评议者
刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科

研发前沿

对致病因子和致病机制的深入研究为免疫防治和*H. pylori*疫苗的研制提供有用的线索. 胃微生态与*H. pylori*感染致病关系的研究已成为热门课题, 从这个角度能进一步完善*H. pylori*的致病机制, 并且给*H. pylori*感染的治疗提供了新的思路.

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的致病因子主要包括鞭毛、螺旋结构、尿素酶、黏附素、脂多糖、细胞毒素相关蛋白和空泡毒素等, 通过定植损害、炎症和免疫反应、影响胃酸分泌及与胃内微生态相互影响等复杂的致病机制, 最终导致疾病的发生.

杨成, 崔梅花. 幽门螺杆菌致病因子及其致病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 857-864 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/857.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.857

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的致病机制非常复杂, 目前认为包括*H. pylori*的定植、毒素的胃黏膜损害、宿主免疫应答介导的胃黏膜损伤、胃酸分泌异常及*H. pylori*与胃内微生态的相互影响等. 参与*H. pylori*致病的因子分为定植因子和毒力因子等, 其中定植因子是*H. pylori*感染的首要条件, *H. pylori*本身的动力装置、黏附特性、有毒性作用的酶以及多种毒素既有利于其定植, 也有助于*H. pylori*在高酸环境下存活, 最终是否致病, 有赖于*H. pylori*菌株的不同及宿主的差异. 本文将综述这些致病因子的致病作用及其机制.

1 致病因子

*H. pylori*致病因子的分类方法有很多, 根据其性质可分为定植因子和毒力因子; 按其致病机制及其特点可分为与*H. pylori*定植相关的致病因子、与胃黏膜损伤相关的致病因子、与炎症和免疫相关的致病因子及其他致病因子等. 这些致病因子在*H. pylori*致病中所发挥的作用往往是相互重叠的.

1.1 鞭毛和螺旋结构 *H. pylori*的定植因子包括鞭毛和螺旋结构, 是*H. pylori*的动力装置[1]. *H. pylori*一端有4-7条鞭毛, 由鞭毛丝构成, 鞭毛丝又由FlaA和FlaB两种鞭毛蛋白组成, 分别由FlaA和FlaB两种基因编码. FlaA突变体比正常菌株鞭毛变短, 动力减弱, 而FlaB突变体动力减弱, 但鞭毛长度正常. 若同时缺乏FlaA和FlaB, 鞭毛和动力均消失[2]. FlaA的致病性和免疫性更重要, 他是诱导产生血清免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)和胃肠道免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)的主要抗原之一. 由鞭毛和其菌体组成的特殊螺旋结构为*H. pylori*提供了省力的形态学结构并为其穿梭胃黏液层定植于胃黏膜提供了便利条件.

1.2 尿素酶 *H. pylori*的尿素酶分解尿素产氨中和*H. pylori*周围的酸, 使细菌周围呈中性环境, 为其在胃腔生存和定居创造了条件[3]. 尿素酶对*H. pylori*有保护作用, 但对宿主发挥多方面的损伤作用. 尿素酶可对宿主有直接的毒性作用, 主要与产生的氨有关, 氨能降低黏液中黏蛋白的含量, 破坏黏液的离子完整性, 造成H^+反向弥散; 氨消耗需氧细胞的α-酮戊二酸, 破坏三羧酸循环, 干扰细胞的能量代谢造成细胞变性; 氨与水达平衡时产生的羟基有细胞毒作用, 高浓度的氨可导致细胞空泡变性; 氨还为细菌本身蛋白的合成提供了氮源. 尿素酶还可通过多种机制导致黏膜局部炎症, 如尿素酶可以激活中性粒细胞, 诱导白介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)的分泌; 尿素酶可以作为白细胞的趋化因子吸引炎症细胞, 从而引起胃黏膜局部炎症, 造成胃上皮细胞的损伤[4]. 另外, 尿素酶是*H. pylori*主要抗原之一, 可引起动物血清中的抗*H. pylori*的IgG和IgA升高, 尿素酶的亚基UreB在动物实验中可引起全身和局部的免疫反应[5].

1.3 黏附素 黏附素是细菌使其自身黏附于人或动物组织细胞上某些组分的统称. 与*H. pylori*作用于胃黏膜的黏附素主要有*H. pylori*表达的菌外膜蛋白家族(outer membrane proteins, OMPs)[6], 包括以下几种: (1)血型抗原结合黏附素(blood group antigen-binding adhesion, BabA): 是研究比较明确的黏附素, 能与胃黏膜上皮细胞表达的血型抗原Lewis b相结合[7]. 研究发现编码Bab的基因有3个等位基因babB/babA1/babA2, 但只有babA2编码的产物是连接Leb必需的物质[8], babA2阳性的基因型与消化溃疡的发生相关[9]; (2)唾液酸结合黏附素(sialic acid-binding adhesion, SabA): 是一种细菌表面蛋白, 主要与*H. pylori*感染后的炎症反应和持续性黏附有关. *H. pylori*感染机体后诱导机体产生炎症相关的唾液酸化糖分子结构, 成为炎症组织中神经节苷酯复合体中的一部分, 因此*H. pylori*可以通过SabA结合于糖基化的胃黏膜上皮细胞从而实现黏附作用[10], *H. pylori*与不同的唾液酸化糖分子结合的多态性可以使其适应于不同状态下的胃黏膜环境;

(3)编码前炎症性外膜蛋白(outer inflammatory protein A, OipA): 是OMPs家族中的一种促炎因子, 能加强*H. pylori*定植于胃黏膜, 也能提高胃黏膜IL-8水平, OipA等位基因突变株使胃黏膜上皮诱导的IL-8下降[11]; (4)AlpA、AlpB和HopZ: 编码AlpA、AlpB蛋白的基因是*H. pylori*一个染色体位点的两种同源基因, 位于同一个操纵子内, 但他们转录起始位点上游的增强子序列不同. AlpA带有一个功能性脂蛋白信号序列, AlpB带有一个标准的N-末端信号序列. 研究证明AlpA和AlpB缺陷对*H. pylori*的黏附不利[12,13]. HopZ蛋白质属于*H. pylori*菌株ATCC43504外膜蛋白家族, 研究显示ATCC43504野生株表达HopZ蛋白质而有很强的黏附力, 其变异株缺乏HopZ蛋白质, 黏附于胃黏膜的能力下降[14].

1.4 细胞毒素相关蛋白 细胞毒素相关蛋白(cytotoxin associated protein A, CagA)由*CagA*基因编码, 在其羧基末端的可变区内含有酪氨酸磷酸化基序(EPIYA), 根据基序的支链氨基酸顺序不同而使CagA的EPIYA基序具有多态性, 而且具有明显的地域分布特征, 与CagA的致病性密切相关[15]. 60%-70% *H. pylori*菌株有*CagA*基因, 根据是否存在*CagA*基因将*H. pylori*分为两型: Ⅰ型含有*CagA*基因, 表达CagA, 同时具有空泡毒素(vacuolating cytotoxin A, VacA)活性; Ⅱ型不含有*CagA*基因, 不表达CagA, 无VacA活性. Ⅰ型与临床疾病的关系更为密切. 在Ⅰ型*H. pylori*菌株中有一个由27-31个基因所组成的大小约40 kb DNA片段, 称为毒素相关基因致病岛(cytotoxin associated gene pathogenicity island, cagPAI). 通过cagPAI的Ⅳ型分泌系统进入上皮细胞, 磷酸化后与蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP-2)结合形成复合物. SHP-2在有丝分裂信号传导中起重要作用, 参与细胞扩散、迁移、黏附功能的调节, 其活性被抑制后, 胃上皮细胞得以异常迁移和增殖. 所以, CagA被认为是加速萎缩性胃炎发展和癌变的重要因子. 另外, CagA还能诱导产生IL-8、IL-12, 导致中性粒细胞、T淋巴细胞等激活、趋化、黏附, 从而导致炎症的加重[16,17].

1.5 空泡毒素 *VacA*基因是*H. pylori*的重要致病基因. VacA由*VacA*基因编码产生, 是经*H. pylori*的Ⅱ型分泌系统排出的分泌性蛋白. *VacA*基因在所有*H. pylori*菌株中均存在, 但仅50%左右菌株有活性的VacA表达. 根据等位基因多态性对*VacA*基因分型, 可分为基因信号区(signal region, s区)和基因序列的中间区(middle region, m区)以及两者之间的区域(intermediate region, i区). s区相对保守, 分为s1和s2型. m区变异较大, 分为m1和m2型. 因而这些基因可以有不同的组合, 不同的菌株有不同的基因型, 而不同的基因型菌株间产生的毒性大小有较大的差异. s1m1菌株可以产生大量毒素, s1m2菌株可以产生中等量毒素, 而s2m2菌株产生少量或不产生毒素. 研究[18]显示i区与CagA的产生有很大联系, 与*H. pylori*慢性感染有关.

1.6 十二指肠球溃疡启动因子 十二指肠球溃疡启动因子(duodenal ulcer promoting gene, *DupA*)是公认的作为特定疾病的标记分子, 由*DupA*基因编码. 在体外研究中, DupA阳性株对高胃酸具有很强的抵抗力, 突变株会变得不耐酸[19]. DupA能增加十二指肠溃疡发生的风险, 但是与胃溃疡和胃癌的发生没有关联[20]. 但也有研究报道DupA的表达减少了胃溃疡和胃癌发生的几率[21]. 关于其与临床疾病的关系尚需进一步研究.

1.7 胃上皮接触后诱导表达因子 胃上皮接触后诱导表达因子(induced by contact with epithelium, IceA)是*H. pylori*与胃上皮接触后诱导表达的一种潜在的毒力因子, 由*IceA*基因编码. *IceA*基因功能尚不清楚, 但与Ⅱ型限制性核酸内切酶有显著同源性, 包括IceA1及IceA2两个等位基因, 携带有IceA1的*H. pylori*菌株与消化性溃疡有显著相关性, 而IceA2菌株在非溃疡性消化不良患者中更为常见. 在*H. pylori*与人类胃上皮细胞接触后导致IceA1表达的上调, 而且具有IceA2的*H. pylori*菌株与慢性胃炎的发生密切相关[22]. IceA等位基因的分布有极大的地区差异, 在研究*H. pylori*毒力基因与疾病的关系时应予以重视.

1.8 脂多糖 *H. pylori*产生的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是其主要的抗原成分, 由多糖链、核糖和类脂等成分组成[23]. LPS主要表达人类Lewis抗原的2型抗原决定簇, 即LewisX和LewisY, 这些抗原决定簇也分布在壁细胞表面和胃腺体. 感染*H. pylori*菌株的患者产生对Lewis抗原决定簇的抗体通过自身免疫反应造成胃黏膜损伤[24]; LPS刺激胃上皮细胞分泌IL-8, 在感染宿主的胃黏膜内诱导局部的炎症

相关报道
近年对益生菌拮抗*H. pylori*的研究报道逐渐增多, 从体外抑菌试验、动物体内接种试验到临床观察研究各个层面进行了研究和报道, 并取得了一定的效果.

创新盘点
文章系统介绍了*H. pylori*的致病因子和致病机制, 从*H. pylori*致病因子的基因多态性、宿主的反应、胃内微生态等方面综合阐述其机制, 尤其紧跟研究热点, 对胃内微生态与*H. pylori*致病的关系进行了阐述.

反应[25]; LPS还参与胃上皮细胞分泌胃蛋白酶原, 胃蛋白酶的蛋白水解作用, 造成上皮的损伤, 与溃疡病的形成有关[26].

1.9 热休克蛋白60 *H. pylori*的热休克蛋白60(heat shock protein 60, HSP60)位于菌体表面, 具有很强的抗原性. 研究[27,28]表明, HSP60有利于菌体对黏膜的黏附, 提高尿素酶的活性, 还可以通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路诱导单核细胞、巨噬细胞和胃黏膜上皮细胞产生IL-6、IL-8、TNF-α等促炎因子, 可能参与细胞癌变的起始阶段.

1.10 其他 某些*H. pylori*分泌的一种溶血作用较弱的溶血素, 具有细胞毒性, 能介导炎症反应, 造成胃黏膜屏障的损害[29]. *H. pylori*产生的脂酶和磷脂酶A可以分解黏液中的脂质和磷脂, 破坏黏膜的屏障功能. 磷脂酶A还能促使花生四烯酸释放, 最终增加前列腺素和血栓素等炎症介质, 形成溶血卵磷脂产物对细胞有直接的毒性[30]. 除此之外, *H. pylori*的致病因子还有过氧化氢酶(触酶)、过氧化物歧化酶、离子结合蛋白、醇脱氢酶、生长抑制因子等[31-34].

2 致病机制

*H. pylori*在全球自然人群的感染率超过50%, 在经济落后、卫生条件差、文化水平落后的地区甚至达到90%. 我国*H. pylori*的感染率为40%-90%, 全国各地感染率存在很大差异. 在感染者中, 并非都会出现临床症状, 且出现临床症状的类型也不尽相同. *H. pylori*感染后临床结局的多样性提示其致病机制的复杂性, 涉及*H. pylori*致病因子的基因多态性、宿主的反应、胃内微生态等多方面综合的影响.

2.1 *H. pylori*

2.1.1 基因多态性: 随着不同*H. pylori*全基因组序列结构的阐明, 以及不同地域来源*H. pylori*菌株的致病因子基因多态性特征与*H. pylori*感染致病作用结局的多样性关系的系列研究显示, 基因多态性将成为揭开*H. pylori*感染导致不同临床结局机制的突破口之一. 在同一位点上, 由于基因多态性而导致的差异表达, 造成其蛋白表达水平及活性的差异, 从分子水平上为*H. pylori*感染宿主后导致不同的临床结局提供了解释[35,36]. 如前文所述, 不同菌株*CagA*、*VacA*、*DupA*、*BabA*、*SabA*、*OipA*等基因可有不同的表达, 也可以组合成各种基因型, 而不同的基因型菌株对宿主定植、持续感染和致病都有较大的差异.

2.1.2 持续感染和致病: *H. pylori*在胃黏膜的定植是持续感染和致病的前提. *H. pylori*定植于胃黏膜将会受到宿主免疫系统的清除, 但*H. pylori*在与宿主的长期共进化过程中, 获得持续感染宿主的能力, 他通过对宿主免疫反应的逃逸、抑制和拮抗来维持自身的生存[37]. *H. pylori*这种持续感染能力可能与其相应基因功能有关, 这些基因的功能受到感染过程的调节, 在感染的某一阶段发挥其功能. *H. pylori*基因组存在高度多态性, 在对宿主的长期感染过程中, *H. pylori*不断进化以适应不同宿主的生存环境, *H. pylori*在胃黏膜定植后主要依靠各种致病因子发挥其致病作用.

2.2 宿主

2.2.1 宿主遗传因素: 宿主的遗传背景不同导致对*H. pylori*感染的反应也不同. 宿主的遗传多态性表现在两方面, 包括细胞因子基因和免疫相关基因. 前者多态性影响炎性因子的产生, 后者多态性影响宿主对*H. pylori*感染后免疫反应的强弱. 细胞因子基因多态性包括IL-1B、TNF-α、IL-8、IL-18、IL-6等的功能多态性[38-40]. 随着宿主细胞因子多态位点的增加, 胃癌的发生风险也随之升高. 宿主免疫相关基因多态性主要包括人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)系统、TLR4、TLR2等[41,42]. *HLA*基因是免疫系统的重要基因, 与自身识别、抗原提呈、免疫应答及免疫调节等有关. 在HLA等位基因多态性与*H. pylori*易感性的研究中发现, 在亚洲人群中HLA-DQB1*0401、HLA-DQA1*0103和HLA-DQA1*0301属于易感基因, HLA-DQB1*0303属于保护基因; 而在欧洲人群中, 未发现*HLA*基因与*H. pylori*感染的相关性, 这表明不同遗传背景的宿主可影响*H. pylori*感染的临床结局. 目前国内外对宿主遗传多态性与疾病发生相关性的研究中, 得到的结果并不一致[41]. 进一步研究*H. pylori*致病因子基因多态性与宿主遗传多态性的相互作用将有利于我们更加深入了解*H. pylori*的发病机制.

2.2.2 炎症和免疫反应: *H. pylori*感染后机体的免疫系统被激活, 炎症细胞浸润, 进一步分泌各种细胞因子造成胃黏膜屏障损害导致一系列疾病的形成. 当*H. pylori*与胃黏膜上皮接触

后, 胃黏膜上皮将发生细胞骨架重组和酪氨酸磷酸化, 进而激活核因子-κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB), 促使上皮细胞分泌IL-8等趋化因子, 从而趋化和激活炎症细胞, 使他们从血管内移行至胃上皮处[43,44]. 中性粒细胞和巨噬细胞可释放多种炎症介质和细胞因子, 包括前列腺素、白三烯、血烷栓、TNF-α和各种IL等, 对胃上皮细胞有直接细胞毒性作用. 肥大细胞通过脱颗粒释放组胺、前列腺素PGD2和白三烯, 扩张血管, 增加血管的通透性, 使胃黏膜水肿. 炎症细胞还能产生反应性氧代谢物和反应性氮代谢物, 损害胃黏膜[45,46]. *H. pylori*的菌体、鞭毛蛋白质、LPS、尿素酶、VacA、CagA等多种成分均可以作为免疫原, 导致机体产生免疫应答, 包括特异性细胞免疫和体液免疫.

2.2.3 胃酸分泌异常: *H. pylori*感染后胃酸分泌的高低取决于*H. pylori*感染所致胃炎的类型以及胃黏膜的萎缩程度. 非萎缩性胃窦为主的胃炎可增加胃酸分泌, 是由于尿素酶分解尿素产生氨使胃上皮表面pH升高, 干扰正常胃酸对胃泌素的反馈作用, 胃泌素水平升高使胃酸分泌增加, 促进消化性溃疡的形成[47]. 萎缩性全胃炎可导致胃酸分泌减少有以下几种可能的机制: (1)胃窦部黏膜萎缩造成G细胞数量减少, 使胃泌素分泌减少; (2)胃体部黏膜萎缩导致壁细胞数量减少, 使胃酸分泌减少; (3)胃体部炎症损害壁细胞的功能, 炎症产生的细胞因子可影响胃酸分泌; (4)*H. pylori*的某些抗原具有分子模拟作用, 已知*H. pylori*和壁细胞均可表达Lewis X和Lewis Y抗原, 宿主产生相应的抗体可损害壁细胞. 当胃内pH>4时, 胃内就会有各种细菌定植, 细菌过度繁殖就会把硝酸盐还原为亚硝酸盐, 并催化形成亚硝酸, 使胃癌的发生风险增加. 而多数*H. pylori*感染者的胃黏膜萎缩很轻, 胃炎以胃窦部较为明显, 亦可影响部分胃体黏膜, 因此胃酸可没有改变[47].

2.3 胃微生态的改变 随着检测细菌方法的发展, 目前认为正常人的胃中主要有普氏菌属、链球菌属、韦永氏球菌属、罗氏菌属、嗜血杆菌属等. *H. pylori*感染者和胃癌患者中厚壁菌属、普氏菌属和链球菌属的数量将会增多. 原本可被胃酸杀灭的细菌, 在使用抑制胃酸的药物和胃黏膜萎缩的情况下会再次生长、繁殖[48]. *H. pylori*感染与胃内微生态能产生相互影响: 一方面, *H. pylori*感染会影响胃内其他菌群的改变. 如一项研究[49]表明, *H. pylori*感染者胃内变形菌、螺旋菌、酸杆菌数量高于*H. pylori*阴性者, 放线菌、拟杆菌和厚壁菌数量则低于*H. pylori*阴性者. 另有动物研究[50]表明, *H. pylori*感染小鼠胃内有22种细菌过度增长, 大多属于变形菌属. 另一方面, 其他菌群的改变也将影响*H. pylori*感染者的临床结局. Lofgren等[51]用无菌的转基因胰岛素-胃泌素小鼠胃癌模型, 当同时用*H. pylori*和胃内菌群感染转基因小鼠时, 小鼠胃上皮内瘤变的时间明显快于仅使用*H. pylori*感染的小鼠模型. 蒙古沙鼠胃内乳酸杆菌的增加具有抑制*H. pylori*生长的效果[52]. *H. pylori*可能通过以下几种机制改变胃内菌群: (1)长期的*H. pylori*感染导致胃黏膜萎缩, 使胃内pH升高, 使原本在胃内短暂停留的细菌得以定植的机会; (2)*H. pylori*分解尿素产生的氨和碳酸氢盐为其他细菌提供了基质; (3)*H. pylori*降低胃的动力, 使胃清除黏附细菌的能力降低. 对*H. pylori*感染与胃内菌群结构的研究可为更好的治疗*H. pylori*感染相关疾病找到新的突破口.

应用要点

认识致病因子基因多态性与疾病的关系、致病因子相互协同作用的研究有利于进一步评估*H. pylori*的致病性, 也为免疫防治和*H. pylori*疫苗的研制提供有用的线索. 对胃微生态的研究, 能为临床治疗提供新思路.

3 结语与展望

随着基因组学和蛋白组学等科学与技术的迅猛发展, 各种致病因子的特征和作用机制逐渐被阐明. 目前, 对CagA、VacA等致病因子分子生物学的认识、致病因子基因多态性与疾病的关系、致病因子相互协同作用的研究, 有利于进一步评估*H. pylori*的致病性, 也为免疫防治和*H. pylori*疫苗的研制提供有用的线索. 对宿主遗传易感性及其与致病因子的多态性关系的综合研究, 能从分子机制层面揭示*H. pylori*患者出现不同临床结局的原因. 胃微生态与*H. pylori*感染致病关系的研究成为热门课题, 从这个角度能进一步完善*H. pylori*的致病机制, 并且给临床治疗*H. pylori*感染提供了新的思路. 总之, 对*H. pylori*的致病因子及其致病机制的研究将不断完善, 给临床预防与诊治相关疾病带来新的思路.

4 参考文献

1 Yamamoto T, Takano T, Higuchi W, Hung WC, Reva I, Yabe S, Iwao Y, Khokhlova O. Unique features of the motility and structures in the flagellate polar region of Campylobacter jejuni and other species: an electron microscopic study.

名词解释

黏附素: 细菌表面的一类生物大分子, 通常为蛋白质或糖蛋白. 细菌可通过黏附素附着在宿主细胞上, 对细菌的定殖起着重要的作用.

Microbiol Immunol 2013; 57: 83-90 [PMID: 23252968 DOI: 10.1111/1348-0421.12013]

2 Clyne M, Ocroinin T, Suerbaum S, Josenhans C, Drumm B. Adherence of isogenic flagellum-negative mutants of Helicobacter pylori and Helicobacter mustelae to human and ferret gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2000; 68: 4335-4339 [PMID: 10858255 DOI: 10.1128/IAI.68.7.4335-4339.2000]

3 Schoep TD, Fulurija A, Good F, Lu W, Himbeck RP, Schwan C, Choi SS, Berg DE, Mittl PR, Benghezal M, Marshall BJ. Surface properties of Helicobacter pylori urease complex are essential for persistence. *PLoS One* 2010; 5: e15042 [PMID: 21124783 DOI: 10.1371/journal.pone.0015042]

4 Uberti AF, Olivera-Severo D, Wassermann GE, Scopel-Guerra A, Moraes JA, Barcellos-de-Souza P, Barja-Fidalgo C, Carlini CR. Pro-inflammatory properties and neutrophil activation by Helicobacter pylori urease. *Toxicon* 2013; 69: 240-249 [PMID: 23466444 DOI: 10.1016/j.toxicon.2013.02.009]

5 Sun P, Wang JQ, Zhang YT, Zhao SG. Evaluating the immune responses of mice to subcutaneous immunization with Helicobacter pylori urease B subunit. *J Anim Sci Biotechnol* 2014; 5: 14 [PMID: 24558967 DOI: 10.1186/2049-1891-5-14]

6 Odenbreit S, Swoboda K, Barwig I, Ruhl S, Borén T, Koletzko S, Haas R. Outer membrane protein expression profile in Helicobacter pylori clinical isolates. *Infect Immun* 2009; 77: 3782-3790 [PMID: 19546190 DOI: 10.1128/IAI.00364-09]

7 Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Borén T. Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-377 [PMID: 9430586 DOI: 10.1126/science.279.5349.373]

8 Talebi Bezmin Abadi A, Taghvaei T, Mohabbati Mobarez A, Vaira G, Vaira D. High correlation of babA 2-positive strains of Helicobacter pylori with the presence of gastric cancer. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 497-501 [PMID: 21604199 DOI: 10.1007/s11739-011-0631-6]

9 Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, Kalali B, Gerhard M, Sartori AA, Lopes M, Müller A. Carcinogenic bacterial pathogen Helicobacter pylori triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14944-14949 [PMID: 21896770 DOI: 10.1073/pnas.1100959108]

10 Aspholm M, Olfat FO, Nordén J, Sondén B, Lundberg C, Sjöström R, Altraja S, Odenbreit S, Haas R, Wadström T, Engstrand L, Semino-Mora C, Liu H, Dubois A, Teneberg S, Arnqvist A, Borén T. SabA is the H. pylori hemagglutinin and is polymorphic in binding to sialylated glycans. *PLoS Pathog* 2006; 2: e110 [PMID: 17121461 DOI: 10.1371/journal.ppat.0020110]

11 Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of Helicobacter pylori. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7533-7538 [PMID: 10852959 DOI: 10.1073/pnas.130079797]

12 de Jonge R, Durrani Z, Rijpkema SG, Kuipers EJ, van Vliet AH, Kusters JG. Role of the Helicobacter pylori outer-membrane proteins AlpA and AlpB in colonization of the guinea pig stomach. *J Med Microbiol* 2004; 53: 375-379 [PMID: 15096545 DOI: 10.1099/jmm.0.45551-0]

13 Senkovich OA, Yin J, Ekshyyan V, Conant C, Traylor J, Adegboyega P, McGee DJ, Rhoads RE, Slepenkov S, Testerman TL. Helicobacter pylori AlpA and AlpB bind host laminin and influence gastric inflammation in gerbils. *Infect Immun* 2011; 79: 3106-3116 [PMID: 21576328 DOI: 10.1128/IAI.01275-10]

14 Peck B, Ortkamp M, Diehl KD, Hundt E, Knapp B. Conservation, localization and expression of HopZ, a protein involved in adhesion of Helicobacter pylori. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 3325-3333 [PMID: 10454640 DOI: 10.1093/nar/27.16.3325]

15 Kocazeybek BS, Caliskan R, Erdamar Cetin S, Ergin S, Kuskucu M, Kepil N, Oyku Dinc H, Ziya Erzin Y, Saribas S, Bahar Tokman H, Kalayci F, Akgul O, Yuksel P, Karakullukcu A, Ziver T, Sirekbasan S, Caglar E, Bal K. Patterns of EPIYA motifs among cagA-positive Helicobacter pylori strains: a case-control study in a Turkish population with Eurasian geographical features. *J Med Microbiol* 2015; 64: 1117-1123 [PMID: 26198695 DOI: 10.1099/jmm.0.000141]

16 Lai CH, Wang HJ, Chang YC, Hsieh WC, Lin HJ, Tang CH, Sheu JJ, Lin CJ, Yang MS, Tseng SF, Wang WC. Helicobacter pylori CagA-mediated IL-8 induction in gastric epithelial cells is cholesterol-dependent and requires the C-terminal tyrosine phosphorylation-containing domain. *FEMS Microbiol Lett* 2011; 323: 155-163 [PMID: 22092715 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2011.02372.x]

17 Eskandari-Nasab E, Sepanjnia A, Moghadampour M, Hadadi-Fishani M, Rezaeifar A, Asadi-Saghandi A, Sadeghi-Kalani B, Manshadi MD, Pourrajab F, Pourmasoumi H. Circulating levels of interleukin (IL)-12 and IL-13 in Helicobacter pylori-infected patients, and their associations with bacterial CagA and VacA virulence factors. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 342-349 [PMID: 23163894 DOI: 10.3109/00365548.2012.737930]

18 Chung C, Olivares A, Torres E, Yilmaz O, Cohen H, Perez-Perez G. Diversity of VacA intermediate region among Helicobacter pylori strains from several regions of the world. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 690-696 [PMID: 20053862 DOI: 10.1128/JCM.01815-09]

19 Wang MY, Shao C, Li J, Yang YC, Wang SB, Hao JL, Wu CM, Gao XZ, Shao SH. Helicobacter pylori with the Intact dupA Cluster is more Virulent than the Strains with the Incomplete dupA Cluster. *Curr Microbiol* 2015; 71: 16-23 [PMID: 25847580 DOI: 10.1007/s00284-015-0812-z]

20 Shiota S, Matsunari O, Watada M, Hanada K, Yamaoka Y. Systematic review and meta-analysis: the relationship between the Helicobacter pylori dupA gene and clinical outcomes. *Gut Pathog* 2010; 2: 13 [PMID: 21040520 DOI: 10.1186/1757-4749-2-13]

21 Abadi AT, Taghvaei T, Wolfram L, Kusters JG. Infection with Helicobacter pylori strains lacking dupA is associated with an increased risk of

gastric ulcer and gastric cancer development. *J Med Microbiol* 2012; 61: 23-30 [PMID: 21903829 DOI: 10.1099/jmm.0.027052-0]
22 Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Salim SA, Abrar A, Awan S, Ahmad Z. Helicobacter pylori: correlation of the virulence marker iceA allele with clinical outcome in a high prevalence area. *Br J Biomed Sci* 2015; 72: 67-73 [PMID: 26126322 DOI: 10.1080/09674845.2015.11666799]
23 Li H, Liao T, Debowski AW, Tang H, Nilsson HO, Stubbs KA, Marshall BJ, Benghezal M. Lipopolysaccharide Structure and Biosynthesis in Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2016; 21: 445-461 [PMID: 26934862 DOI: 10.1111/hel.12301]
24 Hildebrandt E, McGee DJ. Helicobacter pylori lipopolysaccharide modification, Lewis antigen expression, and gastric colonization are cholesterol-dependent. *BMC Microbiol* 2009; 9: 258 [PMID: 20003432 DOI: 10.1186/1471-2180-9-258]
25 Gyulai Z, Klausz G, Tiszai A, Lénárt Z, Kása IT, Lonovics J, Mándi Y. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with Helicobacter pylori-induced duodenal ulcer. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15: 353-358 [PMID: 15627645]
26 Ramakrishna YG, Savithri K, Kist M, Devaraj SN. Aegle marmelos fruit extract attenuates Helicobacter pylori Lipopolysaccharide induced oxidative stress in Sprague Dawley rats. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 375 [PMID: 26482072 DOI: 10.1186/s12906-015-0915-x]
27 Liao KW, Lin CS, Chen WL, Yang CT, Lin CM, Hsu WT, Lin YY, Chiu YH, Huang KC, Wu HY, Wu MS, Wu CJ, Mao SJ, Tsai NM. Antibodies against Helicobacter pylori heat shock protein 60 aggravate HSP60-mediated proinflammatory responses. *Cytokine* 2011; 55: 174-180 [PMID: 21565524 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.04.011]
28 Lin CS, He PJ, Tsai NM, Li CH, Yang SC, Hsu WT, Wu MS, Wu CJ, Cheng TL, Liao KW. A potential role for Helicobacter pylori heat shock protein 60 in gastric tumorigenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392: 183-189 [PMID: 20060384 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.010]
29 von Recklinghausen U, von Recklinghausen G, Ansorg R. Haemolytic activity of Helicobacter pylori against human and animal erythrocytes. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 288: 207-215 [PMID: 9809402 DOI: 10.1016/s0934-8840(98)80041-8]
30 Slomiany BL, Nishikawa H, Piotrowski J, Okazaki K, Slomiany A. Lipolytic activity of Campylobacter pylori: effect of sofalcone. *Digestion* 1989; 43: 33-40 [PMID: 2806755 DOI: 10.1159/000199858]
31 Ghasemian Safaei H, Faghri J, Moghim S, Nasr Esfahani B, Fazeli H, Makvandi M, Adib M, Rashidi N. Production of IFN-γ and IL-4 Against Intact Catalase and Constructed Catalase Epitopes of Helicobacter pylori From T-Cells. *Jundishapur J Microbiol* 2015; 8: e24697 [PMID: 26862387 DOI: 10.5812/jjm.24697]
32 Bauer G, Bereswill S, Aichele P, Glocker E. Helicobacter pylori protects oncogenically transformed cells from reactive oxygen species-mediated intercellular induction of apoptosis. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1582-1591 [PMID: 24662971 DOI: 10.1093/carcin/bgu074]
33 Shan W, Kung HF, Ge R. Comparison of Iron-Binding Ability Between Thr70-NapA and Ser70-NapA of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2016; 21: 192-200 [PMID: 26347349 DOI: 10.1111/hel.12266]
34 Alka K, Windle HJ, Cornally D, Ryan BJ, Henehan GT. A short chain NAD(H)-dependent alcohol dehydrogenase (HpSCADH) from Helicobacter pylori: a role in growth under neutral and acidic conditions. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 1347-1355 [PMID: 23583739 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.04.006]
35 Ghoshal U, Tripathi S, Kumar S, Mittal B, Chourasia D, Kumari N, Krishnani N, Ghoshal UC. Genetic polymorphism of cytochrome P450 (CYP) 1A1, CYP1A2, and CYP2E1 genes modulate susceptibility to gastric cancer in patients with Helicobacter pylori infection. *Gastric Cancer* 2014; 17: 226-234 [PMID: 23686565 DOI: 10.1007/s10120-013-0269-3]
36 Figura N, Valassina M, Moretti E, Vindigni C, Collodel G, Iacoponi F, Giordano N, Roviello F, Marrelli D. Histological variety of gastric carcinoma and Helicobacter pylori cagA and vacA polymorphism. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1017-1021 [PMID: 26067222 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000414]
37 Larussa T, Leone I, Suraci E, Imeneo M, Luzza F. Helicobacter pylori and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J Immunol Res* 2015; 2015: 981328 [PMID: 26525279 DOI: 10.1155/2015/981328]
38 Ramis IB, Vianna JS, Halicki PC, Lara C, Tadiotto TF, da Silva Maciel JB, Gonçalves CV, von Groll A, Dellagostin OA, da Silva PE. Relationship of interleukin-1B gene promoter region polymorphism with Helicobacter pylori infection and gastritis. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 1108-1116 [PMID: 26517486 DOI: 10.3855/jidc.6123]
39 Caleman Neto A, Rasmussen LT, de Labio RW, de Queiroz VF, Smith Mde A, Viani GA, Payão SL. Gene polymorphism of interleukin 1 and 8 in chronic gastritis patients infected with Helicobacter pylori. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2014; 20: 17 [PMID: 24803922 DOI: 10.1186/1678-9199-20-17]
40 Zabaglia LM, Ferraz MA, Pereira WN, Orcini WA, de Labio RW, Neto AC, Wisnieski F, de Oliveira JG, de Arruda Cardoso Smith M, Payão SL, Rasmussen LT. Lack of association among TNF-α gene expression, -308 polymorphism (G>A) and virulence markers of Helicobacter pylori. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2015; 21: 54 [PMID: 26719751 DOI: 10.1186/s40409-015-0054-3]
41 Wang J, Zhang Q, Liu Y, Han J, Ma X, Luo Y, Liang Y, Zhang L, Hu Y. Association between HLA-Ⅱ gene polymorphism and Helicobacter pylori infection in Asian and European population: A meta-analysis. *Microb Pathog* 2015; 82: 15-26 [PMID: 25773770 DOI: 10.1016/j.micpath.2015.03.011]
42 Li P, He CY, Xu Q, Sun LP, Ha MW, Yuan Y. Effect of the -2081G/A polymorphism of the TLR4 gene and its interaction with Helicobacter pylori infection on the risk of gastric cancer in Chinese individuals. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 18: 610-615 [PMID: 25084512 DOI: 10.1089/

同行评价
本文层次清楚, 结论符合逻辑, 能够紧跟目前研究热点, 具有一定新颖性.

gtmb.2014.0047]
43 Takeuchi H, Zhang YN, Israel DA, Peek RM, Kamioka M, Yanai H, Morimoto N, Sugiura T. Effect of Helicobacter pylori cdrA on interleukin-8 secretions and nuclear factor kappa B activation. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 425-434 [PMID: 22346248 DOI: 10.3748/wjg.v18.i5.425]
44 Cha B, Lim JW, Kim H. Jak1/Stat3 is an upstream signaling of NF-κB activation in Helicobacter pylori-induced IL-8 production in gastric epithelial AGS cells. *Yonsei Med J* 2015; 56: 862-866 [PMID: 25837197 DOI: 10.3349/ymj.2015.56.3.862]
45 Hofman V, Lassalle S, Selva E, Kalem K, Steff A, Hébuterne X, Sicard D, Auberger P, Hofman P. Involvement of mast cells in gastritis caused by Helicobacter pylori: a potential role in epithelial cell apoptosis. *J Clin Pathol* 2007; 60: 600-607 [PMID: 17557865 DOI: 10.1136/jcp.2006.040741]
46 Nakajima S, Bamba N, Hattori T. Histological aspects and role of mast cells in Helicobacter pylori-infected gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 1: 165-170 [PMID: 15298623 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01974.x]
47 McColl KE, el-Omar E, Gillen D. Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 687-703, viii [PMID: 11030081 DOI: 10.1016/S0889-8553(05)70138-2]
48 Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 255-260 [PMID: 26137299 DOI: 10.1177/2050640614566846]
49 Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, Karaoz U, Contreras M, Blaser MJ, Brodie EL, Dominguez-Bello MG. Structure of the human gastric bacterial community in relation to Helicobacter pylori status. *ISME J* 2011; 5: 574-579 [PMID: 20927139 DOI: 10.1038/ismej.2010.149]
50 Pan M, Wan C, Xie Q, Huang R, Tao X, Shah NP, Wei H. Changes in gastric microbiota induced by Helicobacter pylori infection and preventive effects of Lactobacillus plantarum ZDY 2013 against such infection. *J Dairy Sci* 2016; 99: 970-981 [PMID: 26709179 DOI: 10.3168/jds.2015-10510]
51 Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, Muthupalani S, Taylor NS, Mobley M, Potter A, Varro A, Eibach D, Suerbaum S, Wang TC, Fox JG. Lack of commensal flora in Helicobacter pylori-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2011; 140: 210-220 [PMID: 20950613 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.048]
52 Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Kamiya S. Analysis of the microbial ecology between Helicobacter pylori and the gastric microbiota of Mongolian gerbils. *J Med Microbiol* 2014; 63: 129-137 [PMID: 24164959 DOI: 10.1099/jmm.0.061135-0]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 865-873

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.865

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

述评 EDITORIAL

肝癌特异诊断新标志物发现及其临床应用前景

方 淼, 郑文杰, 姚 敏, 董志珍, 姚登福

方淼, 郑文杰, 姚敏, 姚登福, 南通大学附属医院临床医学研究中心 江苏省南通市 226001

董志珍, 南通大学附属医院诊断学教研室 江苏省南通市 226001

姚登福, 教授, 主要从事恶性肿瘤早期诊断及发病机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81673241; 江苏省重点研发计划基金资助项目, No. BE2016698; 国家国际科技合作专项基金资助项目, No. 2013DFA32150.

作者贡献分布: 方淼、郑文杰及姚敏对本文所作贡献均等; 董志珍与姚登福负责审核.

通讯作者: 姚登福, 教授, 博士生导师, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院临床医学研究中心.
yaodf@ahnmc.com
电话: 0513-85052297

收稿日期: 2017-01-18
修回日期: 2017-02-14
接受日期: 2017-02-20
在线出版日期: 2017-04-08

Novel specific markers for hepatocellular carcinoma: Perspective on clinical applications

Miao Fang, Wen-Jie Zheng, Min Yao, Zhi-Zhen Dong, Deng-Fu Yao

Miao Fang, Wen-Jie Zheng, Min Yao, Deng-Fu Yao, Research Center of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zhi-Zhen Dong, Department of Diagnostics, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81673241; the Program of Jiangsu Key Research Plan, No. BE2016698; and the International Science and Technology Cooperation Program of China, No. 2013DFA32150.

Correspondence to: Deng-Fu Yao, Professor, Research Center of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 West Temple Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. yaodf@ahnmc.com

Received: 2017-01-18
Revised: 2017-02-14
Accepted: 2017-02-20
Published online: 2017-04-08

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers worldwide. Despite continuous global efforts aimed at HCC eradication and improvements in various treatment techniques, the prognosis of HCC remains very poor. How to monitor malignant transformation of hepatocytes or diagnose HCC at early stage is still a medical challenge. A growing understanding of the multiple pathogenic factors including hepatitis B virus or hepatitis C virus infection, lipid accumulation, aflatoxin B1 intake and so on suggests that hepatocarcinogenesis is a multistep process. A large number of oncogenes or tumor suppressor genes have been identified. Early screening of HCC patients has been reported to confer a survival benefit. Although serum alpha-fetoprotein (AFP) and hepatoma-specific AFP have been used as conventional tumor markers, they often show false-positive results and lack sufficient sensitivity and specificity. In order to provide optimal treatment for each patient with HCC, more precise and effective biomarkers are urgently needed in all phases of management from early detection to staging, treatment monitoring, and prognosis

背景资料
肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)仍是全球常见恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率持续增长. 肝癌发生机制复杂, 早期诊断和如何监测肝细胞恶性转化仍是医学难题, 且有效治疗取决于早期准确诊断. 晚期肝癌加之多药耐药形成, 放化疗、介入与手术等作用有限.

同行评议者
刘亮, 副主任医师, 复旦大学胰腺癌研究所; 复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科; 王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

研发前沿
肝癌的早期诊断及有效治疗是医学难题, 其有效治疗取决于肝癌的早期发现. 外周血甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平及B超检查, 对小肝癌诊断价值有限, 肝癌防治重点仍是早期特异诊断与有效治疗技术的研发.

evaluation. Recently, numerous studies have shown the clinical utility of novel blood-based biomarkers, such as circulating tumor cells, key signal molecules or specific proteins, long non-coding RNAs, and microRNAs. In this article, we will review some novel HCC-related biomarkers and discuss their future perspective on clinical applications.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Molecular marker; Specific diagnosis; Clinical application

Fang M, Zheng WJ, Yao M, Dong ZZ, Yao DF. Novel specific markers for hepatocellular carcinoma: Perspective on clinical applications. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 865-873 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/865.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.865

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球的最常见的肿瘤之一. 虽经持续不懈地根除或改进多种治疗技术, 肝癌患者的预后仍很差. 如何监测肝细胞的恶性转化或早期诊断HCC仍是医学难题. HCC发病机制复杂, 多种致病因素包括乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒的慢性持续感染、脂质积聚和黄曲霉素摄入等致使抗癌基因失活或癌基因复活, 诱发肝细胞癌变; HCC患者的早期筛查有益于延长生存期. 血甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)和肝癌特异性AFP或AFP-L3作为肿瘤标志虽已常规应用, 但他们诊断肝癌仍存在假阳性结果且灵敏度及特异性欠佳. 肝癌的有效治疗取决于早期诊断, 急需研发比较准确有效标志物用于肝癌患者的早期临床分期, 治疗监测与预后判断. 近来, 积累的资料已显示新的血源性标志物如循环血肿瘤细胞, 相关通路关键信号分子、癌胚型特异蛋白、长链非编码RNA和微小RNA对肝癌诊断的潜在价值. 本文述评了肝癌特异诊断相关分子标志发现及其应用前景.

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

关键词: 肝细胞癌; 分子标志; 特异诊断; 临床应用

核心提要: 针对外周血甲胎蛋白水平及B超检查, 对小肝癌诊断价值有限, 本文重点评述了近来肝癌相关通路关键信号分子、癌胚型特异蛋白、长链非编码RNA、微小RNA和循环DNA等分子标志, 监测肝细胞恶性转化及特异诊断肝癌技术的研发与临床应用前景.

方淼, 郑文杰, 姚敏, 董志珍, 姚登福. 肝癌特异诊断新标志物发现及其临床应用前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 865-873 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/865.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.865

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)或肝癌发生的主要病原因素, 除公认的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和/或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的慢性持续性感染、黄曲霉素及化学致癌物摄入外[1-3], 近几年非酒精性脂肪肝病相关肝癌正在持续增长[4]. 在正常肝细胞发生恶性转化过程中, 上述相关因素致使抗癌基因失活或癌基因复活, 诱发肝细胞发生癌变. 肝癌临床确诊时已中、晚期, 多数丧失根治性切除机会; 即使早期发现肝癌, 以手术切除局部病灶, 但术后复发率高, 预后极差; 综合治疗虽包括血管栓塞、射频、放疗、化疗和生物治疗等, 但在慢性肝病进展为肝癌的过程中多药耐药(multidrug resistance, MDR)的形成, 以及肝癌组织缺氧微环境中新血管生成等因素使治疗效果不佳[5,6]. HCC发病机制复杂, 与多种因素相关, HCC早期诊断极其重要[7,8]. 已知HCC患者的早期筛查有益于延长生存期, 但如何监测肝细胞的恶性转化或早期诊断HCC仍是医学难题. 常规应用的血甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)和肝癌特异性AFP或AFP-L3诊断肝癌仍存在假阳性结果且灵敏度及特异性欠佳. 近来, 积累的资料已显示新的血源性标志物如循环血肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC), 相关通路关键信号分子、癌胚型特异蛋白、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和微小RNA(microRNA, miRNA)对肝癌诊断的潜在价值. 本文述评了肝癌特异诊断相关分子标志发现及其应用前景.

1 Wnt3a表达与肝癌诊断及预后

近年来, Wnt/β-catenin信号通路研究比较热门, 该通路异常激活与肝癌发生、发展密切相关, 通路中多个关键分子如Wnt家族蛋白, β-catenin和肝癌进展及不良预后相关[9]. 对

HCC形成过程中Wnt信号通路关键蛋白的研究尤为重要. Wnt3a是Wnt经典通路的关键蛋白, 其在胚胎发育早期可被激活, 并在干细胞的更新和分化过程中也发挥重要作用, Wnt3a一旦被异常激活后可涉及多种恶性肿瘤的发生发展过程[10,11]. 体外研究发现Wnt3a为重要调节分子, 通过上游的硫酸酯酶-2和磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, GPC-3)激活Wnt经典信号通路[12]; 体内研究显示Wnt3a能促进裸鼠皮下肝癌移植瘤的增殖, 可见癌胚性Wnt3a表达可能成为HCC诊断和治疗的潜在分子标记[13].

新发现Wnt3a是肝癌诊断或预后极有应用前景的新标志. 他于胚胎早期激活促进细胞增殖和分化[9]; 成人肝组织Wnt3a失活或低表达. 以组织芯片、免疫组织化学及特异性抗体检测癌及癌周组织, Wnt3a定位于胞浆和细胞膜, 癌组阳性率高达96.3%, 癌周组仅46.3%, 与分化、伴肝硬化、HBV感染和TNM分期均显著相关, 高表达者5年生存率显著降低, 为HCC预后独立预测因素. 肝癌组血Wnt3a约是肝硬化组4.0倍, 慢性肝炎组9.2倍, 健康对照组26.7倍, 与肝硬化、HBV感染、分化程度、TNM分期和肝外转移等显著相关; 诊断肝癌如以800 ng/L为上限时, 其诊断敏感度92.5%、诊断特异度94.3%、诊断准确度93.2%、阳性预测值96.1%和阴性预测值89.3%, 与AFP联检增至96.3%; Wnt3a的受试者工作特征(receive operating characteristic, ROC)曲线下面积为0.99, 显著高于AFP的0.71. 另在肝癌临床各分期中, Wnt3a的阳性度均较高, 显示Wnt通路中关键信号分子Wnt3a表达与肝癌的进展相关, 为肝癌特异诊断和预后标志物[13,14].

2 癌胚型GPC-3表达与肝癌的特异诊断

GPC-3属硫酸乙酰肝素蛋白聚糖家族的一种66 kDa蛋白, 位于人染色体Xq26.1区, 基因组全长结构>900 kb, 5'端朝向端粒区, 3'端朝向中心粒区, 由8个外显子和7个内含子组成, 启动子区有许多转录因子结合位点, 包括6个SP1结构, 7个AP2结构, 2个CAAT盒, 产生2130 bp的转录子, 编码含580个氨基酸残基的GPC-3蛋白质前体. 羧基端与糖基磷脂酰肌醇共价结合而锚定于细胞膜上, 氨基端游离于胞外, 以多个二硫键连接, 具球形立体结构, 蛋白聚糖由核心蛋白和糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAG)侧链构成, GAG侧链为肝素和硫酸乙酰肝素, 后者插入位点由羧基端50个氨基酸残基决定, 使该链靠近细胞膜, 分布于细胞表面和胞外基质[15]. 此外, GPC-3的氨基末端在A^{358}和S^{359}间被切开而获得一种分泌型信号蛋白. 新近发现GPC-3可通过调控Wnts、Hhs信号通路、成纤维生长因子、骨形态发生蛋白、Suifatase、胰岛素样生长因子Ⅱ在肿瘤增殖和分化中起重要作用. GPC-3在Wnt信号通路中发挥促进作用, 促进Wnt与受体蛋白Frizzled结合, 激活Wnt信号通路, 同时在Hh信号通路中发挥抑制作用, 与Patched竞争结合Hh, 阻断信号触发器Patched与Smoothened的结合, 导致Hh内吞和降解, 而抑制Hh信号通路[12,16].

胎肝组织中GPC-3高表达, 正常肝组织中无表达, 肝癌组织中GPC-3呈过表达状态; 肝癌动态发生模型显示[17]: 肝细胞恶性转化过程中GPC-3 mRNA呈进行性增高表达, 肝细胞变性组阳性率达83.3%, 癌前病变组和癌变组均为100%. 人肝癌与良性肝组织GPC-3呈极明显的差异表达; HCV感染后肝硬化患者<2 cm小肝癌组织GPC-3表达率100%, 其他良性肝病和正常肝组织均未见表达. 综合文献发现癌组织GPC-3表达率达81.5%, 癌旁及远癌组织无表达; 以组织芯片分析癌组织GPC-3表达, 在伴肝硬化背景癌组织阳性率为90%, 而无肝硬化背景的癌组织阳性率为64%; 肝腺瘤组织阳性率为48%, 良性结节阳性率仅3%, 据此区分良性结节、肝腺瘤和肝癌, 显示GPC-3是肝癌早期诊断标志物, 其敏感性69%, 特异性91%. 癌胚型GPC-3促肝癌形成, 其表达为肝癌早期诊断敏感、特异的分子标志物[18-20], 且高表达患者预后差[21].

3 微小RNA与肝癌诊断

非编码miRNAs由22-24个核苷酸组成(图1), 已报道的超过1000多种, 可分为致癌和抑癌性miRNAs, 他参与胚胎发育, 细胞增殖、分化和凋亡等过程, 转录后可调节相关基因表达, 在干细胞分化、新血管生成、癌细胞浸润与转移过程中发挥作用. 癌组织及循环血miRNAs表达异常, 在肝癌筛查、诊断、监测、治疗和预后评估中具有一定临床价值[22-24]. 致癌miRNAs在肝癌组织及患者循环血中高表达, 其作用类似于癌基因如*miR-155*、*miR-221*、

相关报道

Pan等发现肝癌患者Wnt3a表达明显异常, 如以800 ng/L为限诊断肝癌的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值均在90%左右, 与AFP联检达96%; 经受试者工作曲线证实, 明显优于AFP, 为肝癌早期特异诊断最有前景的新标志物.

创新盘点

针对AFP水平诊断早期肝癌的限制, 重点评述了近期肝癌相关通路关键信号分子Wnt3a、循环血肿瘤细胞、LncNA、miRNA和循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)等分子标志, 监测肝细胞恶性转化及特异诊断肝癌技术的研发与临床应用前景.

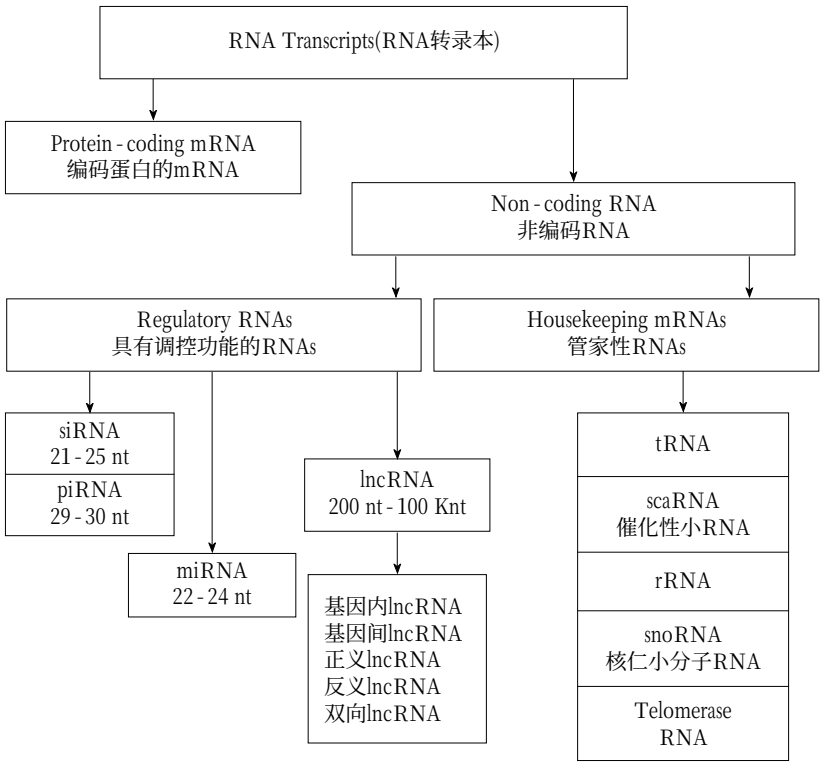


图 1 非编码RNA中的miRNA与lncRNA. miRNA: 微小RNA; lncRNA: 长链非编码RNA.

miR-222、*miR-21*和*miR-106a*过表达, 可促进癌细胞侵袭与转移、加速细胞周期及抗凋亡; 抑癌性miRNAs在正常肝组织中过表达, 其作用类似于抑癌基因如*miR-222*、*miR-126*和*miR-375*等[25,26]. 提示外周血及组织中miRNAs在肝癌致病因素中起关键作用, 如影响多种重要的信号通路如p53、p21、PTEN、PI3K-AKT、c-Myc和STAT3[27,28].

积累的报道显示有多种miRNAs用于肝癌诊断, 然而其阳性率差异颇大, 多数为广谱性肿瘤标志, 对肝癌诊断缺乏特异性[29,30]. 如在HBV相关性肝癌, 血液中miR-490-3p、miR-155-5p、miR-210-3、pmiR-24-3p和miR-335-5p表达明显异常, 发现miR-24-3p异常与肝癌发生血管浸润相关, 诊断肝癌的受试者工作ROC曲线下面积为0.63, 与血AFP联检的ROC为0.83; 然而对48份配对的肝癌与癌周组织miRNAs表达的丰度分析, 发现总共有33种miRNAs异常, 其中5种表达上调(miR-182、miR-183、miR-10b、miR-21和miR-452), 28种表达下调, 占84.8%; 依据33种miRNAs的表达谱型, 评价48对配对癌与非癌组织的灵敏度为91.7%, 特异性为100%, 阴性预测值为92.3%, 阳性预测值100%, 判别准确率95.8%和错判率4.1%; 同样以该谱型评价302例非配对癌与非癌组的灵敏度为99.0%, 特异性为97.9%, 阳性预测值为99.7%, 阴性预测值为94.0%, 判别准确率98.5%而错判率仅1.5%[31,32]; 血清microRNA classifier有助于亚临床肝癌的诊断[33], 优于AFP, 具有一定的临床应用前景.

4 lncRNA异常与肝癌诊断

lncRNA是近来肝癌研究的一个全新热点[34,35], 约占80%非编码RNA的lncRNA为200-100k nt的RNA分子位于细胞浆或细胞核内(图1), 可进一步分为: 基因内lncRNA、基因间lncRNA、正义lncRNA、反义lncRNA和双向lncRNA, 由RNA聚合酶II转录, 与编码蛋白的mRNA异同, lncRNA不具备典型的启始密码子、启动子保守区、开放阅读框及终止密码子, 不具编码蛋白功能, 或仅能编码100个氨基多肽, 在表观遗传、转录及转录后等方面调控基因表达, 广泛参与肝癌发生、进展, 机制极其复杂[36,37]. 对肝癌发生起促进作用的lncRNAs称为“促癌lncRNA”, 呈增加表达对肝癌进展起促进作用, 与内皮细胞间质转化、增殖、转移等密切相关; 对肝癌发生起抑制作用的lncRNA称为“抑癌lncRNA”, 表达减少抑癌作用逐步

表 1 近年循环血CTC检测与肝癌诊断

文献	n	患者构成	患者背景	对照组构成	检测方法	阳性率(%)
Choi等[49]2015	81	80%乙型肝炎; 11%丙型肝炎; 4%酒精性; 59%伴肝硬化	手术64, 肝移植17	16例肝功能正常志愿者	RT-PCR(K19, CD44)	22.2
Fang等[50]2014	42	55%伴肝硬化	术前/术后、TACE	20例(健康10例, 良性肝病10例)	CellSearch™	52.3
Guo等[51]2014	299	乙型肝炎90%, 90%伴肝硬化	手术157, TACE 76, 射频消融术66	120例(健康71例, 良性肝病25例, 良性肿瘤24例)	CellSearch™	42.6
Li等[52]2014	27	未显示	未显示	61例(良性肝病34例, 健康15例, 非肝肿瘤12例)	CellSearch™	88.9
Morris等[53]2014	52	38%酒精性, 乙型肝炎占8%, 糖尿病占12%	未治疗	未显示	CellSearch™	28.0
					ISET	100.0
Mu等[54]2014	62	乙型肝炎占95.2%	未显示	22例(良性肝病7例, 健康15例)	CellSearch™	48.3
Kelley等[55]2015	20	乙型肝炎25%, 丙型肝炎45%, 乙+丙10%; 酒精性5%; 非酒精性脂肪肝10%	未显示	10例(良性肝病)	CellSearch™	40.0
Wang等[56]2016	42	乙型肝炎: 81%, 丙型肝炎: 2%, 非乙非丙: 17%	未显示	未显示	CTC-Chip	59.5
Zhang等[57]2016	36	未显示	未显示	未显示	CTC-Chip	100.0

CTC: 循环血肿瘤细胞; TACE: 经导管动脉化学栓塞术; RT-PCR: 逆转录聚合酶链反应; ISET: 按上皮肿瘤细胞大小分离.

应用要点

尽管肝癌准确诊断相关标志如Wnt3a及GPC-3异常有助于肝癌诊断和良、恶性肝病鉴别; 但miRNA、lncRNA和ctDNA临床应用亟待解决统一命名, 统一样本, 内参等; ctDNA及GPC-3虽特异但敏感性差, 且须大样本多中心验证.

变小, 与患者预后等密切相关. 正常肝脏促癌lncRNA和抑癌lncRNA共同参与细胞增殖和分化调节, 两者处于平衡状态, 然而在促癌因子的作用下这种平衡状态被打破[38,39].

对HBV和HCV相关肝癌lncRNA差异表达分析, 显示101种lncRNA, 鉴定出癌与癌周组明显差异的新lncRNA, 如肝炎病毒感染特异lncRNA: 如与HBV相关HCC的PCAT-29、与HCV相关HCC的aHIF和PAR5, 与HDV相关HCC则为Y3, 而BC017743、BC043430和LINCO1152 3种lncRNA则在不同致病因素的肝癌组织中同时表达[40]. HCC患者肝癌高表达转录本HULC明显高于健康组, 同时在EdmondsonⅢ-Ⅳ级和HBV-HCC患者血表达较高, ROC曲线下面积达0.86. HCC患者血lncRNA-uc003wbd和lncRNA-AF085935明显高于健康组, ROC分别为0.96和0.86[41]. 对lncRNA-TCF7(lncRNA termed TCF7)以健康者为参考, 肝硬化正常, 瘤旁及HCC组分别增高5、100倍[42]. 对81例HCC患者SRHC癌组织明显低于癌旁组, 在AFP≥20 μg/L的HCC患者SRHC高表达组与低表达间差异明显[43], 提示某些特异型lncRNA可作为肝癌诊断的新分子标志物, 但仍有待大样本的临床研究[44,45].

5 循环血DNA检测与肝癌诊断

液体活检主要包括循环DNA、肿瘤细胞及外泌体检测, 是MIT Technology Review发布的十大突破技术(2015), 通过分析血、尿或唾液等标本中游离CTC、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、小分子RNA及lncRNA等辅助诊断肝癌[46,47]. 与组织活检相比具有创伤小、可重复、均化异质性、实时判断疗效, 动态观察肝癌发展而指导个性化用药等优点[48]. 尽管CTC发现已100多年, 但近期用于HCC诊断的文献较多(表1), CTC诊断阳性率变化范围较大(22%-100%)[49-57]; 从癌细胞遗落信息或死亡残骸中探寻变异密码[58], 正成为肝癌诊断的前沿热点. 所捕获的游离核酸反映患者信息, 蕴藏着广阔的诊断应用前景, 然而该技术尚未发挥实质性作用[59,60].

6 结论

肝癌发生机制极其复杂, 早期诊断和如何监测肝细胞恶性转化仍是医学难题, 且有效治疗取决于早期准确诊断[61,62]. 晚期肝癌加之MDR

同行评价
本文综述了HCC目前新的分子诊断标志物及临床应用, 文献量大, 有一定的可读性.

形成, 使放化疗、介入与手术等作用有限[63,64]. 综上所述, 尽管肝癌早期准确诊断的相关标志研究已取得显著进步, Wnt信号通路关键分子Wnt3a及上游GPC-3浓度异常, 有助于肝癌诊断和良、恶性肝病的鉴别; 但临床应用亟待解决的问题仍较多, 如miRNA、lncRNA和ctDNA命名混乱, 虽创伤小、可重复, 非人内参兼容/可比性差, 需统一检测样本; ctDNA及GPC-3特异性好, 但敏感性需提高, 仍须大样本、多中心验证. 随着基因沉默、置换、增补、矫正、分子剪接、靶向干预和单抗封闭相关信号分子或作为放射性核素、药物和毒素等载体及免疫治疗等应用[65,66], 特异分子标志物除诊断外, 如以此为靶点与手术、介入、化疗或放疗等结合, 在改善患者疗效, 延长患者存活时间方面具有应用前景[67,68].

7 参考文献

1 Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatoma Res* 2016; 2: 163-186 [PMID: 28042609 DOI: 10.20517/2394-5079.2016.05]
2 Chacko S, Samanta S. "Hepatocellular carcinoma: A life-threatening disease". *Biomed Pharmacother* 2016; 84: 1679-1688 [PMID: 27823920 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.10.078]
3 Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017; 140: 1042-1049 [PMID: 27861842 DOI: 10.1002/ijc.30521]
4 Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; 37 Suppl 1: 81-84 [PMID: 28052624 DOI: 10.1111/liv.13299]
5 Nuño Solinís R, Arratibel Ugarte P, Rojo A, Sanchez Gonzalez Y. Value of Treating All Stages of Chronic Hepatitis C: A Comprehensive Review of Clinical and Economic Evidence. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 491-508 [PMID: 27783223 DOI: 10.1007/s40121-016-0134-x]
6 Choi SH, Park JY. Regulation of the hypoxic tumor environment in hepatocellular carcinoma using RNA interference. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 3 [PMID: 28053598 DOI: 10.1186/s12935-016-0374-6]
7 Kirstein MM, Vogel A. The pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2014; 32: 545-553 [PMID: 25034287 DOI: 10.1055/s-0034-1384878]
8 Lee H, Yoon JH, Kim H, Yi NJ, Hong SK, Yoon KC, Kim HS, Ahn SW, Choi JY, Choi Y, Lee HW, Yi JY, Lee KB, Lee KW, Suh KS. False Positive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Liver Resection Patients. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 315-320 [PMID: 28049244 DOI: 10.3346/jkms.2017.32.2.315]
9 Duchartre Y, Kim YM, Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 141-149 [PMID: 26775730 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.12.005]
10 Gao C, Xiao G, Hu J. Regulation of Wnt/β-catenin signaling by posttranslational modifications. *Cell Biosci* 2014; 4: 13 [PMID: 24594309 DOI: 10.1186/2045-3701-4-13]
11 Huang S, Xie Y, Yang P, Chen P, Zhang L. HCV core protein-induced down-regulation of microRNA-152 promoted aberrant proliferation by regulating Wnt1 in HepG2 cells. *PLoS One* 2014; 9: e81730 [PMID: 24416131 DOI: 10.1371/journal.pone.0081730]
12 Yao M, Wang L, Fang M, Zheng W, Dong Z, Yao D. Advances in the study of oncofetal antigen glypican-3 expression in HBV-related hepatocellular carcinoma. *Biosci Trends* 2016; 10: 337-343 [PMID: 27795482 DOI: 10.5582/bst.2016.01176]
13 Pan L, Yao M, Zheng W, Gu J, Yang X, Qiu L, Cai Y, Wu W, Yao D. Abnormality of Wnt3a expression as novel specific biomarker for diagnosis and differentiation of hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2016; 37: 5561-5568 [PMID: 26577850 DOI: 10.1007/s13277-015-4413-z]
14 Pan LH, Yao M, Cai Y, Gu JJ, Yang XL, Wang L, Yao DF. Oncogenic Wnt3a expression as an estimable prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3829-3836 [PMID: 27076768 DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3829]
15 Wu Y, Liu H, Ding H. GPC-3 in hepatocellular carcinoma: current perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 63-67 [PMID: 27878117 DOI: 10.2147/JHC.S116513]
16 Dong Z, Yao M, Wang L, Yang J, Yao D. Down-regulating glypican-3 expression: molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Mini Rev Med Chem* 2014; 14: 1183-1193 [PMID: 25553423 DOI: 10.2174/1389557515666150101105135]
17 Yao M, Yao DF, Bian YZ, Zhang CG, Qiu LW, Wu W, Sai WL, Yang JL, Zhang HJ. Oncofetal antigen glypican-3 as a promising early diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 289-294 [PMID: 21669573 DOI: 10.1016/S1499-3872(11)60048-9]
18 Yao M, Pan LH, Yao DF. Glypican-3 as a specific biomarker for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 122-123 [PMID: 25865682 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60350-2]
19 Yao M, Wang L, Dong Z, Qian Q, Shi Y, Yu D, Wang S, Zheng W, Yao D. Glypican-3 as an emerging molecular target for hepatocellular carcinoma gene therapy. *Tumour Biol* 2014; 35: 5857-5868 [PMID: 24633918 DOI: 10.1007/s13277-014-1776-5]
20 Yao M, Yao DF, Bian YZ, Wu W, Yan XD, Yu DD, Qiu LW, Yang JL, Zhang HJ, Sai WL, Chen J. Values of circulating GPC-3 mRNA and alpha-fetoprotein in detecting patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 171-179 [PMID: 23558072 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60028-4]
21 Brückner L. Diabetic osteoarthropathy--not a primary indication for amputation. *Zentralbl Chir* 1989; 114: 241-252 [PMID: 2728646 DOI: 10.18632/oncotarget.9892]
22 Xu J, Li J, Zheng TH, Bai L, Liu ZJ. MicroRNAs in the Occurrence and Development of Primary

Hepatocellular Carcinoma. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 971-975 [PMID: 28028963 DOI: 10.17219/acem/36460]
23 Shen S, Lin Y, Yuan X, Shen L, Chen J, Chen L, Qin L, Shen B. Biomarker MicroRNAs for Diagnosis, Prognosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Functional Survey and Comparison. *Sci Rep* 2016; 6: 38311 [PMID: 27917899 DOI: 10.1038/srep38311]
24 Reichl P, Mikulits W. Accuracy of novel diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: An update for clinicians (Review). *Oncol Rep* 2016; 36: 613-625 [PMID: 27278244 DOI: 10.3892/or.2016.4842]
25 Fiorino S, Bacchi-Reggiani ML, Visani M, Acquaviva G, Fornelli A, Masetti M, Tura A, Grizzi F, Zanello M, Mastrangelo L, Lombardi R, Di Tommaso L, Bondi A, Sabbatani S, Domanico A, Fabbri C, Leandri P, Pession A, Jovine E, de Biase D. MicroRNAs as possible biomarkers for diagnosis and prognosis of hepatitis B- and C-related-hepatocellular-carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3907-3936 [PMID: 27099435 DOI: 10.3748/wjg.v22.i15.3907]
26 Wang L, Yue Y, Wang X, Jin H. Function and clinical potential of microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 10: 3345-3353 [PMID: 26788134 DOI: 10.3892/ol.2015.3759]
27 Mirzaei HR, Sahebkar A, Mohammadi M, Yari R, Salehi H, Jafari MH, Namdar A, Khabazian E, Jaafari MR, Mirzaei H. Circulating microRNAs in Hepatocellular Carcinoma: Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 5257-5269 [PMID: 26935703 DOI: 10.2174/1381612822666160303110838]
28 Lee CH, Kim JH, Lee SW. The Role of MicroRNA in Pathogenesis and as Markers of HCV Chronic Infection. *Curr Drug Targets* 2016 Apr 1. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27033188 DOI: 10.2174/1389450117666160401125213]
29 He S, Hu XW, Wang D, Han LF, Zhang DC, Wei C. Accuracy of microRNAs for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 405-417 [PMID: 27016891 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.02.001]
30 Afonso MB, Rodrigues PM, Simão AL, Castro RE. Circulating microRNAs as Potential Biomarkers in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Med* 2016; 5: pii E30 [PMID: 26950158 DOI: 10.3390/jcm5030030]
31 Shen J, Siegel AB, Remotti H, Wang Q, Santella RM. Identifying microRNA panels specifically associated with hepatocellular carcinoma and its different etiologies. *Hepatoma Res* 2016; 2: 151-162 [DOI: 10.20517/2394-5079.2015.66]
32 Huang JT, Liu SM, Ma H, Yang Y, Zhang X, Sun H, Zhang X, Xu J, Wang J. Systematic Review and Meta-Analysis: Circulating miRNAs for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *J Cell Physiol* 2016; 231: 328-335 [PMID: 26291451 DOI: 10.1002/jcp.25135]
33 Lin XJ, Chong Y, Guo ZW, Xie C, Yang XJ, Zhang Q, Li SP, Xiong Y, Yuan Y, Min J, Jia WH, Jie Y, Chen MS, Chen MX, Fang JH, Zeng C, Zhang Y, Guo RP, Wu Y, Lin G, Zheng L, Zhuang SM. A serum microRNA classifier for early detection of hepatocellular carcinoma: a multicentre, retrospective, longitudinal biomarker identification study with a nested case-control study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 804-815 [PMID: 26088272 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00048-0]
34 Liu YR, Tang RX, Huang WT, Ren FH, He RQ, Yang LH, Luo DZ, Dang YW, Chen G. Long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma: Novel insights into their mechanism. *World J Hepatol* 2015; 7: 2781-2791 [PMID: 26668690 DOI: 10.4254/wjh.v7.i28.2781]
35 Li C, Chen J, Zhang K, Feng B, Wang R, Chen L. Progress and Prospects of Long Noncoding RNAs (lncRNAs) in Hepatocellular Carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36: 423-434 [PMID: 25968300 DOI: 10.1159/000430109]
36 Yang X, Xie X, Xiao YF, Xie R, Hu CJ, Tang B, Li BS, Yang SM. The emergence of long non-coding RNAs in the tumorigenesis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2015; 360: 119-124 [PMID: 25721084 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.035]
37 Huang JL, Zheng L, Hu YW, Wang Q. Characteristics of long non-coding RNA and its relation to hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2014; 35: 507-514 [PMID: 24296588 DOI: 10.1093/carcin/bgt405]
38 Zhang Q, Matsuura K, Kleiner DE, Zamboni F, Alter HJ, Farci P. Analysis of long noncoding RNA expression in hepatocellular carcinoma of different viral etiology. *J Transl Med* 2016; 14: 328 [PMID: 27894309 DOI: 10.1186/s12967-016-1085-4]
39 Gong X, Wei W, Chen L, Xia Z, Yu C. Comprehensive analysis of long non-coding RNA expression profiles in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 42422-42430 [PMID: 27285756 DOI: 10.18632/oncotarget.9880]
40 Zhu J, Liu S, Ye F, Shen Y, Tie Y, Zhu J, Jin Y, Zheng X, Wu Y, Fu H. The long noncoding RNA expression profile of hepatocellular carcinoma identified by microarray analysis. *PLoS One* 2014; 9: e101707 [PMID: 25025236 DOI: 10.1371/journal.pone.0101707]
41 Lu J, Xie F, Geng L, Shen W, Sui C, Yang J. Investigation of serum lncRNA-uc003wbd and lncRNA-AF085935 expression profile in patients with hepatocellular carcinoma and HBV. *Tumour Biol* 2015; 36: 3231-3236 [PMID: 25501706 DOI: 10.1007/s13277-014-2951-4]
42 Wang Y, He L, Du Y, Zhu P, Huang G, Luo J, Yan X, Ye B, Li C, Xia P, Zhang G, Tian Y, Chen R, Fan Z. The long noncoding RNA lncTCF7 promotes self-renewal of human liver cancer stem cells through activation of Wnt signaling. *Cell Stem Cell* 2015; 16: 413-425 [PMID: 25842979 DOI: 10.1016/j.stem.2015.03.003]
43 Zheng H, Yang S, Yang Y, Yuan SX, Wu FQ, Wang LL, Yan HL, Sun SH, Zhou WP. Epigenetically silenced long noncoding-SRHC promotes proliferation of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1195-1203 [PMID: 25512078 DOI: 10.1007/s00432-014-1871-4]
44 He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocelluar carcinoma. *Cancer Lett*

2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
45 Qu Z, Yuan CH, Yin CQ, Guan Q, Chen H, Wang FB. Meta-analysis of the prognostic value of abnormally expressed lncRNAs in hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 5143-5152 [PMID: 27574455 DOI: 10.2147/OTT]
46 Zhou J, Huang A, Yang XR. Liquid Biopsy and its Potential for Management of Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2016; 47: 157-167 [PMID: 26969471 DOI: 10.1007/s12029-016-9801-0]
47 Tang JC, Feng YL, Guo T, Xie AY, Cai XJ. Circulating tumor DNA in hepatocellular carcinoma: trends and challenges. *Cell Biosci* 2016; 6: 32 [PMID: 27182434 DOI: 10.1186/s13578-016-0100-z]
48 Su YH, Lin SY, Song W, Jain S. DNA markers in molecular diagnostics for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14: 803-817 [PMID: 25098554 DOI: 10.1586/14737159.2014.946908]
49 Choi GH, Kim GI, Yoo JE, Na DC, Han DH, Roh YH, Park YN, Choi JS. Increased Expression of Circulating Cancer Stem Cell Markers During the Perioperative Period Predicts Early Recurrence After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: S1444-S1452 [PMID: 25791790 DOI: 10.1245/s10434-015-4480-9]
50 Fang ZT, Zhang W, Wang GZ, Zhou B, Yang GW, Qu XD, Liu R, Qian S, Zhu L, Liu LX, Wang JH. Circulating tumor cells in the central and peripheral venous compartment - assessing hematogenous dissemination after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1311-1318 [PMID: 25071374 DOI: 10.2147/ott.s62605]
51 Guo W, Yang XR, Sun YF, Shen MN, Ma XL, Wu J, Zhang CY, Zhou Y, Xu Y, Hu B, Zhang X, Zhou J, Fan J. Clinical significance of EpCAM mRNA-positive circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma by an optimized negative enrichment and qRT-PCR-based platform. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4794-4805 [PMID: 25009297 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0251]
52 Li J, Chen L, Zhang X, Zhang Y, Liu H, Sun B, Zhao L, Ge N, Qian H, Yang Y, Wu M, Yin Z. Detection of circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma using antibodies against asialoglycoprotein receptor, carbamoyl phosphate synthetase 1 and pan-cytokeratin. *PLoS One* 2014; 9: e96185 [PMID: 24763545 DOI: 10.1371/journal.pone.0096185]
53 Morris KL, Tugwood JD, Khoja L, Lancashire M, Sloane R, Burt D, Shenjere P, Zhou C, Hodgson C, Ohtomo T, Katoh A, Ishiguro T, Valle JW, Dive C. Circulating biomarkers in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 323-332 [PMID: 24923562 DOI: 10.1007/s00280-014-2508-7]
54 Mu H, Lin KX, Zhao H, Xing S, Li C, Liu F, Lu HZ, Zhang Z, Sun YL, Yan XY, Cai JQ, Zhao XH. Identification of biomarkers for hepatocellular carcinoma by semiquantitative immunocytochemistry. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5826-5838 [PMID: 24914343 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5826]
55 Kelley RK, Magbanua MJ, Butler TM, Collisson EA, Hwang J, Sidiropoulos N, Evason K, McWhirter RM, Hameed B, Wayne EM, Yao FY, Venook AP, Park JW. Circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: a pilot study of detection, enumeration, and next-generation sequencing in cases and controls. *BMC Cancer* 2015; 15: 206 [PMID: 25884197 DOI: 10.1186/s12885-015-1195-z]
56 Wang S, Zhang C, Wang G, Cheng B, Wang Y, Chen F, Chen Y, Feng M, Xiong B. Aptamer-Mediated Transparent-Biocompatible Nanostructured Surfaces for Hepotocellular Circulating Tumor Cells Enrichment. *Theranostics* 2016; 6: 1877-1886 [PMID: 27570557 DOI: 10.7150/thno.15284]
57 Zhang Y, Zhang X, Zhang J, Sun B, Zheng L, Li J, Liu S, Sui G, Yin Z. Microfluidic chip for isolation of viable circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma for their culture and drug sensitivity assay. *Cancer Biol Ther* 2016; 17: 1177-1187 [PMID: 27662377 DOI: 10.1080/15384047.2016.1235665]
58 Zhang Y, Li J, Cao L, Xu W, Yin Z. Circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: detection techniques, clinical implications, and future perspectives. *Semin Oncol* 2012; 39: 449-460 [PMID: 22846862 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.05.012]
59 Zhou J, Shi YH, Fan J. Circulating cell-free nucleic acids: promising biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012; 39: 440-448 [PMID: 22846861 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.05.013]
60 Wu LJ, Pan YD, Pei XY, Chen H, Nguyen S, Kashyap A, Liu J, Wu J. Capturing circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2012; 326: 17-22 [PMID: 22842097 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.07.024]
61 Kamimura K, Kobayashi Y, Takahashi Y, Abe H, Kumaki D, Yokoo T, Kamimura H, Sakai N, Sakamaki A, Abe S, Takamura M, Kawai H, Yamagiwa S, Terai S. Tumor markers for early diagnosis for brain metastasis of hepatocellular carcinoma: A case series and literature review for effective loco-regional treatment. *Cancer Biol Ther* 2017; 18: 79-84 [PMID: 28045618 DOI: 10.1080/15384047.2016.1276134]
62 Sia D, Villanueva A, Friedman SL, Llovet JM. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. *Gastroenterology* 2017; 152: 745-761 [PMID: 28043904 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.048]
63 Yuan BH, Li RH, Yuan WP, Yang T, Tong TJ, Peng NF, Li LQ, Zhong JH. Harms and benefits of adoptive immunotherapy for postoperative hepatocellular carcinoma: an updated review. *Oncotarget* 2017 Jan 4. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28061472 DOI: 10.18632/oncotarget.14507]
64 Raoul JL, Adhoute X, Gilabert M, Edeline J. How to assess the efficacy or failure of targeted therapy: Deciding when to stop sorafenib in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2016; 8: 1541-1546 [PMID: 28050234 DOI: 10.4254/wjh.v8.i35.1541]
65 Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 Jan 5. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28053342 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.193]

66 Li G, Staveley-O'Carroll KF, Kimchi ET. Potential of Radiofrequency Ablation in Combination with Immunotherapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Trials* 2016; 6: pii257 [PMID: 28042519 DOI: 10.4172/2167-0870.1000257]
67 Farrell C, Halpen A, Cross TJ, Richardson PD, Johnson P, Joekes EC. Ultrasound surveillance for hepatocellular carcinoma: service evaluation of a radiology-led recall system in a tertiary-referral centre for liver diseases in the UK. *Clin Radiol* 2017; 72: 338.e11-338.e17 [PMID: 28041651 DOI: 10.1016/j.crad.2016.10.019]
68 Giovannini C, Bolondi L, Gramantieri L. Targeting Notch3 in Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci* 2016; 18: pii E56 [PMID: 28036048 DOI: 10.3390/ijms18010056]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 874-880

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.874

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

基础研究 BASIC RESEARCH

微米大黄炭白芨胶对胃黏膜损伤的保护作用及机制

刘 嵩, 时昭红, 马 威, 郭 洁, 刘 敏, 杨家耀

背景资料

目前对于如何保护损伤后胃黏膜的研究已经从器官水平深入到细胞与分子水平. 对胃黏膜损伤的治疗, 传统的治疗方法与内镜下局部给药治疗都有一定的局限性. 在中医研究下发现, 联用微米大黄炭与白芨治疗胃黏膜损伤具有更好的效果.

刘嵩, 时昭红, 郭洁, 杨家耀, 武汉市中西医结合医院消化内科 湖北省武汉市 430022

马威, 武汉市中西医结合医院实验中心 湖北省武汉市 430022

刘敏, 湖北中医药大学中西医结合消化科 湖北省武汉市 430065

刘嵩, 硕士, 主要从事胃肠消化方面的研究.

基金项目: 国家中医药管理局《杜建民全国名老中医药专家传承工作室》基金资助项目; 武汉市卫生计生委基金资助项目, No. WZ15Z04.

作者贡献分布: 刘嵩负责数据整理与文章撰稿并参与实验; 时昭红、马威、郭洁及刘敏负责实验实施; 马威提供实验试剂; 杨家耀负责试验验收; 时昭红负责文章修改与审核.

通讯作者: 杨家耀, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市中西医结合医院消化内科.
yangjiayao@medmail.com.cn
电话: 027-85332307

收稿日期: 2016-11-19
修回日期: 2016-12-17
接受日期: 2016-12-26
在线出版日期: 2017-04-08

Micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin protects against gastric mucosal injury in rats

Song Liu, Zhao-Hong Shi, Wei Ma, Jie Guo, Min Liu, Jia-Yao Yang

Song Liu, Zhao-Hong Shi, Jie Guo, Jia-Yao Yang, Department of Gastroenterology, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Wei Ma, Experimental Center, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Min Liu, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei Province, China

Supported by: "Du Jianmin National Famous Old Chinese Medicine Expert Inheritance Studio" Fund, State Administration of Traditional Chinese Medicine; Foundation of Health and Family Planning Commission of Wuhan, No. WZ15Z04.

Correspondence to: Jia-Yao Yang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Wuhan, 215 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. yangjiayao@medmail.com.cn

Received: 2016-11-19
Revised: 2016-12-11
Accepted: 2016-12-26
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To investigate whether micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin can protect against gastric mucosal injury by regulating the expression of focal adhesion kinase (FAK), vinculin, and kindlin-2.

METHODS

Eighty SD rats were randomly divided into four groups: control group, model group, micron rhubarb charcoal group, micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin group. After treatment for 14 days, the area of mucosal lesions was detected. Radioimmunoassay was used to detect the contents of prostaglandin E_2 (PGE_2) and gastrin (GAS) in serum, and interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in the gastric mucosa. RT-PCR and Western blot were used to detect the mRNA and protein expression of FAK, vinculin and

同行评议者

刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

kindlin-2.

RESULTS

Compared with the control group, the injury area in the gastric mucosa was significantly increased ($P < 0.01$), the content of GAS in serum and the levels of TNF-α and IL-8 in the gastric mucosa ($P < 0.01$) were significantly increased, the content of PGE_2 in serum and the mRNA and protein expression of FAK, vinculin, and kindlin-2 were significantly decreased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the area of gastric mucosal lesions was significantly decreased ($P < 0.01$), the content of GAS in serum and the levels of TNF-α and IL-8 in the gastric mucosa were significantly decreased ($P < 0.01$), the content of PGE_2 in serum and the mRNA and protein expression of FAK, vinculin, and kindlin-2 were significantly increased in the two treatment groups ($P < 0.01$). The changes in the above indexes were more significant in the micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin group than in the micron rhubarb charcoal group.

CONCLUSION

Micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin can significantly improve gastric mucosal injury in rats, and the protective effect may be related to un-regulating the expression of FAK, vinculin, and kindlin-2.

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

Key Words: Micron rhubarb charcoal and Bletilla striata gelatin; Gastric mucosal injury; Adhesion connection; Gastric mucosal barrier

Liu S, Shi ZH, Ma W, Guo J, Liu M, Yang JY. Micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin protects against gastric mucosal injury in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 874-880 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/874.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.874

摘要

目的

研究微米大黄炭白芨胶调控局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、Vinculin、kindlin-2对胃黏膜损伤的保护作用.

方法

选用80只SD大鼠, 随机分为4组处理: 对照组、模型组、微米大黄炭组、微米大黄炭白芨胶组. 造模后第14天, 检测各组大鼠黏膜损伤面积; 放射免疫法检测各组大鼠血清中前列腺素E_2(prostaglandin E_2, PGE_2)、胃泌素(gastrin, GAS)含量及胃黏膜组织白介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)含量; 提取胃组织总RNA和总蛋白, RT-PCR及Western blot检测FAK、Vinculin、kindlin-2的mRNA及蛋白表达.

结果

与对照组相比, 模型组大鼠的胃黏膜损伤面积显著增大($P<0.01$), 血清中PGE_2含量显著降低($P<0.01$), GAS含量显著升高($P<0.01$), 胃黏膜组织中TNF-α、IL-8的含量显著升高($P<0.01$), FAK、Vinculin、kindlin-2的mRNA及蛋白表达均显著下降($P<0.01$); 与模型组相比, 微米大黄炭组与微米大黄炭白芨胶组大鼠胃黏膜损伤面积显著减少($P<0.01$), 血清中PGE_2含量显著升高($P<0.01$), GAS含量显著降低($P<0.01$), 胃黏膜组织中TNF-α、IL-8的含量显著降低($P<0.01$), FAK、Vinculin、kindlin-2的mRNA及蛋白表达均显著升高($P<0.01$), 微米大黄炭白芨胶组各检测指标变化均优于微米大黄炭组.

结论

微米大黄炭白芨胶能显著改善模型大鼠胃黏膜损伤状况, 对损伤胃黏膜的保护作用可能与FAK、Vinculin、kindlin-2的表达增强有关.

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

关键词: 微米大黄炭白芨胶; 胃黏膜损伤; 黏附连接; 胃黏膜屏障

核心提要: 本文从动物、细胞、分子水平对中药有效成分的疗效进行了探讨, 成功构建急性胃黏膜损伤大鼠模型, 发现联用微米大黄炭与白芨治疗胃黏膜损伤具有更好的效果.

刘嵩, 时昭红, 马威, 郭洁, 刘敏, 杨家耀. 微米大黄炭白芨胶对胃黏膜损伤的保护作用及机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 874-880 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/874.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.874

0 引言

胃黏膜的完整性是保护胃组织抵抗胃酸、各

创新盘点

本文成功构建急性胃黏膜损伤大鼠模型, 发现微米大黄炭白芨胶能显著减轻大鼠胃黏膜损伤面积, 显著降低胃泌素及炎症因子白介素-8、肿瘤坏死因子-α分泌, 增强前列腺素E_2分泌, 并能增强黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、Vinculin、kindlin-2的表达, 可以通过重建胃黏膜屏障减轻胃黏膜损伤.

名词解释
黏着斑激酶(FAK): 是整合蛋白介导的信号转导中的重要成员, 有酪氨酸蛋白激酶活性, 并可自身磷酸化; 具有类似FAK作用的FAK家族新成员不断发现. 新近发现FAK可抑制细胞凋亡, FAK本身是胱冬肽酶的底物. 作为信号分子的FAK, 还与细胞内其他信号转导通路存在串话, 直接参与了细胞多种功能的调节.

种蛋白酶、胆汁酸、乙醇等的前提. 当胃黏膜受到损伤时, 胃黏膜上皮的细胞会快速的修复缺损, 保持胃黏膜细胞层的完整性; 胃黏膜的保护和修复与胃黏膜细胞的增殖、凋亡和迁移直接相关[1]. 目前对于如何保护损伤后的胃黏膜的研究已经从器官水平深入到细胞与分子水平.

胃黏膜损伤如果并发出血, 治疗时首先需要止血, 传统的治疗方法是通过静脉注射药物[2], 但是该法见效慢, 而且治疗效果不肯定. 目前内镜下局部给药是治疗胃溃疡出血的新兴治疗方法[3,4], 但是该法对设备的要求较高, 治疗具有一定的局限性, 治疗药物在出血部位不能有效的黏连在一起, 止血效果不是很好. 中医研究发现, 大黄与白芨均具有一定的止血效果[5,6], 大黄炒炭后对于化瘀止血效果更佳, 白芨煎煮后呈胶状, 除了具有止血功效外, 还具有黏附性[7], 因此联用微米大黄炭与白芨治疗胃黏膜损伤具有更好的效果. 研究[8,9]发现, 胃黏膜上皮细胞及细胞间的紧密连接复合体对于胃黏膜上皮屏障的形成具有重要的意义. 连接复合体形成过程中, 除了紧密连接外, 黏附连接对复合体的形成可能也具有一定的作用. 关于微米大黄炭白芨胶对胃黏膜损伤的保护与黏附连接之间的关系还不清楚. Vinculin是一种骨架蛋白, 主要分布于细胞与细胞及细胞与细胞外基质连接处[10]. 研究[11,12]发现Vinculin蛋白参与调控黏着斑的许多生物学功能, 如细胞黏附、伸展、迁移等. 黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的N端与多种受体络氨酸激酶结合, C端与黏着斑构成中多种蛋白结合, 从而调节细胞与外基质间的黏附连接[13,14]. kindlin是一种新发现的黏着斑蛋白, 主要通过与整合素胞内段结合调控细胞与细胞外基质黏附及细胞与细胞间连接[15], kindlin-2的主要功能是形成和维持细胞与细胞间的连接.

本研究构建了乙醇引起的急性胃黏膜损伤模型, 探讨了微米大黄炭白芨胶对模型大鼠胃黏膜损伤的保护作用, 并探究微米大黄炭白芨胶作用与黏附连接之间的关系, 以期为临床治疗胃黏膜损伤提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠由华中科技大学附属同济医院动物中心提供, 实验动物生产许可证号: SCXK(湘)2011-0003, 实验动物合格证号: No. 43004700007902. 微米大黄炭、微米大黄炭白芨胶由武汉市中西医结合医院制剂室制备; FAK单抗、Vinculin单抗、kindlin-2单抗、β-actin单抗及过氧化物酶标记的二抗购自英国Abcam; PrimerScript反转录试剂盒购自大连宝生物工程有限公司; 前列腺素E_2(prostaglandin E_2, PGE_2)放射免疫分析试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; 胃泌素(gastrin, GAS)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)含量放射免疫分析试剂盒购自上海生研生物科技有限公司; 游标卡尺购自上海赛拓五金工具有限公司; 酶标仪购自美国Thermo.

1.2 方法

1.2.1 大鼠分组及处理: 选SPF级、体质量约为200 g的SD大鼠80只, 根据完全随机法选60只用于制备胃黏膜损伤模型. 大鼠分为4组处理: 对照组, 正常饮食, 生理盐水灌胃(4 mL/只), 灌胃1次/d; 模型组, 正常饮食, 生理盐水灌胃(4 mL/只), 灌胃1次/d; 微米大黄炭组, 正常饮食, 给予微米大黄炭(8 g/kg•d), 灌胃1次/d; 微米大黄炭白芨胶组, 正常饮食, 给予微米大黄炭白芨胶(12 g/kg•d), 灌胃1次/d. 饲养条件相同.

1.2.2 大鼠模型制备: 各组大鼠均于第13天灌胃后, 禁食不禁水. 第14天给药后1 h, 正常对照组给予1 mL/只生理盐水灌胃; 其余组大鼠均给予5 mL/kg无水乙醇灌胃. 通过观察胃黏膜组织形态判定造模成功与否.

1.2.3 大鼠黏膜损伤检测: 每组随机挑选6只大鼠处死后, 将大鼠仰卧固定于鼠板上, 对腹部进行常规消毒, 沿剑突向下至腹部剪开, 完整切下大鼠的胃组织, 向胃内注射1 mL 40 g/L甲醛, 并置于40 g/L甲醛中浸泡10-15 min以固定组织. 取出胃组织, 沿胃大弯剪开, 使用生理盐水冲洗后, 观察黏膜损伤情况, 并使用游标卡尺测量黏膜损伤的最大长径L及最大宽径W, 按照面积 = 1/(4×L×W×π)计算黏膜损伤面积.

1.2.4 放射免疫法检测血清PGE_2、GAS含量: 每组随机选择6只大鼠麻醉后取心脏采集血液, 离心后上清转移至新的离心管中, 按照放射免疫试剂盒说明进行操作, 检测血清中PEG_2、GAS的含量.

1.2.5 放射免疫法检测胃黏膜组织IL-8、TNF-α含量: 每组随机选择6只大鼠处死后取

胃组织, 分别刮取各组胃黏膜至离心管中, 称质量后向离心管中加入冰冷的生理盐水制备10%的匀浆液, 按照相应的放射免疫试剂盒说明进行操作, 检测胃黏膜中IL-8、TNF-α含量.

1.2.6 RT-PCR检测FAK、Vinculin、kindlin-2 mRNA表达: 每组随机挑选6只大鼠, 剪取胃窦部组织, 液氮研磨后加入1 mL TRIzol, 冰上静置30 min, 加入200 μL氯仿震荡15 s充分混匀, 冰上静置3 min, 离心取上清液至新离心管中, 加入等体积异丙醇, 震荡30 s后置于-20 ℃放置30 min, 离心取沉淀, 加入1 mL无水乙醇漂洗2次, 待沉淀晾干后加入20 μL无酶水溶解, 琼脂糖凝胶电泳检测所提取RNA的纯度, 微量核酸仪检测RNA浓度. 利用Primer Script反转录试剂盒将RNA反转录成cDNA, 设计引物按照荧光定量试剂盒说明配置反应体系, 样品置于定量PCR仪检测, 并分析mRNA的相对表达水平.

1.2.7 Western blot检测FAK、Vinculin、kindlin-2蛋白表达: 每组随机选6只大鼠, 剪取胃窦部组织, 液氮研磨后, 加入裂解液、蛋白酶抑制剂及PMSF于冰上放置1 h, 离心取上清液, BCA法检测上清中蛋白浓度, 分别取50 μg制备蛋白样品. 配置蛋白胶, 蛋白胶凝固后上样, 电压调至80 V进行电泳30 min, 随后将电压调至120 V继续电泳, 直至溴酚蓝跑出蛋白胶. 转膜后使用5%脱脂奶粉室温孵育3 h, 分别加入FAK单抗、Vinculin单抗、kindlin-2单抗、β-actin单抗作为一抗(1∶500), 4 ℃孵育过夜, TBST清洗后加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1∶1000)室温孵育1 h, TBST清洗, 加入ECL发光剂进行显影5 min后利用自动凝胶成像系统采集图像, 对蛋白表达进行灰度分析时, 以相对灰度值即目的蛋白灰度值除以β-actin的灰度值作为结果进行统计.

统计学处理 本研究数据均使用SPSS21.0软件进行处理, 使用GraphPad Prism 5统计软件绘图. 组间差异采用单因素方差法进行分析, 所有的数据均以mean±SD来表示, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠胃黏膜损伤检测 每组随机选取6只大鼠, 处死后取出胃组织, 检测胃黏膜损伤面积, 并进行统计, 结果如图1所示, 对照组大鼠经灌胃处理后, 胃黏膜有轻度损伤; 与对照组相比, 模型组大鼠胃黏膜损伤面积显著增多($P<0.01$), 说明成功建立了胃黏膜损伤模型; 与模型组相比, 微米大黄炭组与微米大黄炭白芨胶组大鼠胃黏膜损伤面积显著减少($P<0.01$), 微米大黄炭白芨胶组胃黏膜损伤面积更少.

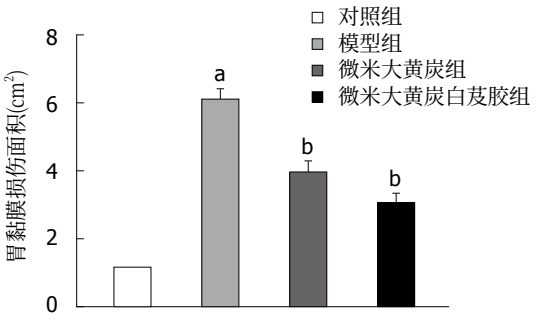


图 1 各组大鼠胃黏膜损伤面积统计. $^aP<0.05$ *vs* 对照组, $^bP<0.01$ *vs* 模型组.

2.2 放射免疫法检测血清PGE_2、GAS含量 每组各选取6只大鼠, 心脏取血后分离上清, 利用放射免疫法检测血清中PGE_2及GAS的含量, 统计结果如图2所示, 与对照组相比, 模型组大鼠血清中PGE_2含量显著降低, GAS含量显著升高, 均具有显著性差异($P<0.01$); 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组大鼠血清中PGE_2含量较模型组显著升高, GAS含量较模型组显著降低, 均具有显著性差异($P<0.01$), 微米大黄炭白芨胶组血清中PGE_2及GAS含量变化更为显著.

2.3 放射免疫法检测胃黏膜IL-8、TNF-α含量 每组各选取6只大鼠, 处死后取胃组织, 取胃黏膜称重后制备匀浆, 放射免疫法检测胃黏膜组织中炎症因子IL-8、TNF-α的含量, 统计结果如图3所示, 与对照组相比, 模型组中TNF-α、IL-8的含量显著升高($P<0.01$); 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组大鼠胃黏膜组织中TNF-α、IL-8的含量较模型组显著降低, 差异显著($P<0.01$), 微米大黄炭白芨胶组TNF-α、IL-8的含量下降的更显著.

2.4 RT-PCR检测FAK、Vinculin、kindlin-2 mRNA表达 每组随机选取6只大鼠, 提取胃窦部组织总RNA, RT-PCR检测黏附相关基因FAK、Vinculin、kindlin-2的表达, 对照组mRNA表达设为1, 统计结果如图4所示, 与对照组相比, 模型组三者mRNA表达均显著降低($P<0.01$); 与模型组相比, 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组三者mRNA表达显著升高($P<0.01$), 微米大黄炭白芨胶组三者的表达高

同行评价
本文立意新颖, 较好地从动物、细胞、分子水平对中药有效成分的疗效进行了探讨, 整体实验设计严谨, 学术价值较好, 可读性强.

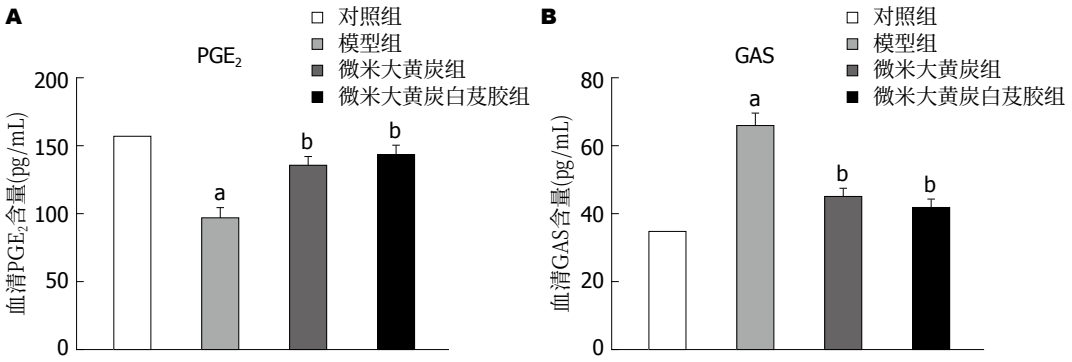


图 2　各组大鼠血清PGE_2及GAS含量检测. A: 大鼠血清PGE_2含量统计; B: 大鼠血清GAS含量统计. [a]$P<0.05$ *vs* 对照组, [b]$P<0.01$ *vs* 模型组. PGE_2: 前列腺素E_2; GAS: 胃泌素.

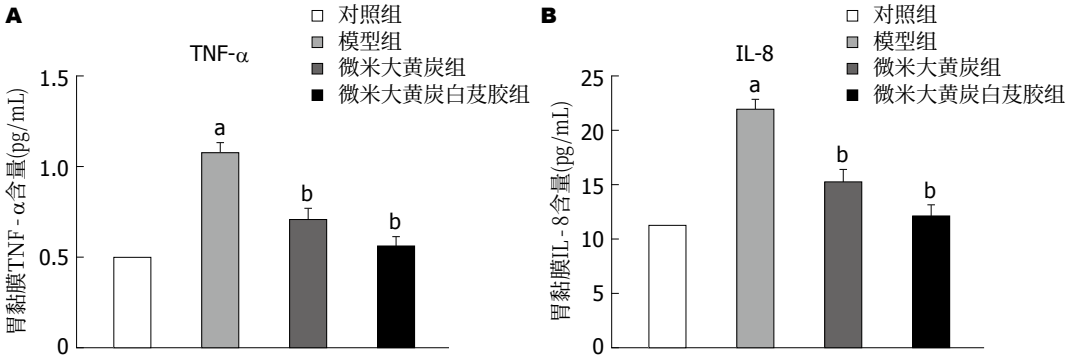


图 3　各组大鼠胃黏膜组织TNF-α及IL-8含量检测. A: 大鼠胃黏膜组织TNF-α含量统计; B: 大鼠胃黏膜组织IL-8含量统计. [a]$P<0.05$ *vs* 对照组; [b]$P<0.01$ *vs* 模型组. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-8: 白介素-8.

于微米大黄炭组($P<0.05$).

2.5 Western blot检测FAK、Vinculin、kindlin-2蛋白表达　每组随机选取6只大鼠, 提取胃窦部组织总蛋白, Western blot检测黏附相关蛋白FAK、Vinculin、kindlin-2的表达, 并进行统计, 结果如图4所示, 与对照组相比, 模型组3种蛋白表达均显著降低($P<0.01$); 与模型组相比, 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组3种蛋白表达显著升高($P<0.01$), 微米大黄炭白芨胶组三者的表达高于微米大黄炭组($P<0.05$).

3 讨论

正常状态下胃黏膜的自我保护与外界损伤处于平衡状态, 当乙醇等有害物质对胃黏膜的损害作用超出这一平衡时, 即会诱发胃黏膜损伤的发生. 本研究向大鼠灌服无水乙醇, 检测胃黏膜损伤面积发现, 模型组大鼠胃黏膜损伤面积显著高于对照组, 说明成功构建了胃黏膜损伤大鼠模型.

目前急性胃黏膜损伤涉及到的分子比较多, 主要包括表皮生长因子、血管内皮生长因子、TGF-α、NO、GAS和PGE_2等[16]. 其中表皮生长因子可以抑制胃酸的分泌; 血管内皮生长因子具有维持黏膜完整的作用; TGF-α可增加胃黏膜血流; NO通过维持胃黏膜血流而发挥黏膜保护作用; 前列腺素能提高胃黏膜的抗损伤能力, 还有抑制胃酸分泌和清除氧自由基的功能[17]. GAS具有促进胃酸分泌的作用[18,19], 胃酸过多分泌会进一步刺激损伤部位, 加剧胃黏膜损伤. PGE_2是一种细胞保护因子, 能抑制胃酸的分泌, 具有保护胃黏膜的作用[20]. IL-8通过趋化中性粒细胞在炎症部位聚集, 促进溶酶体酶的释放, 加快粒细胞的呼吸代谢, 加剧炎症的发生[21-23]. TNF-α能诱使白细胞穿出细胞壁, 释放过氧化物酶, 加剧胃黏膜损伤, 减慢血流量, 造成胃黏膜防御下降[24,25]. 分别检测各组大鼠血清中PGE_2、GAS及胃黏膜组织中IL-8、TNF-α的含量, 结果显示, 与对照组相比, 模型组大鼠PGE_2含量显著降低, GAS、IL-8、TNF-α含量均显著升高; 与模型组相比, 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组大鼠PGE_2含量显著升高, GAS、IL-8、TNF-α

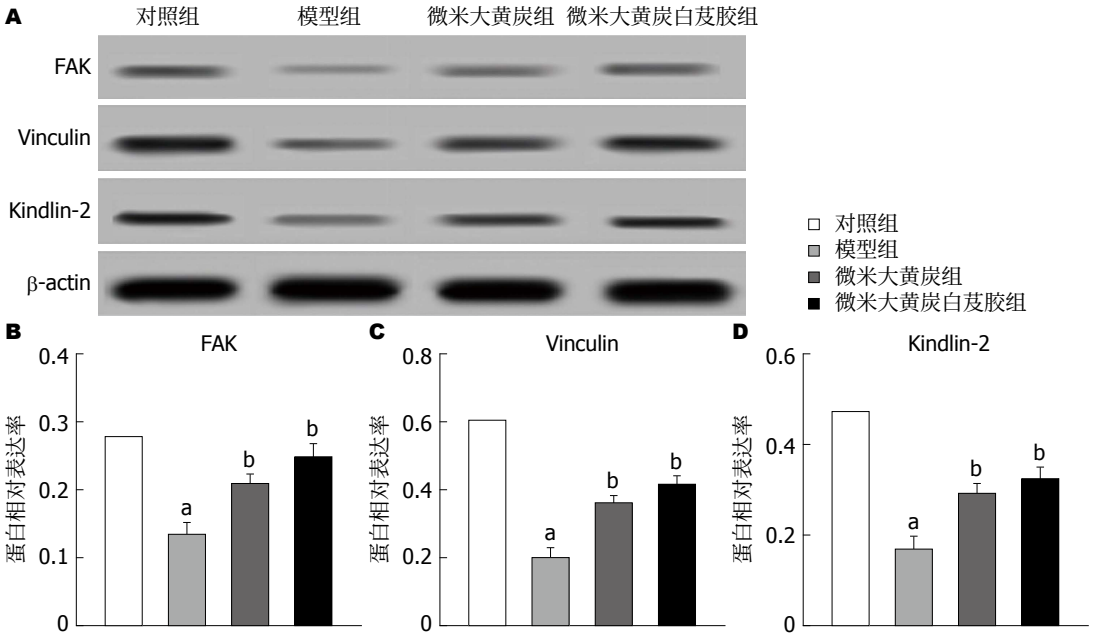


图 4　各组大鼠胃组织FAK、Vinculin、Kindlin-2蛋白表达检测. A: FAK mRNA表达统计; B: FAK蛋白表达统计; C: Vinculin蛋白表达统计; D: Kindlin-2蛋白表达统计. [a]P<0.05 *vs* 对照组; [b]P<0.01 *vs* 模型组. FAK: 黏着斑激酶.

含量显著降低, 但微米大黄炭白芨胶组各种因子含量变化更为显著. 说明微米大黄炭白芨胶能更好的促进PGE_2分泌, 降低GAS及炎性因子IL-8、TNF-α的分泌.

治疗胃溃疡最重要的是重构胃黏膜屏障, 胃黏膜防御屏障主要由胃黏膜上皮细胞及连接复合体构成[26]. 连接复合体存在于上皮细胞间, 由紧密连接及黏附连接构成[27]. 研究发现, 连接复合物的解离或缺失会导致上皮细胞屏障功能损伤. 黏着斑是连接复合体重要的骨架结构, 其形成受黏附相关蛋白的调控[28-30]. RT-PCR及Western blot检测各组大鼠FAK、Vinculin及kindlin-2的表达, 结果显示, 与对照组相比, 模型组3种蛋白表达均显著降低; 与模型组相比, 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组3种蛋白表达显著升高, 微米大黄炭白芨胶组三者的表达高于微米大黄炭组. 说明微米大黄炭白芨胶能显著促进黏附连接的重建.

总之, 微米大黄炭白芨胶能显著减少胃黏膜损伤面积, 增强细胞保护因子PGE_2的分泌, 减弱GAS及炎症因子IL-8、TNF-α的分泌, 上调黏附相关蛋白的FAK、Vinculin及kindlin-2的表达重建胃黏膜屏障. 以上研究可能为临床上胃黏膜损伤的治疗提供理论基础.

4　参考文献

1　张宏伟, 高辉, 石莎. 急性胃黏膜损伤保护性因子的研究进展. 山东医药 2015; 55: 107-108

2　Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, Roncales P, Arruebo M, Arroyo MT, Bujanda L, García-Rodríguez LA, Lanas A. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of Helicobacter Pylori Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 684-689 [PMID: 25895518 DOI: 10.1038/ajg.2015.98]

3　王晓云. 胃溃疡出血患者内镜治疗的临床护理要点分析. 中国伤残医学 2016; 24: 157-158

4　Fujishiro M, Ikeda Y. Re-bleeding After Endoscopic Hemostasis for Peptic Ulcer Bleeding: Is eNough SAID or Are Other Factors Important? *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1424-1425 [PMID: 26971087 DOI: 10.1007/s10620-016-4098-1]

5　周家仍, 徐莉, 罗旋. 胃镜引导下联合注射肾上腺素与喷洒超微大黄粉治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效分析. 中国内镜杂志 2015; 21: 1069-1072

6　张国华, 王晓瑜. 血竭、三七、白芨灌肠治疗远端型溃疡性结肠炎的临床疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 140-142

7　Mitchell LA, Ward C, Kwon M, Mitchell PO, Quintero DA, Nusrat A, Parkos CA, Koval M. Junctional adhesion molecule A promotes epithelial tight junction assembly to augment lung barrier function. *Am J Pathol* 2015; 185: 372-386 [PMID: 25438062 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.10.010]

8　Cichon C, Sabharwal H, Rüter C, Schmidt MA. MicroRNAs regulate tight junction proteins and modulate epithelial/endothelial barrier functions. *Tissue Barriers* 2014; 2: e944446 [PMID: 25610754 DOI: 10.4161/21688362.2014.944446]

9　王晓, 崔平, 吴冉, 王蓓, 仇树林. 白芨胶载外源性重组人表皮生长因子促进伤口愈合机制. 中国组织工程研究 2016; 20: 2964-2971

10　胡玉霞, 余世春, 王圣男, 方侃. 凉血止血中药的研究进展. 现代中药研究与实践 2014; 28: 66-69

11　刘浩. 微米大黄炭联合抗Hp三联疗法治疗Hp阳性活动期胃溃疡的临床研究. 武汉: 湖北中医药大学,

2015
12 Boyce M, Dowen S, Turnbull G, van den Berg F, Zhao CM, Chen D, Black J. Effect of netazepide, a gastrin/CCK2 receptor antagonist, on gastric acid secretion and rabeprazole-induced hypergastrinaemia in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 744-755 [PMID: 25335860 DOI: 10.1111/bcp.12534]
13 张洪艳, 顾鑫. 米氮平对慢性胃炎大鼠胃肠动力、胃泌素及胃黏膜影响. 中国临床药理学杂志 2015; 31: 1632-1634
14 于文涛, 方朝义, 李强, 王少贤. 胃炎饮对胃溃疡大鼠胃黏膜前列腺素E2表达的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 6043-6044
15 Lu Z, Orozco A, Mao W, Wang Y, Sutton MN, Yang H, Levine DA, Bast Jr RC. Abstract 1151: IL-8, VEGF and IGF-1 play the important role in ARHI mediated-tumor dormancy in ovarian cancer. *Cancer Research* 2016; 76: 1151 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-1151]
16 Visciano C, Liotti F, Prevete N, Cali' G, Franco R, Collina F, de Paulis A, Marone G, Santoro M, Melillo RM. Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid cancer cells through an IL-8-Akt-Slug pathway. *Oncogene* 2015; 34: 5175-5186 [PMID: 25619830 DOI: 10.1038/onc.2014.441]
17 Santacruz C, Linares M, Garfias Y, Loustaunau LM, Pavon L, Perez-Tapia SM, Jimenez-Martinez MC. Expression of IL-8, IL-6 and IL-1β in tears as a main characteristic of the immune response in human microbial keratitis. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 4850-4864 [PMID: 25741769 DOI: 10.3390/ijms16034850]
18 Barrow AD, Palarasah Y, Bugatti M, Holehouse AS, Byers DE, Holtzman MJ, Vermi W, Skjødt K, Crouch E, Colonna M. OSCAR is a receptor for surfactant protein D that activates TNF-α release from human CCR2+ inflammatory monocytes. *J Immunol* 2015; 194: 3317-3326 [PMID: 25716998 DOI: 10.4049/jimmunol.1402289]
19 Katanov C, Lerrer S, Liubomirski Y, Leider-Trejo L, Meshel T, Bar J, Feniger-Barish R, Kamer I, Soria-Artzi G, Kahani H, Banerjee D, Ben-Baruch A. Regulation of the inflammatory profile of stromal cells in human breast cancer: prominent roles for TNF-α and the NF-κB pathway. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 87 [PMID: 25928089 DOI: 10.1186/s13287-015-0080-7]
20 Caron TJ, Scott KE, Fox JG, Hagen SJ. Tight junction disruption: Helicobacter pylori and dysregulation of the gastric mucosal barrier. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11411-11427 [PMID: 26523106 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11411]
21 杨淑青, 胡红莲, 欧阳效晴, 谢天宇, 高民. 紧密连接与酸中毒后瘤胃上皮屏障功能的研究进展. 中国兽医杂志 2014; 50: 59-61
22 Xue X, Chen Q, Zhao G, Zhao JY, Duan Z, Zheng PS. The Overexpression of TGF-β and CCN2 in Intrauterine Adhesions Involves the NF-κB Signaling Pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0146159 [PMID: 26719893 DOI: 10.1371/journal.pone.0146159]
23 Hirata H, Tatsumi H, Lim CT, Sokabe M. Force-dependent vinculin binding to talin in live cells: a crucial step in anchoring the actin cytoskeleton to focal adhesions. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 306: C607-C620 [PMID: 24452377 DOI: 10.1152/ajpcell.00122.2013]
24 Giannone G. Super-resolution links vinculin localization to function in focal adhesions. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 845-847 [PMID: 26123111 DOI: 10.1038/ncb3196]
25 Atherton P, Stutchbury B, Jethwa D, Ballestrem C. Mechanosensitive components of integrin adhesions: Role of vinculin. *Exp Cell Res* 2016; 343: 21-27 [PMID: 26607713 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.11.017]
26 Jannie KM, Ellerbroek SM, Zhou DW, Chen S, Crompton DJ, García AJ, DeMali KA. Vinculin-dependent actin bundling regulates cell migration and traction forces. *Biochem J* 2015; 465: 383-393 [PMID: 25358683 DOI: 10.1042/BJ20140872]
27 Hernández-Corbacho MJ, Canals D, Adada MM, Liu M, Senkal CE, Yi JK, Mao C, Luberto C, Hannun YA, Obeid LM. Tumor Necrosis Factor-α (TNFα)-induced Ceramide Generation via Ceramide Synthases Regulates Loss of Focal Adhesion Kinase (FAK) and Programmed Cell Death. *J Biol Chem* 2015; 290: 25356-25373 [PMID: 26318452 DOI: 10.1074/jbc.M115.658658]
28 Chichger H, Braza J, Duong H, Harrington EO. SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2 and focal adhesion kinase protein interactions regulate pulmonary endothelium barrier function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015; 52: 695-707 [PMID: 25317600 DOI: 10.1165/rcmb.2013-0489OC]
29 杨玫, 陈曦, 张宏权. 整合素相互作用蛋白Kindlin家族的生物学功能研究进展. 解剖学报 2014; 45: 865-869
30 Guo B, Gao J, Zhan J, Zhang H. Kindlin-2 interacts with and stabilizes EGFR and is required for EGF-induced breast cancer cell migration. *Cancer Lett* 2015; 361: 271-281 [PMID: 25790908 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.03.011]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 881-890

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.881

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

基础研究 BASIC RESEARCH

实时动态活细胞成像系统在单克隆筛选和克隆形成能力检测中的应用

刘长政, 焦晓磊, 高敦芹, 邢龙彬, 刘 辉, 骆 莹, 高英堂

刘长政, 高敦芹, 邢龙彬, 天津医科大学三中心临床学院 天津市 300170

焦晓磊, 刘辉, 骆莹, 高英堂, 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市人工细胞重点实验室 天津市肝胆疾病研究所 天津市第三中心医院 天津市 300170

刘长政, 在读硕士, 主要从事肝癌原代肿瘤细胞培养及细胞异质性方面的研究.

基金项目: 天津市卫计委重点攻关基金资助项目, Nos. 15KG113, 16KG150; 天津市应用基础与前沿技术研究计划青年基金资助项目, No. 15JCQNJC115000.

作者贡献分布: 刘长政与高英堂对此文所作贡献均等; 此课题由高英堂设计; 研究过程由刘长政、焦晓磊、高敦芹及邢龙彬操作完成; 研究所用试剂及分析工具由高英堂提供; 数据分析由刘长政、刘辉及骆莹完成; 本论文写作由刘长政与高英堂完成.

通讯作者: 高英堂, 研究员, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 卫生部人工细胞工程技术研究中心, 天津市人工细胞重点实验室, 天津市肝胆疾病研究所, 天津市第三中心医院.
gaoyt816@163.com
电话: 022-84112148

收稿日期: 2017-01-15
修回日期: 2017-02-15
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-04-08

Real-time live-cell analysis system for screening single tumor cell clones and analyzing their colony-forming ability

Chang-Zheng Liu, Xiao-Lei Jiao, Dun-Qin Gao, Long-Bin Xing, Hui Liu, Ying Luo, Ying-Tang Gao

Chang-Zheng Liu, Dun-Qin Gao, Long-Bin Xing, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Xiao-Lei Jiao, Hui Liu, Ying Luo, Ying-Tang Gao, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Supported by: Key Research Project of Tianjin Healthy Bureau, Nos. 15KG113 and 16KG150; Tianjin Research Project on Basic Sciences and Frontier Technology, No. 15JCQNJC115000.

Correspondence to: Ying-Tang Gao, Researcher, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. gaoyt816@163.com

Received: 2017-01-15
Revised: 2017-02-15
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To screen single tumor cell clones and evaluating their colony-forming ability by IncuCyte ZOOM.

METHODS

Primary tumor cells were isolated by differential digestion and differential adherence method. On the basis of limited dilution, dynamic real-time tracking technology and full aperture imaging technology were used to track single cell clones and evaluate their colony-formation ability.

RESULTS

Six lines of primary tumor cells (TJ3ZX-02

背景资料
肿瘤异质性已成为近年来研究者关注的热点, 获取并分析大量单个癌细胞及其衍生的单克隆细胞群的生物学特征成为研究肿瘤异质性亟待解决的问题, 而IncuCyte ZOOM为肿瘤异质性的研究提供了一种新的技术手段.

同行评议者
陈绍勤, 副教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区; 韩双印, 主任医师, 郑州大学人民医院消化内科; 李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科; 王雅棣, 教授, 主任医师, 北京军区总医院放疗科

研发前沿
目前, 常用的单克隆筛选和克隆形成率检测方法费时费力且难以保证准确性, 寻找一种能准确简便的方法成为亟待解决的问题, 本文基于IncuCyte ZOOM系统对克隆筛选和克隆形成率检测进行了阐述.

to 07) were isolated from 30 tumor tissues, and 89 persistently proliferative tumor cell clones were screened from five primary tumor cell lines (TJ3ZX-03 to 07), of which 67 were expanded and cryopreserved. Eighteen monoclonal cell lines were excluded due to the lack of expansion ability, and 28 polyclonal cell lines were excluded because of consisting of two or more cell types as revealed by the Sequence Diagram. The analysis of clone-forming ability of two monoclonal cell strains (TJ3ZX-06-B11, TJ3ZX-07-H11) showed that the clone-forming rates for the plate method (35.17%, 13.17%) were significantly higher than those for IncuCyte ZOOM (23.13%, 5.51%) at 14 d (P < 0.05), although there was no significant difference at 21 d (35.63% and 13.22% for IncuCyte ZOOM).

CONCLUSION
IncuCyte ZOOM is simple, accurate and time-saving for screening single clones and measuring their colony-forming ability.

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

Key Words: Primary tumor cells; Monoclonal cell; Colony forming efficiency

Liu CZ, Jiao XL, Gao DQ, Xing LB, Liu H, Luo Y, Gao YT. Real-time live-cell analysis system for screening single tumor cell clones and analyzing their colony-forming ability. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 881-890 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/881.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.881

摘要
目的
利用IncuCyte ZOOM系统筛选肿瘤细胞单克隆和克隆形成能力检测.

方法
采用差速消化与差速贴壁分离培养原代肿瘤细胞; 在有限稀释法基础上, 采用IncuCyte ZOOM系统的实时动态追踪和全孔成像技术对肿瘤细胞进行单克隆筛选及克隆形成能力分析.

结果
从30例肿瘤组织中培养6株原代肿瘤细胞(TJ3ZX-02至07), 进一步从5株原代肿瘤细胞(TJ3ZX-03至07)中成功筛选出89个持续增殖的单克隆, 其中67个克隆扩增培养并冻存; 并且通过时序图准确有效地排除了18个不能持续增殖的单克隆和28个由2个及以上细胞组成的多克隆. 2例单克隆株(TJ3ZX-06-B11, TJ3ZX-07-H11)克隆形成能力分析表明, 14 d时平皿方法的克隆形成率(35.17%, 13.17%)高于IncuCyte ZOOM 96孔全孔成像(23.13%, 5.51%), 且差异有统计学意义(P<0.05); 延长至21 d时全孔成像的克隆形成率为(35.63%, 13.22%), 与平皿方法比较无统计学差异.

结论
IncuCyte ZOOM系统能够简便、准确、省时省力地实现单克隆细胞筛选和克隆形成率检测.

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

关键词: 原代肿瘤细胞; 单克隆细胞; 克隆形成率

核心提要: 利用IncuCyte ZOOM系统进行原代肿瘤细胞的单克隆筛选和克隆形成力检测, 该方法使克隆筛选更加简便、准确, 时序性图像可判断细胞团来源等诸多优点, 为更好的研究肿瘤细胞异质性等生物学特性提供强有力的技术手段.

刘长政, 焦晓磊, 高敦芹, 邢龙彬, 刘辉, 骆莹, 高英堂. 实时动态活细胞成像系统在单克隆筛选和克隆形成能力检测中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 881-890 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/881.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.881

0 引言
肿瘤异质性是恶性肿瘤的重要特征之一, 目前多数研究者认为肿瘤异质性和肿瘤干细胞的起源与分化密切相关[1], 其分子机制和临床应用潜能已成为近年来研究者所关注的热点[2-4]. 因此, 获取并分析大量单个癌细胞及其衍生的单克隆细胞群的生物学特征将是研究肿瘤异质性亟待解决的问题.

目前, 常规的细胞检测方法多为终点法, 即仅仅给出最终结果, 并且往往需要标记、固定或破碎细胞[5-7]; 该方法明显的缺点就是无法对细胞的生长过程做出全程的动态监测和分析[8,9]. 因此, 越来越多具有多种功能、实时观测细胞生长状态的活细胞成像系统用于细胞学检测, 其中美国Essen公司开发的第二代

长时间实时动态活细胞成像分析仪(IncuCyte ZOOM)具有高通量(可同时实时监测6块细胞培养板/皿/瓶)、与各型号培养箱兼容可实现长达数月的监测、4倍物镜下对6至384孔培养板均可进行全孔成像以及强大的分析软件等优点, 可实现单克隆筛选、监测报告基因[10]、细胞增殖、迁移与侵袭[11]、细胞凋亡[12]、免疫细胞杀伤[13]、细胞质控、细胞毒性、监测干细胞生长及重编程、三维肿瘤球体成像等十余种细胞检测方法[14-16]. 基于该系统的优越性, 我们在有限稀释法的基础上进行了原代肿瘤细胞的单克隆筛选和克隆形成率的检测研究.

1 材料和方法

1.1 材料 收集在天津市第三中心医院肝胆外科治疗的肝癌患者30例, 取其癌组织培养原代肿瘤细胞, 所有标本取材均通过天津市第三中心医院伦理委员会审核, 家属知情同意并签字. 实验所需的仪器与试剂主要有: 第二代长时间实时动态活细胞成像分析仪(IncuCyte ZOOM)购自美国Essen Bioscience公司; 荧光倒置显微镜(Olympus, Ix71)购自日本Olympus公司; 冷冻离心机(3-18K)购自德国Sigma公司; 细胞培养箱购自美国Thermo公司; DMEM/F12培养液、肝裂解液、100X抗菌-抗真菌剂、Falcon细胞筛网(40 μm)、0.25%胰蛋白酶(Trypsin-EDTA)均购于美国Life公司; 红细胞裂解液购于天津市灏洋生物制品科技有限公司; 胎牛血清购于以色列Biological Industries公司.

1.2 方法

1.2.1 原代肿瘤细胞的分离与培养: 生理盐水充分清洗肿瘤组织, 将肝裂解液用注射器点状注射、消化组织5 min, 充分剪碎并吹打, 将细胞悬液过40 μm滤网, 1000 r/min离心5 min弃上清; 加入5 mL溶血素37 ℃静置5 min去除红细胞, 1000 r/min离心5 min弃上清收获细胞; 细胞接种于25 cm^2培养瓶中, 加入DMEM/F-12培养液: 含5%胎牛血清、1X抗菌-抗真菌剂, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱中培养[17]. 待细胞贴壁后, 依据细胞生长状况进行半量或全量换液.

1.2.2 差速消化与差速贴壁: 根据肿瘤细胞和成纤维细胞等基质细胞对胰蛋白酶的敏感性不同及贴壁的速度差异, 采取消化、终止、再消化、终止, 分别收集细胞离心, 加DMEM/F-12培养液重悬细胞, 分别加入2个六孔板的A孔中贴壁15-30 min, 轻轻晃动培养板将上清液(含未贴壁的悬浮细胞)轻轻吸出转入B孔, B孔悬浮细胞贴壁15-30 min后, 再重复上一步骤将未贴壁的悬浮细胞转入C孔, 根据细胞数量和贴壁情况可重复多次, 尽可能纯化癌细胞.

1.2.3 利用IncuCyte ZOOM筛选单克隆细胞: 取对数生长期细胞消化、离心, 血球计数板计数, 将细胞梯度稀释至1×10^2个/10 mL, 充分悬浮, 100 μL/孔(理论值1个细胞)铺于96孔板中; 将铺好细胞的96孔板置于培养箱中的IncuCyte ZOOM内, 选取4×相差物镜, 设置全孔拍摄, 每隔4 h循环拍摄模式, 利用系统自带分析软件(IncuCyteZOOM 2015)对只有一个细胞的孔添加电子标记, 实时追踪肿瘤克隆细胞的生长状况, 根据克隆的生长状态消化克隆并扩大培养及冻存.

1.2.4 克隆形成能力检测: 挑选2例患者的单克隆株, 取对数生长期细胞梯度稀释至1×10^3个/mL. (1)IncuCyte ZOOM克隆形成能力检测: 取500 μL细胞稀释液加D-MEM/F-12培养液稀释至10 mL, 充分悬浮, 每孔加100 μL(理论值5个细胞)铺于96孔板中; 再将96孔板置于IncuCyte ZOOM内, 设置方法同上, 14 d后终止拍摄. 分析图片, 统计克隆形成率, 其中以≥50个细胞的克隆为阳性克隆, 克隆形成率(%) = 克隆数/接种细胞数×100%; (2)平皿克隆形成能力检测: 取200 μL细胞稀释液接种于6 cm培养皿补加DMEM/F-12培养液至3 mL; 14 d后, HE染色计算克隆数和克隆形成率, 各使用3个平皿.

统计学处理 采用SPSS20.0软件分析数据, χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 原代肿瘤细胞培养 从每例癌组织中分离的细胞经过2-6 mo的差速消化与差速贴壁培养, 共培养出6株原代肿瘤细胞, 分别命名为TJ3ZX-02至07. 细胞形态如图1所示: TJ3ZX-02、03、04为上皮样细胞, 呈现多边形、铺路石状, 且细胞集落生长, 细胞间接触紧密; TJ3ZX-05、06形态相似, 细胞个体较小, 呈梭形、三角形、多角形等多种形态; TJ3ZX-07细胞形体细长, 细胞之间间隙大.

2.2 IncuCyte ZOOM单细胞克隆筛选 IncuCyte ZOOM筛选单克隆的最大优势是能够全孔、

相关报道
已有研究报道, 采用IncuCyte ZOOM评估细胞迁移与增殖率、细胞凋亡及监测巨噬细胞吞噬作用, 但利用IncuCyte ZOOM系统进行了原代肿瘤细胞的克隆筛选和克隆形成力的检测却鲜有报道.

创新盘点

实验采用IncuCyte ZOOM进行单克隆筛选和克隆形成力检测与传统方法相比，可通过全孔成像、循环拍摄的模式，实时动态的监测克隆的生长状态，并通过时序性图像判断细胞团来源，排除假单克隆的干扰，提高准确性.

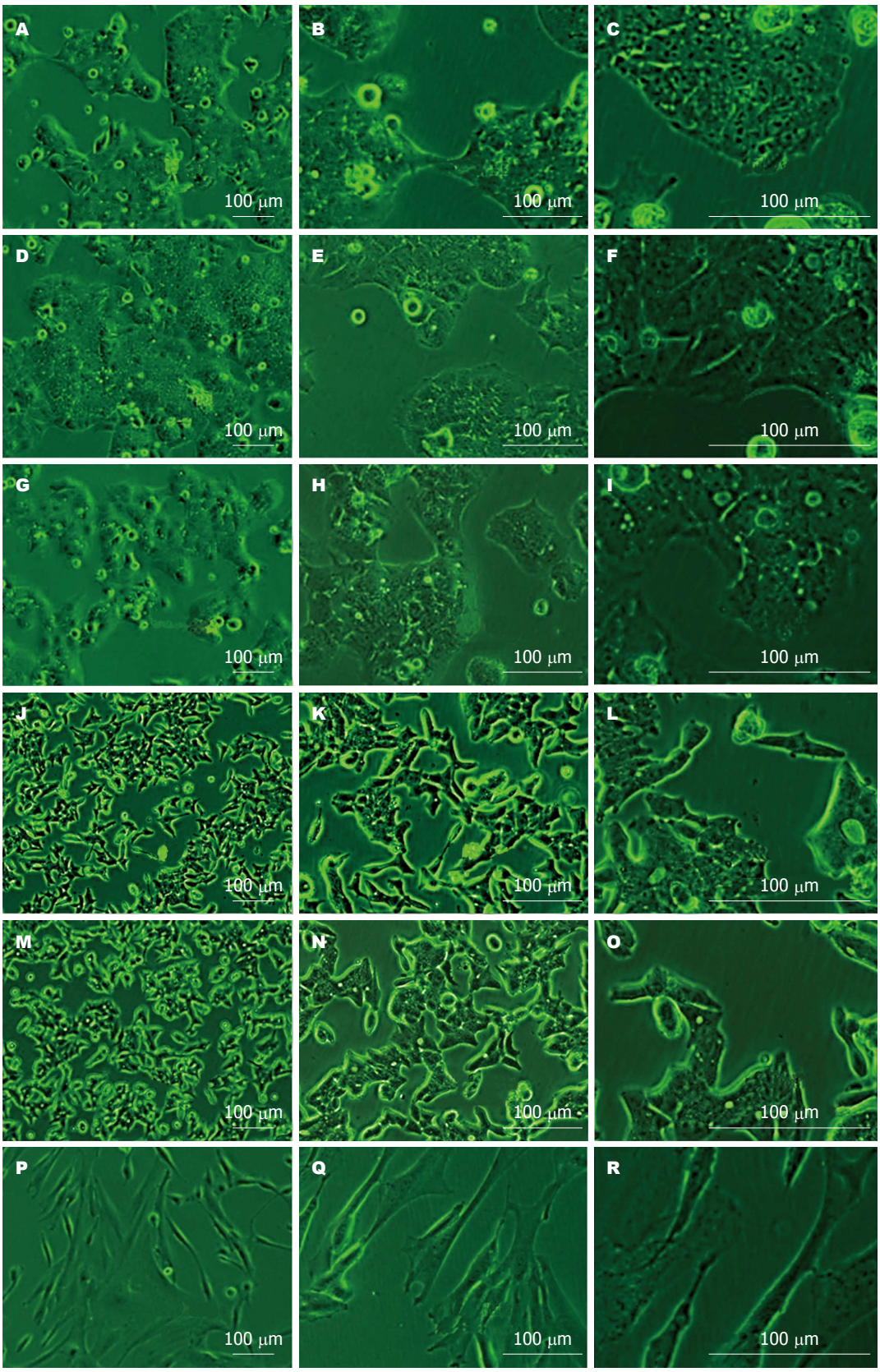


图 1　原代肿瘤细胞形态观察. A-C: TJ3ZX-02; D-F: TJ3ZX-03; G-I: TJ3ZX-04; J-L: TJ3ZX-05; M-O: TJ3ZX-06; P-R: TJ3ZX-07.

全程的动态实时成像观察，即用时序性图像可以非常准确地判定克隆来源于单个细胞. 如图2所示，通过时间轴回溯追踪发现TJ3ZX-06细胞12 h能贴壁, 24 h开始分裂, 3 d

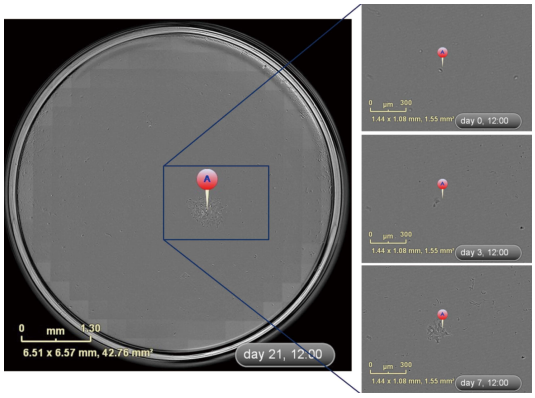


图 2　原代肿瘤细胞株(TJ3ZX-06)筛选单克隆的时序性图像. 该时序性图像包含0、3、7、21 d 4个时间点, 红色电子标记A表示单克隆起点位置.

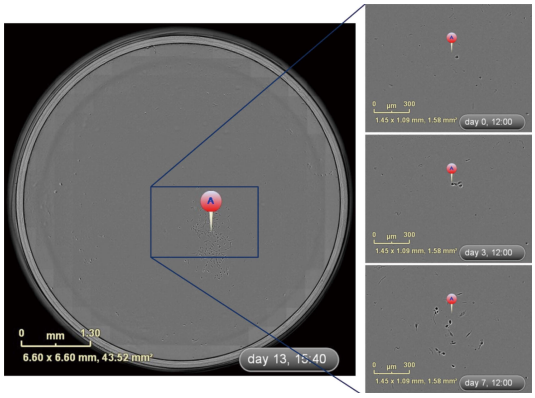


图 3　原代肿瘤细胞株(TJ3ZX-07)筛选单克隆的时序性图像. 该时序性图像包含0、3、7、13 d 4个时间点, 红色电子标记A表示单克隆起点位置.

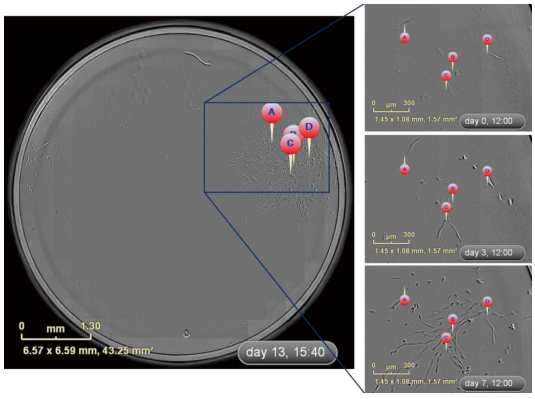


图 4　时序性图像判定假单克隆来源于4个细胞. 4个红色电子标记表示4个克隆细胞起始位置.

克隆逐渐变大, 7 d后能明显观察到克隆团, 细胞排列紧密、呈集落生长, 21 d左右重叠生长. TJ3ZX-07(图3)细胞形体细长, 个体较TJ3ZX-06大, 运动能力强, 细胞间隙大, 细胞分散, 克隆团呈松散状, 和TJ3ZX-06相比同等面积下细胞数目少. 另外, 通过该系统可准确鉴别出假单克隆, 如图4所示, 在培养13 d时貌似是1个单克隆, 但通过时间轴回溯追踪发现实际上是由4个细胞组成的多克隆.

在6株原代肿瘤细胞中, TJ3ZX-02由于单个细胞难以贴壁重复3次均未获得单细胞克隆, 其余5株成功获得单细胞克隆, 并通过时间轴回溯追踪分析准确排除了由2个及以上相邻细胞增殖形成的假单克隆. 5株原代肿瘤细胞单克隆筛选结果如表1所示, 通过实时追踪发现一部分单个细胞(89个)能形成持续增殖的克隆团并能扩大培养, 进一步通过2-3次传代排除可能的细菌或支原体污染、挑选细胞生长状态良好的67个单克隆株进行冻存; 另一部分单个细胞(18个)形成的克隆不能持续增殖, 细胞在增殖2-4 wk后出现停滞, 细胞出现衰老或凋亡; 此外, 还有28个由2个及以上细胞组成的多克隆.

2.3 克隆形成能力分析

2.3.1 IncuCyte ZOOM克隆形成能力分析: 采集的全孔成像图(图5, 6), 通过时间轴回溯追踪发现: TJ3ZX-06-B11单克隆株在96孔板上总计形成237个单克隆, 以培养14 d时计算, 其中细胞数≥50个细胞的克隆数为111个, 即克隆形成率为23.13%(111/96×5), 另有细胞数<50的克隆126个; TJ3ZX-07-H11单克隆株在96孔板上总计形成103个克隆, 其中8个为多克隆(起始细胞2至5个, 合计26个细胞), 由于其培养2 wk时难以准确计数予以排除, 细胞数≥50个细胞的克隆数为25个, 即克隆形成率为5.51%[25/(96×5-26)], 另有细胞数<50的克隆70个.

2.3.2 传统的平皿克隆形成能力分析: 克隆培养14 d时, 对TJ3ZX-06-B11和TJ3ZX-07-H11 2个单克隆株HE染色(图7), 统计克隆数. 对于TJ3ZX-06-B11单克隆株, 3个平皿合计细胞数≥50个细胞的克隆数为211个, 即克隆形成率为35.17%(211/600), 另有细胞数<50的克隆38个; 对于TJ3ZX-07-H11单克隆株, 3个平皿合计细胞数≥50个细胞的克隆79个, 即克隆形成率为13.17%(79/600), 另有细胞数<50的克隆14个.

2.3.3 两种方法对克隆形成能力检测的比较: 14 d时传统方法的克隆形成率比IncuCyte ZOOM 96孔全孔成像的克隆形成率高, 且差异有统计学意义(TJ3ZX-06-B11: χ^2 = 18.478, P = 0.000017; TJ3ZX-07-H11: χ^2 = 19.408,

应用要点

利用IncuCyte ZOOM系统能对克隆实时监测, 远程控制、使克隆筛选更加方便、准确, 可作为筛选单克隆细胞和克隆形成能力检测的一种新方法, 为更好的研究肿瘤细胞生物学特性及以个性化治疗为目标的精准医学具有重要价值.

名词解释
克隆形成率: 指细胞被制成分散的悬液, 以低密度接种后, 单个细胞生长增殖并形成细胞小群(克隆)的比率.

表 1　6株原代肿瘤细胞单克隆筛选结果

细胞编号	培养时间(d)	持续增殖的克隆数	不能持续增殖的克隆数	多克隆的孔数
TJ3ZX-02	15	0	0	0
TJ3ZX-03	35	7	4	1
TJ3ZX-04	22	24	9	4
TJ3ZX-05	14	29	1	3
TJ3ZX-06	40	15	0	15
TJ3ZX-07	38	14	4	5

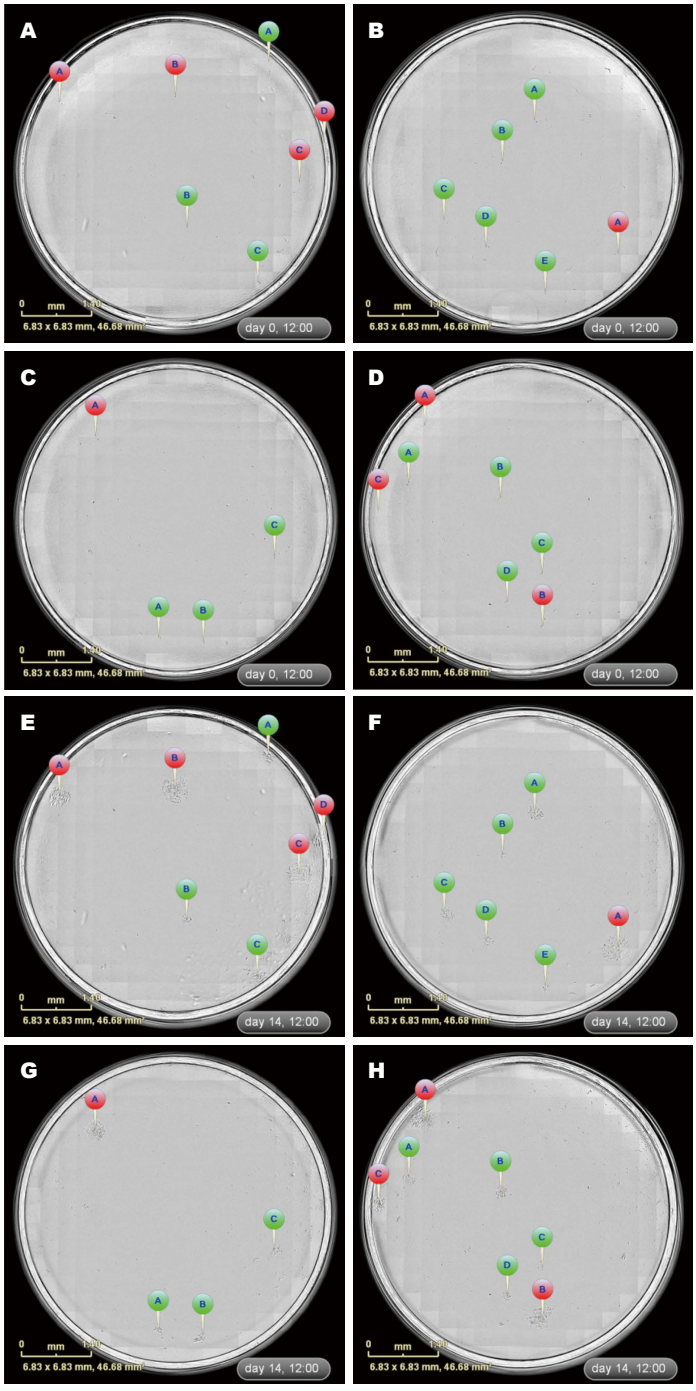


图 5　IncuCyte ZOOM全孔成像图统计TJ3ZX-06-B11克隆数. A-D: 0 d时4个孔的细胞位置; E-H: 14 d时4个孔的克隆情况. 红色标签表示≥50个细胞的克隆, 绿色标签表示<50个细胞的克隆.

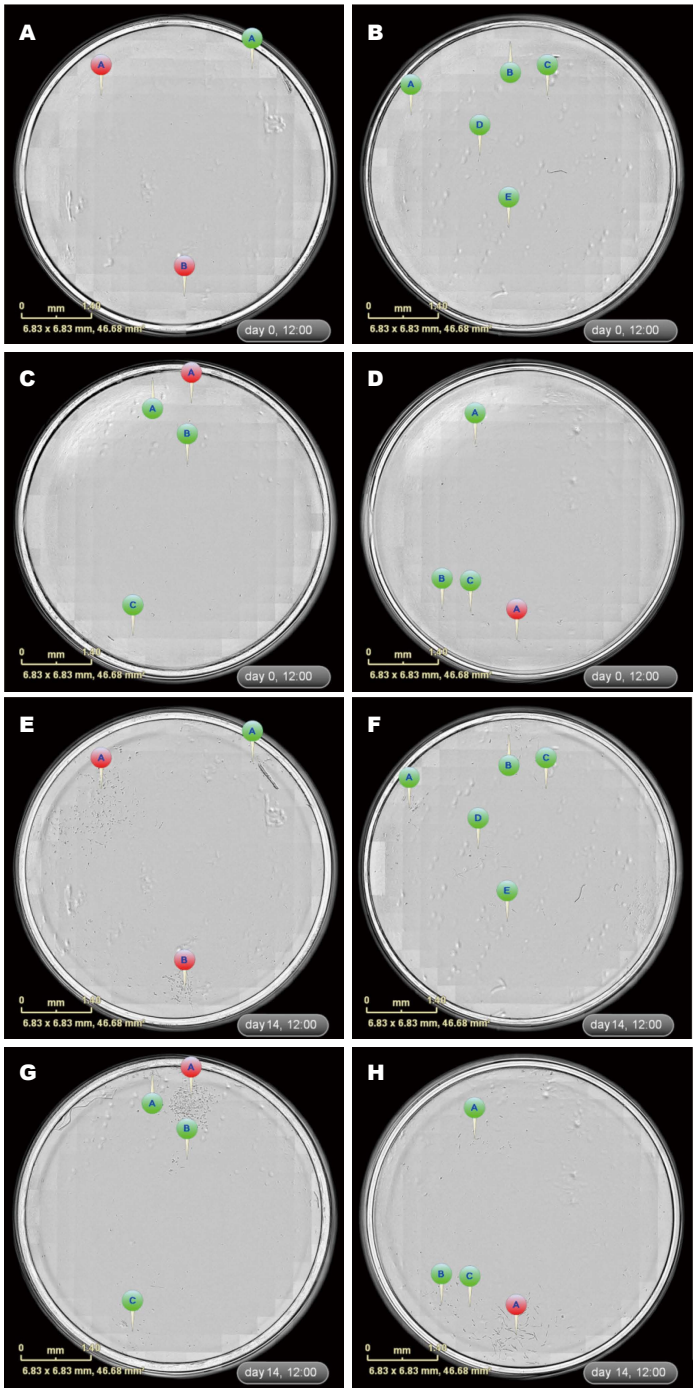


图 6　IncuCyte ZOOM全孔成像图统计TJ3ZX-07-H11克隆数. A-D: 0 d时4个孔的细胞位置; E-H: 14 d时4个孔的克隆情况. 红色标签表示≥50个细胞的克隆, 绿色标签表示<50个细胞的克隆.

P = 0.00011). 考虑到利用IncuCyte ZOOM 96孔全孔成像分析克隆形成能力尚处于探索阶段, 并且每个单孔中初始仅有平均5个细胞, 远少于传统方法的200个细胞在一个平皿内, 由此造成的细胞之间旁分泌作用等微环境并不相同. 同时, IncuCyte ZOOM可以持续动态观察细胞, 因此, 我们进一步分析21 d时全孔成像的结果, 发现TJ3ZX-06-B11增加了细胞数≥50个的克隆数60个, TJ3ZX-07-H11增加了细胞数≥50个的克隆数35个, 重新计算二者的克隆形成率分别为35.63%[(111+60)/96×5]、13.22%[(25+35)/(96×5-26)], 分析二者无统计学差异(TJ3ZX-06-B11: χ^2 = 0.25, P = 0.876; TJ3ZX-07-H11: χ^2 = 0.106, P = 0.745).

3 讨论

随着肿瘤异质性研究受到越来越多的重视, 急需一种准确的单克隆细胞筛选方法研究肿瘤异

同行评价

文章阐述了利用IncuCyte ZOOM系统筛选肿瘤细胞单克隆和克隆形成能力, 结论较明确, 证据充足, 统计学方法使用恰当, 条理分明, 简明而有特色, 有科学性和先进性, 能够反映该领域的先进水平.

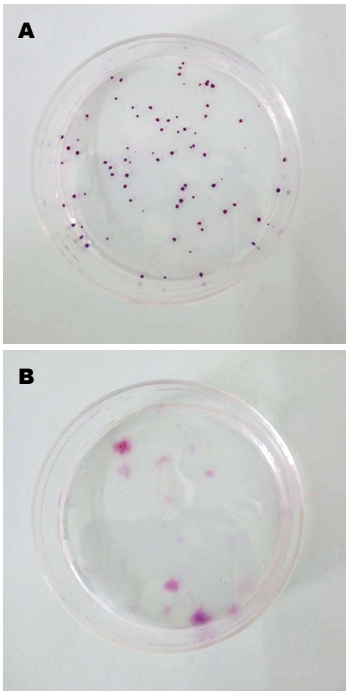


图 7　平皿HE染色统计单克隆株克隆数. A: TJ3ZX-06-B11; B: TJ3ZX-07-H11.

质性等生物学特性. 常用的单细胞克隆技术[18-20]需要研究人员在显微镜下对96孔的每个孔及其孔内每个区域进行仔细观察、标记含单个细胞的孔, 其缺点是耗时费力、反复从培养箱中取出观察易污染、由于细胞形态和人为因素等原因难以保证单克隆筛选的准确性[21-23]. 细胞成像技术的发展为单克隆的筛选提供了新的思路[24,25], IncuCyte ZOOM可以在有限稀释法基础上实现自动化的单克隆筛选, 通过对96孔板设置全孔、循环拍摄的模式来筛选单克隆细胞, 克隆筛选的整个过程除培养板补液外, 细胞无需离开培养箱, 始终处于一个最适生长环境, 通过连续显微拍照, 对培养克隆进行动态监测, 并可远程控制、数据读取与分析; 通过在时间轴回溯中判断细胞团是否来源于一个细胞, 并可以在图像、孔板上标记单克隆位置, 便于挑选, 其优点显而易见.

利用IncuCyte ZOOM在5株原代肿瘤细胞中成功获得89个单细胞克隆, 并挑选细胞生长状态良好的67个单克隆进行冻存, 为进一步研究单克隆细胞群的生物学特征和肿瘤细胞异质性奠定了较好的基础. 在筛选单克隆细胞时我们发现像TJ3ZX-07运动能力强的细胞呈不定向分散生长, 与TJ3ZX-02至06细胞聚集成团呈集落式生长的方式明显不同, 像这种运动能力强的细胞在培养过程中可能会使相邻的克隆相互渗透生长到一起, 传统的人工方法由于是通过肉眼来观察会误认为是一个克隆团(图4), 从而使筛选结果不准确且难以发现. 但是利用IncuCyte ZOOM可以整理分析整个过程拍摄的照片, 并在每个克隆上加上电子标签, 可视化标签存在于整个拍摄过程中所设定的任意时间点上、使监测克隆更加简便、准确、随时记录克隆生长状况, 通过时序性图像判断细胞团是否来源于一个细胞, 同时我们也可以利用标记工具(Marker Tool)在培养器皿上有克隆的位置做上物理标记, 便于筛选结束时能够对多克隆的孔准确的判断挑选单克隆细胞, 并对克隆进行扩大培养, 提高克隆筛选结果的准确性.

另一部分单个细胞(18个)不能持续增殖, 细胞在增殖2-4 wk后出现停滞, 细胞出现衰老或凋亡. 我们推测有两种可能: (1)这些细胞可能不是癌细胞, 从瘤组织经差速消化与差速贴壁获取的原代肿瘤细胞中依旧含有少量成纤维细胞等间质细胞; (2)肿瘤干细胞理论能够解释这种现象, 原代肿瘤细胞中只有少部分的细胞具有干细胞特性, 即并非每个肿瘤细胞都具有无限增殖能力, 只有肿瘤干细胞能够无限制地生长、在体外克隆形成实验中可以形成克隆并在体内成瘤[26-28].

克隆形成率是反映细胞群体依赖性和增殖能力两个性状的重要指标[29]. 本文首次利用IncuCyte ZOOM全孔成像技术分析克隆形成能力, 与传统的平皿方法比较, 其优点在于自动化程度高、省时省力、实时动态追踪排除假单克隆; 但也发现一个问题, 在培养条件相同(相同材质的培养板、培养液、同一培养箱和同一人同时操作)的情况下, 按经典平皿克隆形成实验的要求细胞培养时间为2 wk时, IncuCyte ZOOM 96孔全孔成像的克隆形成率明显低于传统方法, 再延长培养一周时两种方法的克隆形成率趋于一致, 分析原因可能与细胞之间旁分泌作用密切相关, 由于96孔全孔成像分析每个单孔中初始仅有平均5个细胞, 而传统方法是200个细胞同在一个平皿内, 因此, 二者在旁分泌作用上可能是明显不同的. 考虑到利用克隆形成能力尚处于探索阶段, 如何更合理地利用96孔全孔成像技术分析克隆形成率需要更多细胞系的重复实验验证.

总之, 在有限稀释法基础上, 我们成功地利用IncuCyte ZOOM系统进行了原代肿瘤细胞的单克隆筛选和克隆形成率检测, 该方法能对克隆实时监测, 远程控制、使克隆筛选更加方便、准确、省时省力, 并能导出筛选克隆时视频作为证据等诸多优点, 为更好的研究肿瘤细胞生物学特性和细胞异质性提供了强有力的技术手段, 对以个性化治疗为目标的精准医学模式具有重要价值.

4 参考文献

1 Valent P, Bonnet D, De Maria R, Lapidot T, Copland M, Melo JV, Chomienne C, Ishikawa F, Schuringa JJ, Stassi G, Huntly B, Herrmann H, Soulier J, Roesch A, Schuurhuis GJ, Wöhrer S, Arock M, Zuber J, Cerny-Reiterer S, Johnsen HE, Andreeff M, Eaves C. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 767-775 [PMID: 23051844 DOI: 10.1038/nrc3368]

2 Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, Martinez P, Matthews N, Stewart A, Tarpey P, Varela I, Phillimore B, Begum S, McDonald NQ, Butler A, Jones D, Raine K, Latimer C, Santos CR, Nohadani M, Eklund AC, Spencer-Dene B, Clark G, Pickering L, Stamp G, Gore M, Szallasi Z, Downward J, Futreal PA, Swanton C. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883-892 [PMID: 22397650 DOI: 10.1056/NEJMoa1113205]

3 Logothetis CJ. Re: intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *Eur Urol* 2013; 64: 170 [PMID: 23746321 DOI: 10.1016/j.eururo.2013.04.025]

4 Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, Siu LL. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature* 2013; 501: 355-364 [PMID: 24048068 DOI: 10.1038/nature12627]

5 Carroll S, Al-Rubeai M. The selection of high-producing cell lines using flow cytometry and cell sorting. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 1821-1829 [PMID: 15500410 DOI: 10.1517/14712598.4.11.1821]

6 Powell KT, Weaver JC. Gel microdroplets and flow cytometry: rapid determination of antibody secretion by individual cells within a cell population. *Biotechnology* (NY) 1990; 8: 333-337 [PMID: 1366534 DOI: 10.1038/nbt0490-333]

7 Alvin K, Ye J. Generation of cell lines for monoclonal antibody production. *Methods Mol Biol* 2014; 1131: 263-271 [PMID: 24515472 DOI: 10.1007/978-1-62703-992-5_17]

8 Manz R, Assenmacher M, Pflüger E, Miltenyi S, Radbruch A. Analysis and sorting of live cells according to secreted molecules, relocated to a cell-surface affinity matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1921-1925 [PMID: 7892200 DOI: 10.1073/pnas.92.6.1921]

9 Holmes P, Al-Rubeai M. Improved cell line development by a high throughput affinity capture surface display technique to select for high secretors. *J Immunol Methods* 1999; 230: 141-147 [PMID: 10594361 DOI: 10.1016/S0022-1759(99)00181-7]

10 Dukic AR, McClymont DW, Taskén K. A Cell-Based High-Throughput Assay for Gap Junction Communication Suitable for Assessing Connexin 43-Ezrin Interaction Disruptors Using IncuCyte ZOOM. *J Biomol Screen* 2016 Sep 14. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27628689 DOI: 10.1177/1087057116669912]

11 Johnston ST, Shah ET, Chopin LK, Sean McElwain DL, Simpson MJ. Estimating cell diffusivity and cell proliferation rate by interpreting IncuCyte ZOOM™ assay data using the Fisher-Kolmogorov model. *BMC Syst Biol* 2015; 9: 38 [PMID: 26188761 DOI: 10.1186/s12918-015-0182-y]

12 Artymovich K, Appledorn DM. A multiplexed method for kinetic measurements of apoptosis and proliferation using live-content imaging. *Methods Mol Biol* 2015; 1219: 35-42 [PMID: 25308260 DOI: 10.1007/978-1-4939-1661-0_4]

13 Kapellos TS, Taylor L, Lee H, Cowley SA, James WS, Iqbal AJ, Greaves DR. A novel real time imaging platform to quantify macrophage phagocytosis. *Biochem Pharmacol* 2016; 116: 107-119 [PMID: 27475716 DOI: 10.1016/j.bcp.2016.07.011]

14 Stewart H, Bartlett C, Ross-Thriepland D, Shaw J, Griffin S, Harris M. A novel method for the measurement of hepatitis C virus infectious titres using the IncuCyte ZOOM and its application to antiviral screening. *J Virol Methods* 2015; 218: 59-65 [PMID: 25796989 DOI: 10.1016/j.jviromet.2015.03.009]

15 Widmeier E, Tan W, Airik M, Hildebrandt F. A small molecule screening to detect potential therapeutic targets in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312: F157-F171 [PMID: 27760769 DOI: 10.1152/ajprenal.00386.2016]

16 Zhao Z, Ma X, Hsiao TH, Lin G, Kosti A, Yu X, Suresh U, Chen Y, Tomlinson GE, Pertsemlidis A, Du L. A high-content morphological screen identifies novel microRNAs that regulate neuroblastoma cell differentiation. *Oncotarget* 2014; 5: 2499-2512 [PMID: 24811707 DOI: 10.18632/oncotarget.1703]

17 邢龙彬, 刘长政, 焦晓磊, 刘彤, 杜智, 高英堂. 细胞培养过程中支原体污染的防治与检测方法. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1557-1564

18 Helgason CD, Miller CL. Basic Cell Culture Protocols. *Humana Press* 2013; 17: 371-381 [DOI: 10.1007/978-1-62703-128-8]

19 Puck TT, Marcus PI. Rapid Method For Viable Cell Titration And Clone Production With Hela Cells In Tissue Culture: The Use Of X-Irradiated Cells To Supply Conditioning Factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1955; 41: 432-437 [PMID: 16589695 DOI: 10.1073/pnas.41.7.432]

20 章静波. 组织和细胞培养技术. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 853

21 Yanıkkaya Demirel G, Budak-Alpdoğan T, Aktaş S, Bayık M. Long-term culture-initiating cells (LTC-IC) produced from CD34+ cord blood cells with limiting dilution method. *Turk J Haematol* 2010; 27: 234-241 [PMID: 27263736 DOI: 10.5152/tjh.2010.44]

22 Zhu L, Gao D, Yang J, Li M. Characterization of the phenotype of high collagen-producing fibroblast clones in systemic sclerosis, using a new modified limiting-dilution method. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 395-403 [PMID: 22582912 DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04254.x]
23 徐睿瑶, 蔡洁行, 张玉彬. 生产用重组哺乳动物细胞株的克隆筛选方法. 中国细胞生物学学报 2015; 37: 746-752
24 Hou JJ, Hughes BS, Smede M, Leung KM, Levine K, Rigby S, Gray PP, Munro TP. High-throughput ClonePix FL analysis of mAb-expressing clones using the UCOE expression system. *N Biotechnol* 2014; 31: 214-220 [PMID: 24518824 DOI: 10.1016/j.nbt.2014.02.002]
25 Choi JH, Ogunniyi AO, Du M, Du M, Kretschmann M, Eberhardt J, Love JC. Development and optimization of a process for automated recovery of single cells identified by microengraving. *Biotechnol Prog* 2010; 26: 888-895 [PMID: 20063389 DOI: 10.1002/btpr.374]
26 Bahnassy AA, Fawzy M, El-Wakil M, Zekri AR, Abdel-Sayed A, Sheta M. Aberrant expression of cancer stem cell markers (CD44, CD90, and CD133) contributes to disease progression and reduced survival in hepatoblastoma patients: 4-year survival data. *Transl Res* 2015; 165: 396-406 [PMID: 25168019 DOI: 10.1016/j.trsl.2014.07.009]
27 Hu Y, Fu L. Targeting cancer stem cells: a new therapy to cure cancer patients. *Am J Cancer Res* 2012; 2: 340-356 [PMID: 22679565]
28 Eyler CE, Rich JN. Survival of the fittest: cancer stem cells in therapeutic resistance and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2839-2845 [PMID: 18539962 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.1829]
29 刘建军, 段小雨. 骨髓间充质干细胞对前列腺癌细胞生物学行为的影响. 中国组织工程研究 2016; 20: 2046-2051

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T_2^1, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 891-896

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.891

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

乙型肝炎肝硬化患者HBV预存耐药变异与基因型的关系

汪莉萍, 程 笑, 李春杨, 戴明佳, 韩方正, 颜学兵

汪莉萍, 程笑, 李春杨, 戴明佳, 韩方正, 颜学兵, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

汪莉萍, 副教授, 主任医师. 主要从事慢性乙型肝炎发病机制及治疗方面的研究.

基金项目: 中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金资助项目, No. CFHPC20132140.

作者贡献分布: 此课题由汪莉萍与韩方正设计; 研究过程由程笑、李春杨及戴明佳操作完成; 数据分析汪莉萍与程笑完成; 本论文写作由汪莉萍与颜学兵完成.

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市泉山区淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科.
yxbxuzhou@126.com
电话: 0516-85807972

收稿日期: 2017-01-18
修回日期: 2017-02-15
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-04-08

Relationship between pre-existing resistance mutations and HBV genotype in patients with HBV related liver cirrhosis

Li-Ping Wang, Xiao Cheng, Chun-Yang Li, Ming-Jia Dai, Fang-Zheng Han, Xue-Bing Yan

Li-Ping Wang, Xiao Cheng, Chun-Yang Li, Ming-Jia Dai, Fang-Zheng Han, Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: China Hepatitis Prevention and Treatment Foundation, No. CFHPC20132140.

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Quanshan District, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2017-01-18
Revised: 2017-02-15
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To investigate the relationship between hepatitis B virus (HBV)-related drug resistance mutations and HBV genotype in patients with HBV-related liver cirrhosis (LC).

METHODS

Serum samples were collected from 112 patients with HBV-related LC who did not receive prior anti-viral treatment. HBV reverse transcriptase regions were amplified by PCR, and PCR products were directly sequenced.

RESULTS

Among 112 HBV-related LC patients, 13 (11.61%, 13/112) had lamivudine resistance associated mutations, 15 (13.39%, 15/112) had adefovir resistance associated mutations, and 1 had mutations associated with both lamivudine and adefovir resistance. All of these resistance mutations occurred in patients infected with HBV genotype C, and there was no mutation in patients infected with HBV genotype B.

CONCLUSION

Adefovir/lamivudine resistance associated mutations exist in patients with HBV-related LC, and the mutations are related to HBV genotype. Compared with patients infected with HBV genotype B, those infected with HBV genotype C are prone to resistance mutations.

背景资料
随着核苷(酸)(nucleos(t)ide analogues, NAs)广泛应用, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)耐药变异的问题越发突出, 也逐渐被临床所重视, 但对于HBV预存耐药变异与临床的关系仍缺少相应的调查.

同行评议者
丁向春, 副教授, 主任医师, 宁夏医科大学总医院感染性疾病科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

研发前沿
近年来HBV基因变异已经成为研究热点, 但其耐药机制及如何干预耐药的发生是亟需解决的问题.

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

Key Words: Hepatitis B virus; Liver cirrhosis; Pre-existing resistance mutations; Genotype

Wang LP, Cheng X, Li CY, Dai MJ, Han FZ, Yan XB. Relationship between pre-existing resistance mutations and HBV genotype in patients with HBV related liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 891-896 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/891.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.891

摘要

目的

了解乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)预存耐药变异与基因型的关系.

方法

利用聚合酶链反应产物直接测序法检测112例从没用过核苷(酸)类药物治疗的HBV DNA阳性的乙型肝炎LC患者外周血HBV DNA逆转录酶区基因序列.

结果

112例LC患者中发生与拉米夫定相关的耐药变异13例(11.61%, 13/112), 与阿德福韦酯相关的耐药变异15例(13.39%, 15/112), 拉米夫定和阿德福韦酯均相关的耐药变异1例. 上述耐药变异均发生在C基因型中, B基因型中没有发现有预存耐药的发生.

结论

本地区乙型肝炎LC患者中存在拉米夫定和阿德福韦酯的预存耐药变异, 预存耐药容易发生在C基因型中.

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

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝硬化; 预存耐药; 基因型

核心提要: 本实验利用聚合酶链反应产物直接测序法检测了乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者外周血乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)逆转录酶区的基因序列, 证实在乙型肝炎LC患者中存在HBV预存耐药变异, 且耐药变异与基因型相关.

汪莉萍, 程笑, 李春杨, 戴明佳, 韩方正, 颜学兵. 乙型肝炎肝硬化患者HBV预存耐药变异与基因型的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 891-896 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/891.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.891

相关报道
在NAs应用过程中出现病毒学反弹及时进行HBV基因耐药检测报道颇多, 但预存耐药变异与基因型及肝病的进展的关系如何未见报道.

0 引言

核苷(酸)(nucleos(t)ide analogues, NAs)类药物抗乙型肝炎病毒的疗效已经得到临床证实. 但目前所有口服NAs类, 拉米夫定、阿德福韦、替比夫定、恩替卡韦(entecavir, ETV)及替诺福韦(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)等在治疗过程中均可出现不同程度的耐药性[1-6]. 一旦出现耐药可能会出现病情的不易控制或者恶化, 因此指南[7,8]推荐对于乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者抗病毒应选用高基因耐药屏障的ETV或者TDF. 对于抗病毒治疗过程中及时进行病毒耐药变异检测呼声很高, 但对抗病毒治疗之前进行基因耐药变异检测却很少提及. 由于HBV DNA聚合酶缺少校对功能, 在复制过程中会产生大量的核苷酸错配. 因此在未抗病毒治疗的慢性乙型肝炎感染者中可能就存在与耐药有关的变异株. 对于LC患者而言, 由于反复的免疫损伤, 病毒在免疫压力之下可能发生变异的机会增多, 因此有必要在抗病毒治疗之初进行基因耐药检测, 根据检测结果选用合适的药物, 既可以减少耐药的发生也可以减少不必要的浪费.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源: 112例外周血HBV DNA阳性的乙型肝炎LC患者血清来自2011-04/2014-04徐州医学院附属医院感染科门诊及住院患者.

1.1.2 仪器与试剂: 罗氏有限公司Light Cycler实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)系统; 美国ABI公司的3130型基因测序仪; 上海申友生物工程股份有限公司提供的乙型肝炎病毒逆转录酶区PCR检测及测序试剂; ABI公司提供的测序用试剂BIGDYE等.

1.2 方法

1.2.1 HBV DNA定量检测: 采用匹基公司的实时荧光PCR仪及其荧光定量检测试剂盒, 按照说明进行HBV DNA进行检测.

1.2.2 HBV DNA模板提取: 按照上海申友公司说明书提取HBV DNA.

1.2.3 HBV DNA逆转录酶片断PCR扩增: 用扩

表 1 患者的基线特征

基线特征	B型(n = 6)	C型(n = 106)	P值
年龄(岁)	35.83±14.13	48.81±12.50	0.600
性别(男/女)	6/0	82/24	0.340
ALT(U/L)	377.83±377.24	117.38±152.65	0.000
TB(μmol/L)	154.17±224.67	56.09±97.86	0.000
ALB(g/L)	39.60±6.17	33.66±8.05	0.590
PLT(log10/L)	2.42±0.70	1.87±0.25	0.000
WBC(log10/L)	0.72±0.09	0.60±0.22	0.148
HBV DNA(log10IU/mL)	4.88±2.37	5.81±1.27	0.018

ALT: 谷丙转氨酶; TB: 总胆红素; ALB: 白蛋白; PLT: 血小板; WBC: 白细胞; HBV: 乙型肝炎病毒.

创新盘点
本文采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)产物直接测序法检测从没用过NAs治疗的乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者外周血HBV DNA逆转录酶区基因序列, 获得了乙型肝炎LC患者HBV预存耐药变异与基因型的关系.

增引物进行PCR扩增: PCR反应体系: 缓冲液20 mL, $MgCl_2$ 2 mL, 引物2 mL, Taq酶2 mL, HBV DNA模板4 mL, 总反应体积为30 mL. 反应条件: 42 ℃保温5 min、94 ℃预变性5 min、然后94 ℃变性10 s, 55 ℃退火30 s, 72 ℃延伸40 s, 45个循环; 37 ℃恒温.

1.2.4 PCR产物酶解: 取3 μL PCR产物, 加入2 μL SAP的混合物, 混匀, 37 ℃ 60 min, 80 ℃ 15 min, 最后4 ℃保存.

1.2.5 HBV逆转录酶区测序: 取3 μL PCR酶解、BIGDYE 1 μL和测序引物2 μL进行PCR扩增: 96 ℃ 1 min变性, 而后96 ℃ 10 s, 50 ℃ 5 s, 60 ℃ 4 min共25个循环, 而后4 ℃恒温保存.

1.2.6 测序产物纯化: 按操作说明进行.

1.2.7 耐药位点检测: 对HBV DNA>5×10^3 copies/mL的标本利用ABI基因测序仪3130检测. 已知拉米夫定耐药位点: rtV173L, rtL180M, rtM204I/V/S, rtV207I/L/G, rtS213T; 阿德福韦酯的耐药位点rtA181V/T/S, rtV214A, rtQ215S, rtN236T, rtP237H, rtN/H238T/D; ETV的耐药位点: rtI169M, rtT184A/G/I/S, rtS202G/I, rtM204V/I, rtM250V/L; 替比呋定的耐药位点: rtL180M, rtM204I/V/S; TDF耐药位点: rtP177G, rtA194T, rtF249A, rtA181V/T/S, rtN236T.

采用Chromas2.0软件对HBV DNA P基因片段核苷酸编码氨基酸的差异和变异类型进行分析, 将测序结果(核苷酸序列)与Genbank中已知的HBV不同基因型野毒株序列进行比较, 从而确定感染的HBV基因型和耐药位点变异特点.

统计学处理 采用SPSS16.0软件包, 比较B型、C型HBV DNA水平, 先行方差齐性检验, 然后进行单因素方差分析并进行两两比较, 检验水准α = 0.05; 不同基因型之间变异发生率的比较采用χ^2检验, 均值比较采用t检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者的基线特征 在112例LC患者中, 男性88例, 女性24例, 平均年龄44.12岁, C型106例, B型6例, 没有检测到其他基因型. 两基因型中患者年龄、性别分布无统计学差异(P>0.05). 两组患者ALT、TBil及PLT比较有统计学差异, (P<0.01). 两基因型之间病毒载量比较有统计学差异(P<0.05, 表1).

2.2 耐药变异类型检测结果 112例LC患者中发生已知位点耐药变异的29例(25.90%), 其中与拉米夫定相关的耐药变异13例(11.61%), 与阿德福韦酯耐药相关的变异15例(13.39%), 1例rtS213T+rtN/H238T/D为拉米夫定和阿德福韦酯均相关耐药变异. 已知位点耐药均发生在C基因型中, B基因型中没有发现已知位点耐药变异, 结果如表2.

3 讨论

慢性乙型肝炎患者在服用NAs过程中出现应答不良或者病毒学反弹及时进行耐药检测已经逐渐被临床所重视[2,3], 但对于在服用NAs治疗之前是否需要进行耐药检测则持有不同的观点[9]. 由于HBV DNA聚合酶缺少校对功能, 因此在自然状况下HBV有可能会发生与耐药相关的变异(预存变异), 这一观点在多数研究中都已经得到证实[10-12]. 但多数研究认为这种预存耐药发生率低[13-16]. Gomes-Gouvêa等[17]检测了702例慢性乙型肝炎患者, 结果发

应用要点
本研究获得了乙型肝炎LC患者HBV预存耐药变异与基因型的关系, 为乙型肝炎LC患者抗病毒精准治疗提供了有力的循证医学证据.

表 2 预存耐药变异类型分布

变异类型	*n*	耐药相关
rtV173L	2	LAM
rtA181T/V	1	ADV
rtM204I/V/S	1	LAM/LDT
rtV207I/L/G	1	LAM
rtS213T	7	LAM
rtV214A	7	ADV
rtQ215S	2	ADV
rtN/H238T/D	4	ADV
rtL180M+rtS213T	1	LAM
rtA181T/V+rtV214A	1	ADV
rtV207I/L/G+rtS213T	1	LAM
rtS213T+rtN/H238T/D	1	LAM+ADV
191V/I	7	未知
229L/V	1	未知
224I/V	3	未知
221F/Y	3	未知
191V/I+221F/Y	4	未知
191V/I+221F/Y+229L/V	1	未知
合计	48	

LAM: 拉夫米定; ADV: 阿德福韦; LDT: 替比夫定.

现1.6%(11/702)存在对NAs的单位点耐药或联合耐药变异, 但其研究人群主要是A基因型患者, C基因型患者仅占0.9%. 土耳其学者Özgüler等[18]应用INNO-LiPA检测了当地78例HBeAg-阴性和22例HBeAg-阳性的慢性乙型肝炎患者初始基因耐药变异, 结果只发现1例L180M和M204V变异. 国内也有学者检测了620例住院的慢性乙型肝炎及相关患者, 认为原发的基因型耐药变异率低, 没有必要在抗病毒治疗之初进行基因耐药检测[19]. 但也有学者研究发现在没有抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者中存在的基因耐药变异与使用抗病毒治疗的患者基因耐药变异发生率无明显差异[20], 并认为在抗病毒治疗之初应该予以HBV基因耐药检测以利于选择有益的抗病毒药物治疗[21].

本研究发现在112例没有服用NAS治疗的乙型肝炎LC患者中发生发现已知位点耐药变异的29例(25.90%), 其中与拉米夫定相关的耐药变异13例(11.61%), 与阿德福韦酯耐药相关的变异15例(13.39%), 1例rtS213T+rtN/H238T/D为拉米夫定和阿德福韦酯均相关耐药变异. 另外我们还检测到191V/I, 229L/V, 224I/V, 221F/Y, 191V/I+221F/Y, 191V/I+221F/Y+229L/V等未知的变异类型. 并且已知位点的耐药变异均发生在C基因型中, 在B基因型中没有发现已知位点耐药变异.

目前研究多数认为HBV预存基因耐药率低, 没有必要在抗病毒治疗前检测基因型耐药, 但我们研究发现在LC患者中预存基因耐药率高达25.9%, 这可能与各研究选择的人群不同, 上述研究没有区分患者病情, 也许在慢性乙型肝炎或者乙型肝炎病毒携带者中这种预存基因耐药变异率低, 但随着病情进展, 病毒在免疫压力下发生变异的机会增加, 因此到了LC阶段预存耐药变异自然也就明显增高. 因此我们推测随着病情进展, 这种预存耐药的发生率有可能就会增高. 另外rt191V/I单位点及多点变异发生率较高10.7%(12/112), 但该位点变异是否会影响NAs的抗病毒疗效还有待于进一步临床验证.

多数研究认为HBV耐药变异与HBV基因型无关[22-24]. 也有研究发现HBV耐药变异与基因型有关[25-28], Li等[27]调查了国内13847例核苷类药物治疗的慢性乙型肝炎感染者, 结果发现感染基因C型的患者发生多药耐药的风险高于基因B型, 且两种基因型感染的患者对ETV耐药的模式也有不同. 戚应杰等[29]对81例慢性乙型肝炎患者的基因型与耐药关系也发现C基因型与B基因型相比更易发生耐药变异. 但罗杰等在观察ETV初治慢性乙型肝炎患者体内HBV基因型的变化情况时发现11例(28.9%)患者在ETV抗病毒治疗过程中基因型发生了改变, 6例从C型变成B型, 5例从B型变成C型, 患者体内HBV基因型可发生改变[30]. 这也意味着ETV抗病毒治疗过程中可能会导致HBV基因型的改变. 而本研究选择的是从未服用过NAs的人群, 因此不存在NAs对HBV基因型的影响. 我们研究结果发现已知耐药位点相关变异均发生在C基因型中, 在B基因型中没有检测到相关的耐药变异. 这可能意味着感染HBV C基因型LC患者比B基因型更容易发生耐药变异. 当然本研究涉及的病例数少, 还需要扩大样本量来证实HBV基因型与耐药变异的关系.

由于病毒, 宿主和环境因素之间复杂的相互作用, HBV基因型和临床分布之间的关系仍然没有明确. 有学者研究认为, 肝病的进展与患者感染的乙型肝炎病毒基因B/C型无关[31,32]. 本研究发现在乙型肝炎LC患者中B基因型患

者的病毒载量相对较少(P<0.05), 而B基因型组患者ALT及TB升高程度比C基因者明显, 可能提示到LC阶段, B基因型患者的肝脏损害程度较C基因型患者明显(P<0.01).

总之, 本研究结果提示在乙型肝炎LC患者中存在较高比例的预存耐药变异, 主要是针对拉米夫定及阿德福韦酯的补偿耐药变异位点, 没有发现有ETV或者TDF的预存耐药. 并且这种已知耐药变异均发生在C基因型患者, 提示与感染HBV B基因型患者相比, C基因型患者可能更容易发生预存耐药变异. 到LC阶段, B型患者的肝损程度比C基因型明显. 因此对于LC患者而言, 在选用NAs之前最好进行基因耐药检测, 根据检测结果选择合适的抗病毒药物.

4 参考文献

1 Morgan M, Keeffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2009; 55: 5-22 [PMID: 19212304]

2 Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis B: early viral suppression and long-term outcomes of therapy with oral nucleos(t)ides. *J Viral Hepat* 2009; 16: 149-155 [PMID: 19236641 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01078.x]

3 Deng L, Tang H. Hepatitis B virus drug resistance to current nucleos(t)ide analogs: Mechanisms and mutation sites. *Hepatol Res* 2011; 41: 1017-1024 [PMID: 21917087 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00873.x]

4 Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, Poordad F, Halota W, Horsmans Y, Tsai N, Zhang H, Tenney DJ, Tamez R, Iloeje U. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 422-430 [PMID: 20049753 DOI: 10.1002/hep.23327]

5 Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, Aguilar Schall R, Flaherty JF, Martins EB, Charuworn P, Kitrinos KM, Subramanian GM, Gane E, Marcellin P. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1457-1464 [PMID: 25532501 DOI: 10.1007/s10620-014-3486-7]

6 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonno RJ. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503-1514 [PMID: 19280622 DOI: 10.1002/hep.22841]

7 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李兰娟, 李杰, 孟庆华, 赵景民, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 唐红, 盛吉芳, 彭劼, 鲁凤民, 谢青, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1941-1960

8 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10: 1-98 [PMID: 26563120 DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4]

9 Vutien P, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Levitt BS, Nguyen K, da Silveira E, Daugherty T, Ahmed A, Garcia G, Lutchman GA, Nguyen MH. Mutations in HBV DNA polymerase associated with nucleos(t)ide resistance are rare in treatment-naive patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1363-1370 [PMID: 24342744 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.036]

10 Ismail AM, Samuel P, Eapen CE, Kannangai R, Abraham P. Antiviral resistance mutations and genotype-associated amino acid substitutions in treatment-naïve hepatitis B virus-infected individuals from the Indian subcontinent. *Intervirology* 2012; 55: 36-44 [PMID: 21311172 DOI: 10.1159/000323521]

11 Afshar RM, Mollaie HR. Detection of HBV resistance to lamivudine in patients with chronic hepatitis B using Zip nucleic acid probes in Kerman, southeast of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 3657-3661 [PMID: 23098450 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.8.3657]

12 Coppola N, Tonziello G, Colombatto P, Pisaturo M, Messina V, Moriconi F, Alessio L, Sagnelli C, Cavallone D, Brunetto M, Sagnelli E. Lamivudine-resistant HBV strain rtM204V/I in acute hepatitis B. *J Infect* 2013; 67: 322-328 [PMID: 23796869 DOI: 10.1016/j.jinf.2013.06.006]

13 Widasari DI, Yano Y, Heriyanto DS, Utsumi T, Yamani LN, Rinonce HT, Wasityastuti W, Lusida MI, Soetjipto R, Murakami Y, Tanahashi T, Azuma T, Hayashi Y. A deep-sequencing method detects drug-resistant mutations in the hepatitis B virus in Indonesians. *Intervirology* 2014; 57: 384-392 [PMID: 25382636 DOI: 10.1159/000366420]

14 Li X, Liu Y, Zhao P, Wang Y, Chen L, Xin S, Zhang XX, Xu D. Investigation into drug-resistant mutations of HBV from 845 nucleoside/nucleotide analogue-naive Chinese patients with chronic HBV infection. *Antivir Ther* 2015; 20: 141-147 [PMID: 24992206 DOI: 10.3851/IMP2813]

15 Januszkiewicz-Lewandowska D, Rucka A, Kowala-Piaskowska A, Bereszynska I, Mozer-Lisewska I, Zajac-Spychala O, Wysocki J, Nowak J. Mutations in Pol gene of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B before and after therapy with nucleoside/nucleotide analogues. *Acta Virol* 2014; 58: 185-189 [PMID: 24957725 DOI: 10.4149/av_2014_02_185]

16 Mantovani N, Cicero M, Santana LC, Silveira C, do Carmo EP, Abrão PR, Diaz RS, Caseiro MM, Komninakis SV. Detection of lamivudine-resistant variants and mutations related to reduced antigenicity of HBsAg in individuals from the cities of Santos and São Paulo, Brazil. *Virol J* 2013; 10: 320 [PMID: 24165277 DOI: 10.1186/1743-422X-10-320]

17 Gomes-Gouvêa MS, Ferreira AC, Teixeira R,

名词解释

预存耐药变异: 在慢性乙型肝炎患者中NAs类似物应用之前即存在的耐药位点突变.

同行评价

本文采用PCR产物直接测序法检测了没有抗病毒治疗的乙型肝炎LC患者外周血HBV DNA逆转录酶区基因序列, 了解乙型肝炎LC患者中HBV预存耐药变异与基因型的关系, 为临床诊疗提供有力的循证医学证据. 具有较好的使用价值.

Andrade JR, Ferreira AS, Barros LM, Rezende RE, Nastri AC, Leite AG, Piccoli LZ, Galvan J, Conde SR, Soares MC, Kliemann DA, Bertolini DA, Kunyoshi AS, Lyra AC, Oikawa MK, de Araújo LV, Carrilho FJ, Mendes-Corrêa MC, Pinho JR. HBV carrying drug-resistance mutations in chronically infected treatment-naive patients. *Antivir Ther* 2015; 20: 387-395 [PMID: 25624410 DOI: 10.3851/IMP2938]

18 Özgüler M, Akbulut A, Demirdağ K, Özden M. Investigation by the Method of INNO-LiPA of Primary Resistance to Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B Who Have Not Used Antiviral Therapy. *West Indian Med J* 2015; 65: [PMID: 26901602 DOI: 10.7727/wimj.2014.291]

19 Hua W, Zhang G, Guo S, Li W, Sun L, Xiang G. Microarray-based genotyping and detection of drug-resistant HBV mutations from 620 Chinese patients with chronic HBV infection. *Braz J Infect Dis* 2015; 19: 291-295 [PMID: 25982306 DOI: 10.1016/j.bjid.2015.03.012]

20 Stalke P, Rybicka M, Wróblewska A, Dreczewski M, Stracewska E, Smiatacz T, Bielawski KP. An initial assessment of correlations between host- and virus-related factors affecting analogues antiviral therapy in HBV chronically infected patients. *Med Sci Monit* 2014; 20: 321-328 [PMID: 24569300 DOI: 10.12659/MSM.889788]

21 Suppiah J, Mohd Zain R, Haji Nawi S, Bahari N, Saat Z. Drug-resistance associated mutations in polymerase (p) gene of hepatitis B virus isolated from malaysian HBV carriers. *Hepat Mon* 2014; 14: e13173 [PMID: 24497877 DOI: 10.5812/hepatmon.13173]

22 Sharifi Z, Yari F, Gharebaghiyan A. Sequence analysis of the polymerase gene in hepatitis B virus infected blood donors in Iran. *Arch Iran Med* 2012; 15: 88-90 [PMID: 22292578 DOI: 012152/AIM.008]

23 叶扬, 张芳, 马玲. 慢性乙肝患者血清HBsAg定量和HBV DNA检测在HBV基因型与耐药变异中的临床研究. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 7-8, 13

24 常凤霞. 慢性乙肝患者核苷类药物诱导HBV基因变异的检测及临床价值. 世界临床医学 2016; 10: 229-231

25 Fan J, Zhang Y, Xiong H, Wang Y, Guo X. Nucleotide analogue-resistant mutations in hepatitis B viral genomes found in hepatitis B patients. *J Gen Virol* 2015; 96: 663-670 [PMID: 25481755 DOI: 10.1099/jgv.0.000010]

26 Mese S, Arikan M, Cakiris A, Abaci N, Gumus E, Kursun O, Onel D, Ustek D, Kaymakoglu S, Badur S, Yenen OS, Bozkaya E. Role of the line probe assay INNO-LiPA HBV DR and ultradeep pyrosequencing in detecting resistance mutations to nucleoside/nucleotide analogues in viral samples isolated from chronic hepatitis B patients. *J Gen Virol* 2013; 94: 2729-2738 [PMID: 24045109 DOI: 10.1099/vir.0.053041-0]

27 Li X, Liu Y, Xin S, Ji D, You S, Hu J, Zhao J, Wu J, Liao H, Zhang XX, Xu D. Comparison of Detection Rate and Mutational Pattern of Drug-Resistant Mutations Between a Large Cohort of Genotype B and Genotype C Hepatitis B Virus-Infected Patients in North China. *Microb Drug Resist* 2016 Oct 28. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27792585 DOI: 10.1089/mdr.2016.0093]

28 Zhang Q, Liao Y, Chen J, Cai B, Su Z, Ying B, Lu X, Tao C, Wang L. Epidemiology study of HBV genotypes and antiviral drug resistance in multi-ethnic regions from Western China. *Sci Rep* 2015; 5: 17413 [PMID: 26612031 DOI: 10.1038/srep17413]

29 戚应杰, 岳莉, 朱义媛, 刘杨, 石玉如. 乙型肝炎病毒耐药基因变异位点与基因型及病毒载量的关系. 国际检验医学杂志 2015: 392-394

30 罗杰, 李新华, 杜展, 林国莉, 敖云龙, 庞毅华, 吴元凯, 李向永, 崇雨田. 恩替卡韦初治慢性乙型肝炎患者HBV基因型变化情况. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3484-3489

31 Kumar R, Testoni B, Fresquet J, Lim TK, Hao Y, Tan HH, Chow WC, Zoulim F. Development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis is independent of viral genotype. *J Med Virol* 2017; 89: 845-848 [PMID: 27709629 DOI: 10.1002/jmv.24707]

32 王晓忠, 王燕, 马燕, 郭峰, 庄小芳. 新疆地区HBV基因型分布特点及其与肝硬化的相关性分析. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 1307-1309

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 897-903

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.897

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

文献综述 REVIEW

凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展

王霄霄, 方秀新

王霄霄, 方秀新, 滨州医学院护理学院 山东省滨州市 256600

王霄霄, 在读硕士, 主要从事临床护理和护理管理方面的研究.

作者贡献分布: 本文综述由王霄霄完成; 方秀新审校.

通讯作者: 方秀新, 教授, 256600, 山东省滨州市滨城区黄河三路525号, 滨州医学院护理学院. 285389062@qq.com
电话: 0543-3258296

收稿日期: 2017-01-19
修回日期: 2017-02-23
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-04-08

Impact of coagulation function and anticoagulation therapy on liver fibrosis

Xiao-Xiao Wang, Xiu-Xin Fang

Xiao-Xiao Wang, Xiu-Xin Fang, School of Nursing, Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Correspondence to: Xiu-Xin Fang, Professor, School of Nursing, Binzhou Medical University, 525 Huanghe Third Road, Bincheng District, Binzhou 256600, Shandong Province, China. 285389062@qq.com

Received: 2017-01-19
Revised: 2017-02-23
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-04-08

Abstract

Liver cirrhosis and its complications, including esophageal and gastric variceal bleeding, hepatic encephalopathy, and ascites, can cause serious harm to human health. Therefore, treatment of liver fibrosis is key to the prevention and treatment of liver cirrhosis. In order to treat liver fibrosis to reduce human suffering, medical experts and scholars have performed many clinical and animal studies to find safe, efficient and reliable drugs to slow the progression of hepatic fibrosis and even reverse the liver function. This review introduces the definition of liver fibrosis in China and other countries, discusses the effect of coagulation on the process of liver fibrosis and various anticoagulation therapies for liver fibrosis, and summarizes the advantages, disadvantages, and side effects of different anticoagulants in the prevention and treatment of liver fibrosis.

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

Key Words: Liver fibrosis; Coagulation function; Anticoagulation therapy; High coagulation state

Wang XX, Fang XX. Impact of coagulation function and anticoagulation therapy on liver fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 897-903 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/897.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.897

摘要

肝硬化及其并发症包括食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水, 是严重危害人类健康的疾病. 预防及治疗早期肝硬化即肝纤维化是治疗的关键. 为了攻克此类难题, 减轻其带给人类的痛苦, 医学专家、学者相继开展了一系列动物及临床研究, 旨在寻找一种安全、高效、可靠的药物延缓肝纤维化进程, 甚至使肝脏功能逆转. 该综述介绍了国内外学者对肝脏纤维化的定义, 重点评述凝血功能对肝脏纤维化进程的影响以及

背景资料
尽管预防及治疗肝硬化的药物不断被研制问世, 并且诊疗手段及检查仪器越来越先进, 但仍然缺乏一种安全、高效、可靠的抗凝治疗方案来预防及治疗肝纤维化. 因此, 本文对凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展作一综述, 希望找到防治肝纤维化的有效途径.

同行评议者
高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

研发前沿
国内外学者相继开展了抗凝治疗肝纤维化的研究, 尤其是国外学者已将抗凝药物应用于肝纤维化患者, 但其在肝纤维化患者中的使用安全性仍缺乏大样本临床研究, 并且抗凝治疗在药物选择、用药剂量、用药时间及监测指标等问题上尚待解决.

中西医抗凝治疗肝脏纤维化的动物实验与临床研究进展, 并概述了不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应等.

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

关键词: 肝纤维化; 凝血功能; 抗凝治疗; 高凝状态

核心提要: 近年来关于抗凝治疗肝纤维化的研究成为热点, 本文主要综述了国内外学者对肝脏纤维化的定义, 重点评述凝血功能对肝脏纤维化进程的影响以及中西医抗凝治疗肝脏纤维化的动物实验与临床研究进展, 并概述了不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应, 为治疗肝纤维化提供新方法.

王霄霄, 方秀新. 凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 897-903 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/897.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.897

0 引言

肝纤维化是各种慢性肝病因素引起的慢性肝损伤的过程. 随着肝纤维化程度不断加重, 可发展为肝硬化、门静脉高压、肝功能衰竭、肝细胞癌[1]. 肝纤维化时由于肝脏合成凝血因子减少、纤溶亢进及全血细胞减少, 因此, 传统认为肝纤维化患者处于低凝状态. 但近年来研究[2]显示, 肝纤维化患者凝血系统会出现代偿以致引起高凝状态, 且这种高凝状态促进肝纤维化的进展. 所以抗凝治疗在预防及延缓肝纤维化的发生发展中备受关注, 本文将综合国内外抗凝治疗在肝纤维化进展中的实验与临床研究成果, 旨在为肝纤维化患者的有效治疗提供借鉴和科学依据.

1 肝脏纤维化的定义

肝纤维化是各种慢性肝病的共同病理过程. Friedman[3]认为肝脏纤维化时, 肝脏内弥漫性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)特别是胶原物质过度沉积, 机体修复各种致病因素对肝脏的损伤. 黄岩等[4]学者认为肝脏纤维化是长期炎症刺激导致肝细胞大量纤维增生, ECM合成和降解比例失调, 最终导致ECM在肝内大量蓄积, 引起肝硬化. 柳诗意[5]将肝脏纤维化定义为一种损伤愈合反应, 由于肝内结缔组织异常增生, 引起肝内弥漫性ECM过度沉积的病理过程. 由此得知, 肝脏纤维化是由各种致病因子引起的慢性肝损伤的修复反应, ECM产生和降解失衡, 从而导致ECM沉积过多的病理过程.

2 肝纤维化与凝血功能的关系

凝血系统是在机体内环境中复杂的抗凝和促凝之间的平衡, 凝血过程是由组织因子、凝血因子和血小板之间相互作用产生的. 肝脏是绝大多数促凝因子和抗凝因子产生的场所, 正常情况下肝脏能合成足够的促凝和抗凝因子, 从而保证凝血系统在生理及应激状态下的平衡. 长期以来, 人们对慢性肝病凝血与出血之间的关系存在很大的误区, 陈强谱等[6]学者在肝硬化门静脉高压症患者血液流变学的研究中发现, 肝硬化门静脉高压患者在切速分别为$4s^{-1}$、$40s^{-1}$、$200s^{-1}$下测得的全血黏度, 在切速为$40s^{-1}$下测得的血浆黏度, 置于压机管中的抗凝全血在3000 r/min, 离心30 min测得的血球压积以及血红蛋白、白细胞、血小板计数都明显低于健康人, 并且全血黏度随着肝功能受损程度而降低. 所以肝纤维化时导致全血细胞减少、红细胞压积下降以及血浆黏度降低, 因此认为慢性肝病是一种易出血性疾病. 但近期研究显示, 肝纤维化时与血栓形成性疾病发生风险增加密切相关[7], 机体通过降低蛋白C和蛋白S的水平, 提高凝血因子Ⅷ在血浆中的表达水平, 以此代偿其他促凝因子的合成减少, 同时血管内皮损伤导致血管假性血友病因子水平升高, 使血管性血友病因子裂解酶活性降低, 以此增强血小板的黏附功能[8]. 这种高凝状态参与调节肝纤维化及肝硬化的进展[2,9]. 目前, 血液高凝状态促进肝纤维化发展的具体机制尚不清楚, 存在两种假说[10]: 一种是实质灭绝假说, 各种刺激引起肝脏损伤导致坏死性炎症, 在肝脏诱发微血栓形成, 引起纤溶失衡和血小板激活, 最终导致组织缺血、坏死, 从而引起肝纤维化. 另一种假说是直接肝星状细胞激活假说, 作为凝血级联反应的主要效应因子凝血酶, 在机体高凝状态时, 活性明显升高, 凝血酶通过刺激星状细胞增殖使肝星状细胞活化, 从而导致纤维化的发生.

高凝是肝纤维化的一个特点, 同时也是血栓形成的重要原因之一. 近年来很多研究证实肝纤维化的血栓发生率高于普通人群, Gulley等[11]在一个三级保健医院进行的大型病例对

照研究中发现, 将963例肝硬化患者和12405例非肝硬化患者对比, 肝硬化患者在住院时发生深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞的风险高于非肝硬化患者. 另外一个以人群为基础的研究也发现了类似结果, Wu等[12]在美国1998-2006年的研究结果显示, 静脉血栓栓塞(vein thrombosis embolism, VTE)在非肝硬化患者、代偿性肝硬化患者、失代偿性肝硬化患者中的发生率分别为0.76%、0.81%、0.82%, 并且发现45岁以下肝硬化患者与同一年龄组非肝硬化患者相比, 发生VTE的几率明显增加. Aldawood等[13]、Ali等[14]及Buresi等[15]3组学者也发现了类似的结果. 同样, Nery等[16]在对1243例肝硬化患者研究门静脉血栓形成(portal thrombosis, PVT)发生的危险因素及对肝硬化疾病的影响中发现, PVT 1年、3年和5年发生率分别为4.6%、8.2%、10.7%, 在肝硬化患者尤为显著. 通过上述文献可以看出, 肝纤维化患者发生静脉血栓的几率明显高于非肝纤维化患者, 进一步证实了肝纤维化患者血液处于高凝状态, 这也为防治慢性肝病患者血栓形成提供了临床依据.

3 肝纤维化的抗凝治疗

3.1 中西医药物治疗肝纤维化的动物实验研究 中西医针对肝脏纤维化治疗的研究相继开展, 传统中医认为肝纤维化是因“血瘀”致使肝气郁遏, 西医学者们发现高凝状态是导致肝纤维化的一个重要原因. 所以, 为了预防及延缓肝纤维化的进展速度, 中西医学者们率先开展了一系列动物实验研究. 戚忠金等[17]学者将36只小鼠按性别、体质量随机分到A、B、C 3组内, 按0.1 mL/g体质量分别给予自来水、生理盐水和化瘀软肝水煎液(丹参、泽兰、白芍、水红子和生甘草等)处理. 结果显示, 中药水煎液组对肝纤维化小鼠血浆血栓素和前列环素具有明显调节作用, 可以减缓肝纤维化进程. 胡义扬等[18]在丹参提取物抗肝纤维化研究中发现, 丹参提取物可使血清白蛋白显著升高, 并降低肝脏丙二醛含量, 对肝脏胶原增生有显著抑制作用. 同样潘福敏等[19]和姚立等[20]学者分别应用丹参滴丸联合苦参素和丹参软肝饮治疗大鼠肝纤维化得到了相同的结果. Deepa等[21]研究显示, 通过喂哺高胆固醇的食物使小鼠的转氨酶升高, 舍托肝素可使其降低并接近正常水平. Abdel-Salam等[22]将48只胆管被结扎的小鼠随机分配到普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、依诺肝素、那曲肝素和亭扎肝素治疗组, 研究表明依诺肝素可降低血清丙氨酸转氨酶和总胆红素的水平, 从而减轻肝损伤的程度. Moreno等[23]学者将60只小鼠分为A、B、C、D 4组, A组无肝素治疗, B、C、D组分别以肝素600、1000、1400 IU/kg皮下注射, 研究结果显示, 以浓度依赖关系的肝素可有效提高大鼠血清肝细胞生长因子浓度, 改善肝功能. 侯淑娅等[24]在CCl_4所致实验型肝纤维化大鼠的研究中发现, 低相对分子质量肝素钙能显著降低大鼠的总胆红素水平, 降低肝组织纤维化分期. Shah等[25]在CCl_4所致实验型肝纤维化大鼠实验中得到了类似的结果. 通过以上动物实验研究表明: 中西医药物可调节肝脏微循环, 有效减轻肝损伤的程度, 改善肝功能, 延缓肝纤维化的进展.

3.2 中西医药物治疗肝纤维化的临床研究 中西医药物在肝纤维化模型动物治疗中取得了显著疗效, 与此同时, 中西医临床医生也将治疗肝纤维化的手段应用于临床. 赵敦美等[26]学者在苦参素瘦方丹参治疗肝纤维化研究中, 将102例慢性乙型肝炎患者分为3组, 分别给以普通护肝药物、普通护肝药物+苦参素以及普通护肝药物+苦参素+复方丹参治疗, 结果显示苦参素组与联合治疗组在血清肝纤维化指标及恢复程度上都明显好于普通护肝药物组, 尤其联合治疗组效果更明显. 说明复方丹参和苦参素联合应用可以明显改善肝脏功能. 朱云清等[27]在慢性乙型肝炎肝纤维化患者中将普通护肝药物和普通护肝药物加用丹参多酚酸盐进行对比, 结果显示丹参多酚酸盐具有较好的抗肝纤维化作用. 石艳芬等[28]应用血府逐瘀汤(桃仁、柴胡、当归、甘草、川穹等)联合恩替卡韦抗肝纤维化研究中发现, 治疗中加用血府逐瘀汤可明显改善血脂及肝功能各项指标. 类似的, 杜建华[29]应用丹参联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎, 研究结果显示联合用药可有效改善肝功能. Shi等[30]学者在一组接受肝素或低分子质量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)治疗3 wk的慢性乙型病毒性肝炎患者的研究中发现, 与对照组相比, 肝素或LMWH能明显降低血清透明质酶和Ⅳ型胶原的水平, 促进肝细胞再生. Villa等[31]学者在一个随机对

相关报道
传统认为, 肝纤维化患者处于低凝状态. 但近年来越来越多的证据表明此类患者处于高凝状态, 学者应用抗凝药物治疗肝纤维化时, 一方面改善了肝功能, 使患者受益, 但另一方面增加了出血的风险, 出现了药物的不良反应, 增大了患者的痛苦.

创新盘点

本文对肝脏纤维化的定义, 凝血功能对肝脏纤维化进程的影响以及中西医抗凝治疗肝脏纤维化的动物实验与临床研究进展进行了系统介绍, 并概述了不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应, 希望对读者有所启发.

照试验中, 将代偿期肝硬化患者分为两组, 一组给予预防性LMWH治疗, 另一组不做任何处理, 结果显示, LMWH预防性用药的一组患者肝代谢失调发生率较对照组低, 且存活率高. Shen等[32]学者在第3次全国健康与营养调查中选取了11416例20-74岁的成年人, 经过超声波检查, 其中2889例被确诊为非酒精性脂肪性肝病, 剩余的8527例作为对照组, 在测试之前询问受试者服用阿司匹林情况, 并依此按每个月服用阿司匹林的次数分为无使用(0次)、偶尔使用(1-14次)以及定期使用(≥15次)3个级别, 结果显示服用阿司匹林可以降低脂肪肝疾病发生的风险. 以上研究结果显示, 中西医药物治疗对于延缓慢性肝病患者的肝纤维化进展, 促进肝细胞再生具有重要作用, 为进一步探讨抗凝剂在肝纤维化患者的临床研究提供了可能.

3.3 不同抗凝药物在肝纤维化治疗中的优缺点

3.3.1 肝素类: (1)LMWH: LMWH目前在临床应用广泛, 其可通过监测体内抗Xa因子水平调整用药剂量, 使用方便, 不良反应小, 疗效安全可靠, 临床上已逐步取代UFH[33]. 但在肝硬化患者尤其是晚期肝病患者中抗Xa因子水平比正常人低, 所以通过其监测LMWH抗凝效果具有很大的误导性[34], 临床上需要更准确的指标监测其抗凝效果[35]. 长期皮下注射易引起Ⅳ型延迟过敏反应, 影响患者的用药依从性, 并且肝纤维化合并肾功能不全患者使用LMWH会出现药物聚集, 需严格调整用药剂量[36]; (2)UFH: UFH是从猪的消化道或牛肺中提取的一种黏多糖, 分子质量为3000-30000 u. 使用UFH的不良反应为出血, 轻者为鼻出血、血尿、皮肤紫癜等, 重者为颅内出血、腹膜后出血. 其用药剂量通过监测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)确定, 但APTT在肝硬化患者体内不同程度延长, 所以寻找另一种更准确的监测指标是目前面临的难题.

3.3.2 维生素K拮抗剂: 代表药物华法林, 该类药物通过抑制依赖维生素K合成的促凝因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ以及降低蛋白C和蛋白S在血浆中的水平达到抗凝目的. 该类药物可以口服, 成本低, 但治疗窗窄, 临床上根据国际标准化比率(International Normalized Ratio, INR)调整用药剂量, 有研究报道, 肝纤维化会导致INR延长, 所以必须有更准确的指标监测华法林的用药效果才能保证用药安全性[37,38]. 应对这一困境, 调查者试图重新建立更适合肝硬化患者使用维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)后抗凝效果的INR, 也就是所谓的INR_{liver}[39,40], 但INR_{liver}作为慢性肝病患者调整用量的指标仍存在很多不利的挑战, 需进一步深究.

3.3.3 阿司匹林: 阿司匹林(乙酰水杨酸)是一种抗血小板药物, 其优点为使用方便、价格低、不必依据实验室监测数据调整用量, 并且在肾功能不全患者体内无蓄积. 但有文献报道[41]阿司匹林在食管胃底静脉曲张患者中应用, 会增加出血风险. 所以阿司匹林在肝纤维化患者中应用的安全性尚待探讨.

3.3.4 新型直接口服抗凝药: 直接口服抗凝血药(direct oral anticoagulant, DOAC)包括Xa因子抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)和Ⅱa因子抑制剂(达比加群), 其具有口服方便, 吸收迅速, 安全性高, 不需要频繁抽血检测凝血功能, 也不需要常规调整用药剂量的优点. 但有相关文献报道, 肝硬化患者Child B和C级为此药的禁忌证[42]. 其中利伐沙班, 作为Xa因子抑制剂, 在临床上使用后获得了很大的收益, 目前主要应用于预防各种急、慢性血栓栓塞性疾病, 尤其是骨科大关节置换术后, 在国内外已有多项研究报道[43], 但目前尚未发现其拮抗剂. 有文献报道, 通过从健康志愿者体外血浆水平的研究中得出, 凝血酶原复合物和重组因子Ⅶa有共同逆转其抗凝效果的作用[44]. 所以对于利伐沙班在肝纤维化患者使用后是否会引起出血以及出血后的处理对策尚需研究.

3.4 抗凝药物在肝纤维化患者治疗中的不良反应

由于肝纤维化患者促凝与抗凝之间的微弱平衡, 很难预测患者出血的风险, 再加上抗凝药本身易致出血的局限性, 所以慢性肝病是临床使用抗凝剂的相对禁忌证, 这也解释了为什么在已有DVT预防用药指标的肝硬化患者中只有1/4患者得到了预防性的用药[45], 抗凝药物在肝纤维化患者中的使用安全性缺乏大样本临床研究. Smith等[45]在410例肝硬化患者预防VTE的回顾性研究中发现, 使用药物LMWH、UFH以及通过主动或被动活动预防VTE的整个研究中出血发生率为3.7%, 且大部分的出血事件发生在主动或被动活动预防血栓中, 这说明使用抗凝药没有增加肝硬化患者的出血风

险. Cerini等[46]在156例肝硬化患者中观察上消化道出血率的回顾性研究中发现, 52例接受抗凝治疗与104例未接受抗凝治疗的患者对比分析显示, 抗凝治疗并不是导致肝硬化患者上消化道出血的因素, 器官衰竭的程度以及是否伴有合并症才是导致上消化道出血的主要原因. Intagliata等[47]研究显示, 服用DOAC治疗的患者与接受传统抗凝治疗(LMWH和VKA)相比, 两组患者的出血发生率无显著差异.

以上相关研究虽证实了抗凝药物应用于肝纤维化患者是可行的, 但关于不同抗凝药物所引起的不良反应已有相关报道. Bechmann等[35]在对75例肝硬化住院患者通过LMWH预防VTE的回顾性研究发现, 其中5例肝硬化患者在使用了LMWH预防用量后出现了出血并发症. Patel等[48]通过在肝脏功能正常患者的研究发现, 利伐沙班与华法林相比, 更易引起消化道出血. Russmann等[49]报告了14例因使用利伐沙班而导致的肝损伤, 认为在没有其他可能导致肝损伤的情况下应立即停止该药的使用. Caldeira等[50]学者却在一个包含152116例患者的大型回顾性分析中发现, DOAC不但与药物性肝损伤无关, 而且与LMWH治疗组相比, DOAC更能使转氨酶水平接近正常. 总之, 虽然抗凝药物有延缓肝纤维化进展的疗效, 但其引起的不良反应依然不容小觑, 其不良反应可能并非药物本身所致, 与肝纤维化患者的肝功能水平、并发症等密切相关. 所以在肝纤维化的治疗中, 应全面考虑药物所带来的风险与效益, 使患者最大程度受益.

4 结论

通过抗凝药物在动物实验与临床研究中发现, 使用抗凝药物可以不同程度的改善肝功能, 减缓肝纤维化的进展, 国外已将LMWH、USH以及DOAC先后应用于肝纤维化患者, 并且已卓见成效. 但是肝纤维化患者安全、高效、可靠的综合抗凝治疗方案的研究, 也就是既能有效治疗肝纤维化又能最大限度减少抗凝药物出血风险等尚待进一步探讨.

5 参考文献

1 Koyama Y, Xu J, Liu X, Brenner DA. New Developments on the Treatment of Liver Fibrosis. *Dig Dis* 2016; 34: 589-596 [PMID: 27332862 DOI: 10.1159/000445269]
2 Jairath V, Burroughs AK. Anticoagulation in patients with liver cirrhosis: complication or therapeutic opportunity? *Gut* 2013; 62: 479-482 [PMID: 23300140 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303088]
3 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
4 黄岩, 黄成, 李俊. 肝纤维化病程中Kupffer细胞分泌的细胞因子对肝星状细胞活化、增殖、凋亡的调控. 中国药理学通报 2010; 26: 9-13
5 柳诗意. 活血化瘀分阶段法干预乙肝肝纤维化的临床研究. 北京: 中国中医科学院, 2009
6 陈强谱, 裴象昌, 边凤国, 杜敏庆, 任全君. 肝硬化门静脉高压症患者血液流变学研究. 滨州医学院学报 1994; 17: 214-216
7 Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1064-1074 [PMID: 23506859 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.026]
8 Gerold G, Pietschmann T. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets. *Dig Dis* 2014; 32: 525-537 [PMID: 25034285 DOI: 10.1159/000360830]
9 Calvaruso V, Maimone S, Gatt A, Tuddenham E, Thursz M, Pinzani M, Burroughs AK. Coagulation and fibrosis in chronic liver disease. *Gut* 2008; 57: 1722-1727 [PMID: 19022928 DOI: 10.1136/gut.2008.150748]
10 Isaac O, Thiemer K. Biochemical studies on camomile components/III. In vitro studies about the antipeptic activity of (--)-alpha-bisabolol (author's transl). *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 1352-1354 [PMID: 21 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.03.011]
11 Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3012-3017 [PMID: 18443906 DOI: 10.1007/s10620-008-0265-3]
12 Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 800-805 [PMID: 20566312 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.014]
13 Aldawood A, Arabi Y, Aljumah A, Alsaadi A, Rishu A, Aldorzi H, Alqahtani S, Alsultan M, Felemban A. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. *Thromb J* 2011; 9: 1 [PMID: 21244669 DOI: 10.1186/1477-9560-9-1]
14 Ali M, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2152-2159 [PMID: 21279685 DOI: 10.1007/s10620-011-1582-5]
15 Buresi M, Hull R, Coffin CS. Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 905-908 [PMID: 23248793 DOI: 10.1155/2012/175849]
16 Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-667 [PMID: 25284616 DOI: 10.1002/hep.27546]

应用要点

目前, 抗凝治疗肝纤维化的研究虽然已开展, 但仍缺乏大样本研究, 并且面临药物选择、用药剂量、用药时间及监测指标等很多问题, 本文对肝脏纤维化的定义、凝血功能对肝脏纤维化进程的影响、中西医抗凝治疗肝脏纤维化的动物实验与临床研究进展以及不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应进行了综述, 为临床治疗提供了新思路.

名词解释

INR_{liver}: INR中文称为国际标准化比值, 是从凝血酶原时间和测定试剂的国际敏感指数推算出来的. INR_{liver}是指适用于肝脏患者的国际标准化比值.

17 戚忠金, 阎小燕. 活血化瘀法改善肝脏微循环障碍的实验研究. 中西医结合肝病杂志 1998; 8: 164-165
18 胡义扬, 刘平, 刘成, 顾宏图, 徐列明, 刘成海, 季光. 丹参提取物对CCl4和DMN诱导的大鼠肝纤维化的影响. 上海中医药杂志 1999; 33: 7-10
19 潘福敏, 黄文强, 邓祖秋. 丹参滴丸联合苦参素治疗大鼠肝纤维化的实验研究. 基层医学论坛 2016; 20: 62-63
20 姚立, 余静, 李珏. 丹参软肝饮对肝纤维化大鼠肝功能及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响. 中国中医药信息杂志 2011; 18: 34-35
21 Deepa PR, Varalakshmi P. Protective effects of certoparin sodium, a low molecular weight heparin derivative, in experimental atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 105-115 [PMID: 14687900 DOI: 10.1016/j.cccn.2003.09.021]
22 Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, Ameen A, Hassan NS. A study of unfractionated and low molecular weight heparins in a model of cholestatic liver injury in the rat. *Pharmacol Res* 2005; 51: 59-67 [PMID: 15519536 DOI: 10.1016/j.phrs.2004.04.009]
23 Moreno E, Meneu JC, Calvo J, Pérez B, Sesma AG, Manrique A, Vegh I, Aragón AM, Grau M, Gimeno A, Jiménez C, Gómez R, Moreno A, Abradelo M, García I, de la Calle A. Modulation of hepatocyte growth factor plasma levels in relation to the dose of exogenous heparin administered: an experimental study in rats. *Transplant Proc* 2005; 37: 3943-3947 [PMID: 16386592 DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.10.089]
24 侯淑娅, 包小洁, 黄劲松, 陈公英, 陈智. 低相对分子质量肝素抗肝纤维化作用及对肝细胞生长因子表达的影响. 中华传染病杂志 2008; 26: 25-27
25 Shah B, Shah G. Antifibrotic effect of heparin on liver fibrosis model in rats. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 86-92 [PMID: 23494756 DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i6.86]
26 赵敦美. 苦参素、复方丹参治疗慢性乙型肝炎肝纤维化效果观察. 中国交通医学杂志 2005; 19: 470-471
27 朱云清, 杨俊生, 宗伟, 郭雪艳, 邱婷, 衣蕾, 蒋宏伟. 丹参多酚酸盐注射液治疗乙肝肝纤维化61例. 陕西中医 2012; 33: 515-517
28 石艳芬, 卢燕许, 祝玉清. 血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察. 河南中医 2013; 33: 897-898
29 杜建华. 丹参联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. 医学信息 2014; 27: 156-157
30 Shi J, Hao JH, Ren WH, Zhu JR. Effects of heparin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1611-1614 [PMID: 12854176 DOI: 10.3748/wjg.v9.i7.1611]
31 Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-1260.e1-e4 [PMID: 22819864 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018]
32 Shen H, Shahzad G, Jawairia M, Bostick RM, Mustacchia P. Association between aspirin use and the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1066-1073 [PMID: 25176122 DOI: 10.1111/apt.12944]
33 Ettelaie C, Fountain D, Collier ME, Beeby E, Xiao YP, Maraveyas A. Low molecular weight heparin suppresses tissue factor-mediated cancer cell invasion and migration in vitro. *Exp Ther Med* 2011; 2: 363-367 [PMID: 22977511 DOI: 10.3892/etm.2011.211]
34 Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 1063 [PMID: 21733099 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02489.x]
35 Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 75-82 [PMID: 20958919 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02358.x]
36 Fontcuberta Boj J. New frontiers with bemiparin: use in special populations. *Drugs* 2010; 70 Suppl 2: 43-47 [PMID: 21162609 DOI: 10.2165/1158586-S0-000000000-00000]
37 Tripodi A, Baglin T, Robert A, Kitchen S, Lisman T, Trotter JF. Reporting prothrombin time results as international normalized ratios for patients with chronic liver disease. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1410-1412 [PMID: 20374450 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03877.x]
38 Plompen EP, Schouten JN, Janssen HL. Role of anticoagulant therapy in liver disease. *Hepatol Int* 2013; 7: 369-376 [PMID: 26201771 DOI: 10.1007/s12072-013-9427-2]
39 Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, Mannucci PM. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007; 46: 520-527 [PMID: 17659574 DOI: 10.1002/hep.21732]
40 Gatt A, Chen D, Pruthi RK, Kamath PS, Leise MD, Ashrani AA, Nichols WL, He R. From vitamin K antagonists to liver international normalized ratio: a historical journey and critical perspective. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 845-851 [PMID: 25393635 DOI: 10.1055/s-0034-1395160]
41 Russo MW, Pierson J, Narang T, Montegudo A, Eskind L, Gulati S. Coronary artery stents and antiplatelet therapy in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 339-344 [PMID: 22105182 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182371258]
42 Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013; 59: 358-366 [PMID: 23548197 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.027]
43 Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-3069, 3069a-3069k [PMID: 25173341 DOI:

10.1093/eurheartj/ehu283]
44 Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108: 217-224 [PMID: 22627883 DOI: 10.1160/TH12-03-0179]
45 Smith CB, Hurdle AC, Kemp LO, Sands C, Twilla JD. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in patients with chronic liver disease. *J Hosp Med* 2013; 8: 569-573 [PMID: 24101541 DOI: 10.1002/jhm.2086]
46 Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente Á, Casas M, Vinaixa C, Berenguer M, Ardevol A, Augustin S, Llop E, Senosiaín M, Villanueva C, de la Peña J, Bañares R, Genescá J, Sopeña J, Albillos A, Bosch J, Hernández-Gea V, Garcia-Pagán JC. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology* 2015; 62: 575-583 [PMID: 25773591 DOI: 10.1002/hep.27783]
47 Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1721-1727 [PMID: 26725062 DOI: 10.1007/s10620-015-4012-2]
48 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891 [PMID: 21830957 DOI: 10.1056/NEJMoa1009638]
49 Russmann S, Niedrig DF, Budmiger M, Schmidt C, Stieger B, Hürlimann S, Kullak-Ublick GA. Rivaroxaban postmarketing risk of liver injury. *J Hepatol* 2014; 61: 293-300 [PMID: 24681117 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.026]
50 Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100: 550-556 [PMID: 24476812 DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305288]

同行评价
凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展一文紧扣当前肝纤维化研究热点, 引用参考文献较新, 凝血功能对肝纤维化影响论点明确, 内容结构合理, 表达清晰, 对临床与科研开展相关工作具有一定的参考价值.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 904-908

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.904

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

戒酒互助小组对酒精性肝病患者饮酒行为自我管理的影响

沈 靖, 黄芳芳, 王珠美

背景资料

酒精性肝病患者戒酒难或戒酒后复饮的现象普遍存在, 如何帮助患者戒酒及防治其戒酒后复饮显得尤为重要. 戒酒互助小组是在专业医护人员的引导下进行的一种辅导性治疗方式, 是治疗性沟通的一种形式, 同时也是与戒酒互助会的一种结合形式, 其对减少患者酒精依赖及防治复饮有重要意义.

沈靖, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

沈靖, 黄芳芳, 王珠美, 杭州市余杭区第二人民医院 浙江省杭州市 311121

沈靖, 主治医师, 主要从事肝病的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本课题由沈靖与黄芳芳共同设计; 标本收集与管理由黄芳芳与王珠美共同完成; 数据管理与统计由沈靖完成; 论文撰写由沈靖与黄芳芳完成.

通讯作者: 黄芳芳, 主治医师, 311121, 浙江省杭州市余杭区余杭街道安乐路80号, 杭州市余杭区第二人民医院.
zjz2008001@sina.com.cn

收稿日期: 2017-01-21
修回日期: 2017-02-15
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-04-08

Effect of alcoholic anonymous on self-management of drinking behavior in patients with alcoholic liver disease

Jing Shen, Fang-Fang Huang, Zhu-Mei Wang

Jing Shen, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Jing Shen, Fang-Fang Huang, Zhu-Mei Wang, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fang-Fang Huang, Attending Physician, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, 80 Anle Road, Yuhang Street, Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. zjz2008001@sina.com.cn

Received: 2017-01-21
Revised: 2017-02-15
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of alcoholic anonymous on self-management of drinking behavior in patients with alcoholic liver disease.

METHODS

Seventy-nine patients with alcoholic liver disease were randomly divided into a control group (n = 40) and an experiment group (n = 39). All patients were given conventional therapy and advice on abstinence. Patients in the experiment group were additionally given alcoholic anonymous intervention once a week for 12 wk. The Michigan Alcoholism Screening Test (MAST), Motivation Assessment Questionnaire (MAQ), and Pennsylvania Alcohol Craving Scale (PACS) scores, as well as drinking relapse rates were compared between the two groups before and after intervention.

RESULTS

Seventy-five patients completed the study, including 38 in the control group and 37 in the experiment group. There was no significant difference in the scores of all the scales before intervention (P > 0.05). After intervention, the scores of MAST, MAQ and PACS as well as drinking relapse rate were significantly lower in the experiment group than in the control group (P < 0.01 or P < 0.05).

CONCLUSION

Alcoholic anonymous can effectively improve dependence on alcohol and decrease drinking relapse in patients with alcoholic liver disease.

同行评议者

张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

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

Key Words: Alcoholic anonymous; Alcoholic liver disease; Drinking relapse

Shen J, Huang FF, Wang ZM. Effect of alcoholic anonymous on self-management of drinking behavior in patients with alcoholic liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 904-908 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/904.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.904

摘要

目的

观察戒酒互助小组对酒精性肝病患者饮酒行为自我管理的影响.

方法

79例酒精性肝病患者随即分成2组: 治疗组39例, 对照组40例. 两组患者均给予酒精性肝病常规治疗及健康教育, 治疗组在此基础上给予戒酒互助小组辅导干预, 1次/wk, 持续12 wk. 比较干预前后酒精依赖调查量表(Michigan Alcoholism Screening Test, MAST)、动机调查问卷(Motivation Assessment Questionnaire, MAQ)、法尼亚酒精渴求量表(Pennsylvania Alcohol Craving Scale, PACS)及3 mo后的复饮率.

结果

最终共有75例患者完成了本研究(治疗组37例, 对照组38例). 干预前, 两患者组各量表评分差异均无统计学意义(P>0.05). 干预后, 治疗组MAST评分、MAQ评分、PACS评分及复饮率均较对照组明显下降(P<0.01, P<0.05).

结论

戒酒互助小组干预可明显改善酒精性肝病患者对酒精的依赖和渴求程度, 降低复饮率, 值得临床推广应用.

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

关键词: 戒酒互助小组; 酒精性肝病; 饮酒

核心提要: 酒精性肝病发病率呈逐年上升趋势, 成为仅次于病毒性肝炎的第二大导致肝脏损害的病因. 戒酒仍被公认为最重要的有效的干预手段. 然而, 许多酒精性肝病患者戒酒失败或复饮造成病情反复仍然是困扰临床医护人员的棘手问题. 戒酒互助小组干预可明显改善酒精性肝病患者对酒精的依赖和渴求程度, 降低复饮率, 值得临床推广应用.

沈靖, 黄芳芳, 王珠美. 戒酒互助小组对酒精性肝病患者饮酒行为自我管理的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 904-908 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/904.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.904

0 引言

近年来, 随着生活方式的改变, 酒精滥用及依赖已成为当今社会日益严重的公共卫生问题. 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是指因长期大量摄入酒精所致的肝脏损害. 有资料[1]显示, ALD发病率呈逐年上升趋势, 成为仅次于病毒性肝炎的第二大导致肝脏损害的病因. ALD自然演变过程包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化及酒精性肝硬化, 尽管其演变为酒精性肝硬化过程漫长, 但对饮酒者进行早期干预可明显阻断其演变, 改善患者预后. 目前, 戒酒仍被公认为最重要的有效的干预手段[2,3]. 然而, 许多ALD患者戒酒失败或复饮造成病情反复仍然是困扰临床医护人员的棘手问题[4]. 本研究从2015-02/2016-06通过建立戒酒互助小组督促ALD患者戒酒, 管理其饮酒行为, 防止复饮, 取得了较好效果, 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-02/2016-06杭州市余杭区第二人民医院消化内科门诊或住院的ALD患者79例, 其中男性61例, 女性18例, 平均年龄43.78岁±11.23岁, 均符合: (1)中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的ALD诊断标准[5]; (2)年龄18-70岁; (3)排除病毒性肝炎、药物性肝损、自身免疫性肝病、妊娠及哺乳期妇女及患有精神障碍性疾病无法与医生进行正常交流的患者. 所有入组患者按随机数字法分为治疗组及对照组, 其中治疗组39例, 男性31例, 女性8例; 平均44.28岁±10.84岁; 对照组40例, 男性30例, 女性10例, 平均42.58岁±12.77岁. 文化程度: 治疗组文盲8例, 小学11例, 中学12例, 大学8例; 对照组文盲7例, 小学13例, 中学11例, 大学9例. 饮酒史: 治疗组5年以下的7例, 6-10年的12例, 11-20年的11例, 20年以上的9例;

相关报道
国内孙宗梅研究发现戒酒互助小组可有效改善酒精致精神障碍患者的治疗态度与自知力, 提高治疗依从性. 黄剑等亦肯定了戒酒互助小组在戒酒中的疗效.

创新盘点
本研究发现戒酒互助小组干预可明显改善酒精性肝病患者对酒精的依赖和渴求程度, 降低复饮率.

应用要点
本研究提出的戒酒互助小组干预模式可能有助于缓解酒精性肝病患者戒酒难或戒酒后复饮的现象, 具有较强的实用性.

对照组5年以下的6例, 6-10年的14例, 11-20年的8例, 20年以上的12例. 经t检验及χ^2检验, 两组研究对象的年龄、性别构成比较、饮酒时间、文化程度均无显著性意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有入组患者给予酒精性肝病常规治疗, 包括护肝、抗氧化、营养支持治疗等, 并接受1次10-15 min的健康教育作为常规干预. 治疗组在此基础上给予1次/wk的戒酒互助小组干预治疗, 疗程为12 wk. 所有患者在所有干预结束后3 mo进行随访.

1.2.2 干预: 常规干预: 了解饮酒方式及饮酒行为, 详细讲解饮酒过度的危害, 分析酒精依赖的概念、原因、具体表现, 戒酒的必要性, 酒精戒断综合征的概念、临床症状、治疗方法, 复饮的概念、预防复饮的方法等基础性干预措施. 戒酒互助小组干预方法: (1)组建戒酒互助小组: 由1名副主任护师担任组长及4名主管护师组成(其中1名具有国家二级心理咨询师资格证). 组长负责整个干预的全部工作, 设计干预方案, 管理整个干预流程. 主管护师负责干预方案的具体实施、健康教育、心理辅导、随访登记、交流会讲座的组织安排等. 小组成员按照张伟等[6]文献报道的互助小组辅导的策略与方法进行系统学习, 并邀知名消化内科及精神科专家对小组成员进行戒酒干预的培训及考核, 考核合格后方可进行干预工作; (2)采用电话回访、家访面谈、PPT讲座、现场交流会等形式进行干预. 干预前采用密西根酒精依赖调查表对干预对象进行酒精依赖情况进行筛查; (3)干预内容主要包括: a认知干预: 详细讲解酒精代谢的过程, 着重讲解酒精依赖导致酒精性脂肪肝的发病过程及过量饮酒带来的危害, 酒精对心、肝、肾、消化系统、大脑等脏器的损害, 长期大量饮酒可造成冠心病、脂肪肝、消化道溃疡、脑病等并发症, 使原发的基础疾病加重, 而酒精性脂肪肝如不及时戒酒则肝功能持续性恶化, 会进展至酒精性肝炎、肝硬化, 生活质量极差. 干预过程动之以情、晓之以理, 使患者在认知程度上产生对酒精依赖的危害意识, 主观上接受戒酒的过程; b给患者介绍一些常用的非药物性戒酒方法, 如饮茶、嚼口香糖、看报纸电视、听轻音乐、打太极拳或家庭聚会等方式, 转移对酒精的注意力, 并尽量避免与嗜酒的同事朋友共同进餐; c饮食调节: 鼓励患者饮食清淡, 以富含维生素、蛋白质的谷类、豆类、蛋奶类、鱼类为主, 多吃新鲜的蔬菜和水果; d对于出现谵妄、四肢末端徐徐颤抖、恶心呕吐等戒断综合征的患者, 应逐步减少摄入的酒精量, 采用行为干预; e家庭干预: 向患者家属详尽介绍家庭支持的干预的重要性, 利用家庭成员关系及家庭氛围劝导或阻止患者复饮, 避免戒酒中途失败, 如出现复饮情况, 家庭成员应耐心对待, 给予支持、理解、安慰和劝导, 监督患者饮酒行为, 缓解患者对酒精的躯体或心理依赖; f通过组织PPT讲座、病友交流会等方式, 让每位患者参与到交流与谈论中. 邀请成功戒酒的患者现身说法, 分享自己的戒酒心得、方法, 让患者总结自己戒酒过程中的体会以及戒酒过程中出现的困难, 并共同学习“戒酒的十二个步骤”, 同时邀请消化内科知名专家为患者进行酒精性脂肪肝及戒酒方面的讲座, 给予患者长期坚持的动力; g设定戒酒目标: 根据每个患者的饮酒习惯、饮酒量、脂肪肝的程度及对酒精的依赖程度指导患者设定适合患者自身的个体化戒酒计划, 如逐渐减少饮酒量、由高度酒转为低度酒, 树立戒酒过程中的信心和信念.

1.2.3 观察指标: (1)量表评定: 干预前及干预结束后3 mo进行量表评定以评价疗效. 包括酒精依赖调查量表(Michigan Alcoholism Screening Test, MAST)、动机调查问卷(Motivation Assessment Questionnaire, MAQ)[7]及法尼亚酒精渴求量表(Pennsylvania Alcohoi Craving Scale, PACS)[8], 用以评估患者治疗前后酒精依赖程度、戒酒动机强度及对酒精的心理渴求程度. MAST总分为24分, 1-2分对酒精的依赖程度为低度、3-5分为轻度, 6-13分为中度, 14-20分为较重度, 21-24分为严重程度. MAQ分为4级: 1级为绝不喝酒, 2级为不喝酒, 3级为可能会喝酒, 4级为会喝酒; 每级计1分. PACS满分为100分, <60分为无渴求, 60-70分为轻度渴求, 71-80分为中度渴求, >80分为重度渴求. (2)复饮情况评定: 干预结束后3 mo根据患者饮酒情况评定.

1.2.4 观察方法: 以面对面的问卷调查形式进行. 由1名主管护师在评定前使用统一指导用语, 由患者本人填写. 文化程度低者给予充分解释, 问卷当场发放并收回, 回收率为100%.

统计学处理 采用SPSS11.5软件进行统计,

表 1　两组患者干预前后各量表评分比较 (分)

分组	*n*	MAST评分	MAQ评分	PACS评分
对照组				
治疗前	40	18.23±1.86	3.31±0.59	80.43±2.33
治疗后	38	14.12±1.50[a]	2.12±0.91	62.16±3.24[a]
治疗组				
治疗前	39	16.44±1.47	3.65±0.85	78.45±6.56
治疗后	37	7.28±0.96[bc]	1.70±0.55[ac]	49.14±8.29[bd]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 同组治疗前; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* 对照组治疗后. MAST: 酒精依赖调查量表; MAQ: 动机调查问卷; PACS: 法尼亚酒精渴求量表.

表 2　两组患者干预后复饮情况比较

分组	*n*	复饮例数	复饮率(%)	χ^2值	*P*值
对照组	38	14	36.84	4.08	<0.05
治疗组	37	6	16.22		

所有数据行描述性分析、正态性检验及方差齐性检验, 在描述性分析中, 对于正态分布的数据, 以mean±SD表示, 两样本比较采用*t*检验, 计数资料采用χ^2检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

最终共有75例患者完成了本研究, 其中治疗组有2例失访退出本研究, 对照组有2例退出本研究(1例失访, 1例出现戒断综合征精神障碍, 转入精神科治疗).

2.1 两组患者干预前后各量表评分比较 干预前, 两患者组各量表评分差异均无统计学意义(*P*>0.05). 干预后, 两患者组MAST评分、MAQ评分及PACS评分均有所下降. 与对照组比较, 治疗组干预后MAST评分、MAQ评分及PACS评分均较对照组明显下降(*P*<0.01, *P*<0.05, 表1).

2.2 两组患者干预后复饮情况比较 干预后, 对照组的复饮率为36.84%, 治疗组的复饮率为16.22%, 经χ^2检验, 治疗组复饮率明显低于对照组(*P*<0.05, 表2).

3 讨论

ALD尽管致病因素单一, 但发病机制较复杂, 目前主要认为与乙醇及其代谢产物对肝脏的毒性作用、内毒素及氧化应激等因素密切相关, 而戒酒仍然被认为是唯一有效的治疗手段[2]. 有研究[9]显示, 轻度ALD戒酒后其病理改变可在短期内明显好转, 肝功能改善, 严重的ALD患者戒酒后病情仍可缓解, 而复饮的患者则病情进展[10]. 因心理、躯体或社会因素, ALD戒酒难或戒酒后复饮的现象普遍存在, 如何帮助ALD患者戒酒及防治其戒酒后复饮显得尤为重要.

戒酒互助小组是在专业医护人员的引导下进行的一种辅导性治疗方式, 是治疗性沟通的一种形式, 同时也是与戒酒互助会的一种结合形式. 其主要是医护人员以沟通为治疗手段进行治疗, 解决患者现存的主要问题, 给患者提供戒酒知识, 改善患者的不良认知情况, 并给患者提供倾诉机会, 让患者获得尊重和关心, 增强患者戒酒的信心和决心. 国内孙宗梅[11]研究发现戒酒互助小组可有效改善酒精致精神障碍患者的治疗态度与自知力, 提高治疗依从性. 黄剑等[12]亦肯定了戒酒互助小组在戒酒中的疗效. 本研究结果显示, 干预前, 两患者组各量表评分差异均无统计学意义(*P*>0.05). 干预后, 治疗组MAST评分、MAQ评分及PACS评分均较对照组明显下降(*P*<0.01, *P*<0.05), 同时研究发现治疗组的复饮率明显低于对照组(16.22% *vs* 36.84%, *P*<0.05). 由此可见, 戒酒互助小组干预与简单的戒酒健康教育比较, 能明显改善ALD患者对酒精的依赖程度及渴求程度, 降低戒酒后的复饮率.

名词解释

戒酒互助会: 又称“嗜酒者互诫协会”、“戒酒匿名会”等. 在戒酒互助活动中, 戒酒者分享各自的经历、体验、力量和希望以解决他们共有的酗酒问题, 根本目的就是保证自己不再嗜酒, 同时也帮助他人达此目的.

同行评价
本文观察了戒酒互助小组对酒精性肝病患者饮酒行为自我管理的影响, 具有一定的临床指导价值.

有研究[13,14]显示, 酒精依赖的患者复饮的原因一方面是对酒的强烈心理渴求, 另一方面有着复杂而又矛盾的心理状态, 他们既对饮酒引起的自身躯体及对家庭、社会的伤害感到烦恼, 又因长期饮酒导致认知障碍如记忆力下降等而自卑. 戒酒互助小组在干预过程中应用沟通技巧, 除了提供戒酒知识外, 给予患者关怀和帮助, 增强信心和力量, 同时让患者的家庭成员参与到患者戒酒的过程中, 给予患者足够的支持, 创造良好的家庭戒酒氛围. 此外, 戒酒互助小组通过组织患者参加交流会等形式参加戒酒团体活动, 对减少患者酒精依赖及防治复饮有重要意义. 研究[15]发现, 团体戒酒活动能在情感上给予患者亲近和接受的氛围, 积极的心理支持和各种丰富多彩的活动形式及活动目标的树立淡化了患者渴求饮酒的心理, 减少了复饮.

总之, 戒酒互助小组干预可明显改善ALD患者对酒精的依赖和渴求程度, 降低复饮率, 有一种有效的干预模式, 但远期疗效仍需延长观察时间进一步加以验证.

4 参考文献

1 高潇雪, 刘立新. 酒精性肝病流行病学及发病机制研究进展. 中华消化病与影像杂志 2016; 6: 62-65
2 Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Kalka-Juhl LS, Gallop RJ. Association of the Sweet-Liking Phenotype and Craving for Alcohol With the Response to Naltrexone Treatment in Alcohol Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 1056-1063 [PMID: 27627782 DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2157]
3 张丽虹, 张洪艳, 冯春, 姚旖旎. 戒酒在治疗酒精性肝病中的重要性及方法. 中国伤残医学 2013; 21: 204-205
4 邹韶红, 赵宗峰, 马瑞, 董红斌, 佟钙玉. 酒精依赖患者家庭暴力行为与单胺氧化酶A关联分析. 中华内科杂志 2013; 52: 682-683
5 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南. 胃肠病学 2010; 15: 617-621
6 张伟, 黄子夜, 沙建敏. 酒精依赖患者戒酒互助会干预效果评价. 中国公共卫生 2015; 15: 816-818
7 王晓璇, 胡月英, 汤慧璇, 高镇松. 酒精依赖者的社会心理因素、人格特征及护理研究. 国际护理学杂志 2012; 31: 1990-1992
8 王玮, 唐济生, 刘炳伦, 原伟. 宾夕法尼亚酒精渴求量表(PACS)的信度及效度研究. 精神医学杂志 2010; 23: 29-30
9 夏正亚. 酒精性肝病. 中国实用医药 2009; 12: 245-246
10 蔡晓波, 陆伦根. 戒酒对酒精性肝病治疗的影响. 中国处方药 2010; 9: 40-41
11 孙宗梅. 戒酒互助小组对酒精致精神障碍患者康复期的效果评价. 临床护理杂志 2016; 15: 45-47
12 黄剑, 李冰, 位照国. 戒酒互助协会疗效随访. 中国心理卫生杂志 2004; 18: 865-866
13 王智雄, 李冰, 盛利霞, 牛雅娟, 孙洪强. 自助疗法在中国的发展. 中国药物滥用防治杂志 2014; 20: 306-310
14 朱庆霞, 王金英, 王书秀, 肖万舫, 殷青. 护理干预对消化内科出院患者饮酒习惯的影响. 内科护理 2009; 24: 20-22
15 吴伟娥, 张红英, 张程桢. 团体戒酒活动对酒依赖患者应对方式和社会支持的影响. 中国民康医学 2011; 23: 618-619

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 909-912

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.909

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

音乐干预对急性心肌梗塞患者家属主要照顾者心理状况和消化系统症状的影响

叶丹丹

叶丹丹, 浙江省义乌市中心医院心血管内科 浙江省义乌市 322000

叶丹丹, 主管护师, 主要从事心内科护理工作.

作者贡献分布: 本文由叶丹丹独立完成.

通讯作者: 叶丹丹, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院心血管内科.
44181901@qq.com
电话: 0579-85209861

收稿日期: 2017-02-10
修回日期: 2017-02-24
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-08

Influence of music intervention on psychological status and digestive system symptoms in main family caregivers of patients with acute myocardial infarction

Dan-Dan Ye

Dan-Dan Ye, Department of Cardiovascular Medicine, Central Hospital of Yiwu City of Zhejiang Province, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dan-Dan Ye, Nurse-in-Charge, Department of Cardiovascular Medicine, Central Hospital of Yiwu City of Zhejiang Province, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 44181901@qq.com

Received: 2017-02-10
Revised: 2017-02-24
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To observe the influence of music intervention on psychological status and digestive system symptoms in main family caregivers of patients with acute myocardial infarction (AMI).

METHODS

One hundred and sixty main family caregivers of patients with AMI were randomly divided into a control group and an observation group, with 80 cases in each group. Both groups were given routine care, and the observation group was additionally given music intervention. Psychological status and digestive symptom scores were compared between the two groups.

RESULTS

Compared with the scores before intervention, Self-rating Anxiety Scale scores and Self-rating Depression Scale scores were significantly improved after intervention in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Compared with those before intervention, scores of abdominal distention, belching, nausea, loss of appetite, and early fullness were significantly lower after intervention in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

背景资料
急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)是冠心病最常见、最危重的类型之一, 严重者可发生心律失常、休克、甚至心力衰竭等, 对患者的健康和生命构成了危害, 在一定程度上也会影响患者家属的生活质量和心理情绪.

同行评议者
李勇, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属市中医医院消化科

■研发前沿
通过音乐干预能改善AMI患者家属主要照顾者的焦虑、抑郁心理状况, 同时也能改善消化症状, 提高食欲.

CONCLUSION
Music intervention can improve anxiety, depression, and mental status and reduce digestive system symptoms in main family caregivers of patients with AMI.

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

Key Words: Music intervention; Acute myocardial infarction; Psychological status; Digestive system symptoms

Ye DD. Influence of music intervention on psychological status and digestive system symptoms in main family caregivers of patients with acute myocardial infarction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 909-912 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/909.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.909

摘要

目的
观察音乐干预对急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)患者家属主要照顾者心理状况和消化系统症状的影响.

方法
选取160例AMI患者家属主要照顾者作为研究对象, 按照随机数字表法, 分为对照组和观察组各80例, 对照组给予心理疏导、休息护理、饮食调护和身心放松等方法. 观察组在对照组基础上进行音乐干预. 观察2组心理状况和消化功能评分情况.

结果
与干预前比较, 2组干预后焦虑自评量表评分、抑郁自评量表评分均降低(P<0.05), 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 与干预前比较, 2组干预后腹胀、早饱、嗳气、恶心、食欲下降评分均降低(P<0.05), 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论
音乐干预能改善AMI患者家属主要照顾者的焦虑、抑郁心理状况, 同时也能改善消化系统症状.

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

关键词: 音乐干预; 急性心肌梗塞; 心理状况; 消化系统症状

■相关报道
李丽华研究表明, 音乐能陶冶人的情操, 改变人的心情和释放人的心理负担.

核心提要: 本文以急性心肌梗塞患者住院期间家属主要照顾者为研究对象, 观察除了心理疏导、休息护理、饮食调护外, 音乐疗法对患者照顾人员焦虑心情舒缓以及对消化功能障碍的影响和调节作用.

叶丹丹. 音乐干预对急性心肌梗塞患者家属主要照顾者心理状况和消化系统症状的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 909-912 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/909.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.909

0 引言

急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)是冠心病最常见、最危重的类型之一, 严重者可发生心律失常、休克、甚至心力衰竭等[1,2], 对患者的健康和生命构成了危害, 在一定程度上也会影响患者家属的生活质量和心理情绪[3-5]. 临床上医护人员不仅要对患者提供良好的治疗方法和优质的护理, 而且也不可忽视患者家属的心理压力和思想负担, 因为患者家属的言行举止和表情变化对患者疾病的恢复有直接影响作用, 所以帮助患者家属调节心理压力和释放思想重担尤为重要. 我们在工作期间对160例AMI患者家属的主要照顾者采用了音乐干预, 获得满意结果.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般材料: 选取2015-01/2016-12在浙江省义乌市中心医院心内科住院的160例急性心肌梗死患者的家属主要照顾者作为研究对象. 按照患者住院顺序编号, 采用随机数字表法分为对照组和观察组各80例; 对照组中男36例, 女44例; 年龄为42-58岁, 平均年龄为50.3岁±7.6岁; 照顾者为配偶者42例, 家人30例、其他8例; 职业: 干部30例、工人18例、个体20例、农民12例; 文化程度: 小学及以下24例、初中16例、高中26例、本科14例. 观察组中男32例, 女48例; 年龄为40-60岁, 平均年龄为52.3岁±7.2岁; 照顾者为配偶者40例, 家人28例、其他12例; 职业: 干部28例、工人20例、个体24例、农民8例; 文化程度: 小学及以下26例、初中12例、高中25例、本科17例. 2组性别、年龄、职业、文化程度等资料经统计学分析, 差异无显著性(P>0.05), 具有可比性.

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)研究对象均为在浙江省义乌市中心医院住院的AMI患者的家属主要照顾者; (2)均是住院期间照顾时间最长的照顾者. 排除标准: (1)非AMI患者的家属照顾者; (2)伴有精神疾病者; (3)有功能性消化不良、胃炎等胃脘部疾病者; (4)有严重心肝肾疾病者; (5)短期或临时照顾者.

1.2 方法 对照组给予饮食调护、心理疏导、休息管理和身心放松等护理. 观察组在此基础上进行音乐干预, 分别在上午(10: 00-11: 00)和下午(15: 00-16: 00)听音乐. 护理人员要求患者家属听自己喜欢的音乐, 可以重复聆听, 以达到较好的干预效果. 对于年轻的家属, 可以建议直接通过手机下载流行或动感音乐聆听, 听歌时带上耳机, 以免影响其他患者和家属; 对于年老的照顾者, 可以建议到休息室听30-60 min, 护理人员可以下载一些音乐存储在电脑音乐媒体库, 包括中国经典民乐、戏曲、器乐、舞曲等, 具体曲目如: 《二泉映月》、《春》、《命运交响曲》等. 播放时可根据家属的喜好播放, 要求30-60 min/d. 或者护理人员将音乐下载完成后通过微信发至家属. 护理人员每天均对患者家属进行巡视以督促按时听取音乐, 保证本研究顺利实施.

1.3 观察指标 观察2组研究对象心理状况和消化系统症状评分变化. 心理状况评分采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS), 均包括20小项, 每小项为1-4分. SDS评分临界值53分, SAS评分临界值50分, 家属自行填写, 然后把各项分数相加之后乘以1.25作为最终评分, 分数越高表示焦虑、抑郁状况越重[6]. 消化系统症状评分[7]将腹胀、早饱、嗳气、恶心、食欲下降5个症状分别按严重程度计分, 0分: 无症状; 1分: 症状轻微, 需注意才能感觉到; 2分: 症状明显, 可耐受, 不影响工作、生活; 3分: 症状明显, 频繁出现或持续存在, 影响工作、生活. 将每个症状得分加权然后求平均值.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组干预前后心理状况评分比较 与干预前比较, 2组干预后SAS评分、SDS评分均降低($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1).

表 1 2组干预前后SAS、SDS评分比较 (n = 80, mean±SD, 分)

分组	SAS评分	SDS评分
对照组		
干预前	53.9±6.1	58.1±6.2
干预后	45.8±5.3[a]	44.1±5.3[a]
观察组		
干预前	54.2±6.2	58.4±5.9
干预后	36.1±4.5[ab]	35.4±4.8[ab]

[a]$P<0.05$ *vs* 干预前; [b]$P<0.01$ *vs* 对照组干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

2.2 2组干预前后消化系统症状评分比较 与干预前比较, 2组干预后腹胀、早饱、嗳气、恶心、食欲下降评分均降低($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2).

3 讨论

AMI是临床常见危重疾病之一, 发病较急、病情变化迅速, 对患者的生命构成了严重威胁. 由于患者属于家庭成员中的重要成员, 一旦发病, 家庭中其他成员都不能接受, 均会出现不同程度的焦虑、抑郁、恐惧、担心等心理变化[7,8], 这些变化会直接影响患者疾病的恢复. 因为患者会通过家属的言行举动间接评估自己的病情, 如果患者发现家属愁眉苦脸、情绪低落时, 会认为自己病情比较严重, 将会影响患者的疾病恢复[9,10]. 因此, 对患者的家属进行心理护理和思想安抚尤为重要, 通过干预能降低患者AMI的再发生率, 也进一步减少心律失常、心衰等疾病的发生. 临床报道中主要以关心患者的心理状态、生活质量和社会功能等为主, 而对患者家属的人文关怀和心理等问题重视不够, 这对患者的恢复有着间接的影响.

本研究对AMI患者家属的主要照顾者进行了音乐干预, 音乐能陶冶人的情操, 改变人的心情和释放人的心理负担[11,12]. 由于大多数家属对疾病的认知度不够, 不能很好的对疾病采取预防和调护, 在一定程度上可能会加重患者病情. 因此, 对患者家属进行音乐干预非常重要[13-15], 本研究中家属主要照顾者多为配偶, 因为患者与配偶关系最密切、共处的时间较

创新盘点
通过音乐干预对AMI患者家属主要照顾者进行护理, 能进一步丰富护理内容, 临床效果较好, 值得推广应用.

应用要点
通过音乐干预能有效改善AMI患者家属主要照顾者的心理状况和改善消化不良等症状.

名词解释

急性心肌梗塞(AMI): 属冠心病的严重类型, 是心肌的缺血性坏死. 多在冠状动脉病变的基础上, 发生冠状动脉血流急剧减少或中断, 或者心肌需氧量突然增加, 使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致.

表 2　2组干预前后消化系统症状评分比较 (n = 80, mean±SD, 分)

分组	腹胀	早饱	嗳气	恶心	食欲下降
对照组					
干预前	3.54±1.65	4.02±1.87	2.98±1.23	2.24±0.67	4.82±1.92
干预后	2.67±1.34[a]	2.98±1.36[a]	1.46±0.98[a]	1.14±0.54[a]	3.42±1.52[a]
观察组					
干预前	3.67±1.72	4.06±1.92	2.94±1.27	2.31±0.56	4.91±1.96
干预后	1.45±0.96[ab]	1.26±0.84[ab]	0.78±0.31[ab]	0.72±0.25[ab]	2.23±1.12[ab]

[a]P<0.05 *vs* 干预前; [b]P<0.01 *vs* 对照组干预后.

多, 一方的心理变化和精神状态对另一方都有重要作用, 这意味着以前由2个人共同承担的责任和义务现在变成另1个人来承担, 而且还要照顾患者, 甚至花更多的时间照顾家中的父母、子女等, 这些压力常常使得配偶力不从心, 压力过大, 从而导致心理问题, 严重者食欲减退, 出现腹胀、早饱、恶心等, 严重影响家属的身心健康. 本研究通过音乐干预能降低家属主要照顾者的SAS、SDS评分(P<0.05), 也能改善家属的消化不良症状(P<0.05). 总之, 音乐干预能改善AMI患者家属主要照顾者的焦虑、抑郁心理状况, 同时也能改善消化症状, 提高食欲.

同行评价

本文以AMI患者住院期间家属主要照顾者为研究对象, 观察除了心理疏导、休息护理、饮食调护外, 音乐疗法对患者照顾人员焦虑心情舒缓以及对消化功能障碍的影响和调节作用. 课题选题具有新颖性和一定的现实意义, 研究方法使用得当, 结论客观可信, 语言流利.

4　参考文献

1 Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2017; 389: 197-210 [PMID: 27502078 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30677-8]
2 Myftiu S, Bara P, Sharka I, Shkoza A, Belshi X, Rruci E, Vyshka G. Heart Failure Predictors in a Group of Patients with Myocardial Infarction. *Open Access Maced J Med Sci* 2016; 4: 435-438 [PMID: 27703569 DOI: 10.3889/oamjms.2016.101]
3 曹磊. 急性心肌梗塞恢复期的中西医结合护理体会. 时珍国医国药 2013; 24: 961-962
4 韩彦辉, 王素梅, 李海霞. 急诊护理路径对急性心肌梗死抢救效果的影响. 护理实践与研究 2013; 10: 25-26
5 刘晓菲, 侯国伟, 张静. 化疗期癌症患者主要照顾者生活质量与情绪状况的相关研究. 护理研究(上旬版) 2014; 8: 1192-1194
6 方积乾. 生存质量测定方法及应用. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 28-30
7 林素平. 护理干预对功能性消化不良患者睡眠质量和消化系统症状的影响. 中华护理教育 2013; 10: 552-554
8 王姗姗, 薛小玲, 杨小芳, 阮爱超. 中文版家属照顾者照顾能力量表在急性心肌梗死患者家属中的信效度研究. 中华现代护理杂志 2015; 21: 645
9 孙玉静, 王丽娜, 周郁秋, 宇虹. 精神分裂症精神残疾患者主要照顾者照顾负担与健康状况的关系及影响因素研究. 中国全科医学 2015; 18: 1203-1207
10 王姗姗, 薛小玲. 基于时机理论的家庭护理对急性心肌梗死患者家属照顾能力及生活质量的影响. 中华护理杂志 2016; 51: 998-1003
11 李丽华, 李锦秀. 音乐干预在肿瘤患者心理护理中的应用. 中国医学创新 2016; 13: 97-100
12 吴迪. 个体化音乐干预对垂体瘤患者术前焦虑的影响. 天津护理 2016; 24: 340-341
13 窦冬香. 音乐干预护理疗法在急性心肌梗死患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2016; 22: 71-73
14 Raghavan P, Geller D, Guerrero N, Aluru V, Eimicke JP, Teresi JA, Ogedegbe G, Palumbo A, Turry A. Music Upper Limb Therapy-Integrated: An Enriched Collaborative Approach for Stroke Rehabilitation. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 498 [PMID: 27774059 DOI: 10.3389/fnhum.2016.00498]
15 王丽, 刘雨燕. 结直肠癌术后化疗患者应用音乐联合芳香疗法的疗效分析. 中国现代医学杂志 2016; 26: 124-127

编辑: 马亚娟　电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 913-917

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.913

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

预后精益管理的消化性脏器疾症门诊输液患者的焦虑水平与护理满意度

汪美琴, 姚晓艳, 张丽娟

汪美琴, 姚晓艳, 张丽娟, 杭州市下城区中医院基本医疗部 浙江省杭州市 310004

汪美琴, 主管护师, 主要从事护理管理或医院感染管理方面的研究.

作者贡献分布: 汪美琴与张丽娟负责收集资料; 汪美琴书写; 姚晓艳负责后期校对.

通讯作者: 汪美琴, 主管护师, 310004, 浙江省诸杭州市下城区绍兴支路25号, 杭州市下城区中医院基本医疗部.
nurse_ol321@163.com
电话: 0571-85455364

收稿日期: 2017-02-14
修回日期: 2017-02-27
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-08

Effect of lean management on anxiety and nursing satisfaction in outpatients with liver diseases

Mei-Qin Wang, Xiao-Yan Yao, Li-Juan Zhang

Mei-Qin Wang, Xiao-Yan Yao, Li-Juan Zhang, Department of Basic Medicine, Xiacheng District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310004, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Mei-Qin Wang, Nurse-in-Charge, Department of Basic Medicine, Xiacheng District Hospital of Traditional Chinese Medicine, 25 Shaoxing Branch, Xiacheng District, Hangzhou 310004, Zhejiang Province, China. nurse_ol321@163.com

Received: 2017-02-14
Revised: 2017-02-27
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of lean management on the anxiety level and nursing satisfaction in outpatients with liver diseases.

METHODS

Two hundred patients with liver diseases who underwent outpatient infusion from October 2012 to September 2014 were selected and divided into either a control group (treated from October 2012 to September 2013) or an observation group (treated from October 2013 to September 2014), with 100 cases in each group. The observation group adopted the nursing mode of lean management, while the control group received routine nursing. Before and after the infusion, the patients were assessed with the self-rating anxiety scale (SAS), and the SAS scores were compared between the two groups before and after intervention. At the end of the infusion, the satisfaction degree of patients was evaluated using the self-made nursing satisfaction questionnaire, and nursing satisfaction was compared between the two groups.

RESULTS

Before intervention, there was no significant difference in SAS score between the control group and the observation group (59.4 ± 7.5 *vs* 59.1 ± 7.3, $P > 0.05$). After intervention, SAS score was significantly lower in the observation group than in the control group (52.8 ± 6.4 *vs* 52.8 ± 6.4, $P < 0.05$). The rate of

背景资料
慢性乙型肝炎可以进展为肝硬化与肝癌, 对慢性乙型肝炎患者进行早期的诊断和治疗尤为重要. 本文选取门诊注射室进行输液的肝类消化性疾病患者200例, 研究了消化性疾病门诊输液中实施精益管理的效果.

同行评议者
郭会敏, 主管护师, 首都医科大学附属北京佑安医院; 林征, 教授, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)护理部; 韦键, 主管护师, 北京友谊医院

创新盘点
本文中, 加强了对患者进行积极轻松的语言交流、心理疏导和健康教育. 通过以社区为单位对慢性乙型肝炎患者进行有效的随访、指导与干预, 能够有效的抑制患者由慢性乙型肝炎转化为肝癌.

nursing satisfaction was significantly higher in the control group than in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Lean management can effectively relieve anxiety and improve nursing satisfaction in outpatients with liver diseases.

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

Key Words: Liver diseases; Outpatient infusion; Lean management; Anxiety; Nursing satisfaction

Wang MQ, Yao XY, Zhang LJ. Effect of lean management on anxiety and nursing satisfaction in outpatients with liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 913-917 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/913.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.913

摘要

目的
探究预后精益管理的肝脏消化性疾症门诊输液患者的焦虑水平与护理满意度的情况.

方法
随机选取2012-10/2014-09来门诊注射室进行输液的肝类消化性疾病患者200例, 分为对照组和观察组, 对照组(2012-10/2013-09)100例, 观察组(2013-10/2014-09)100例. 观察组采用精益管理的护理模式; 对照组采用常规的护理模式. 患者输液之前和结束之后分别采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)对患者的焦虑状态进行评价, 对比两组患者的干预前后的SAS评分. 患者输液结束之后采用杭州市下城区中医院自制的护理满意度调查表对患者的满意度进行评价. 对比两组患者的护理满意度.

结果
干预前对照组和观察组的SAS评分分别为59.4分±7.5分和59.1分±7.3分, 干预后对照组和观察组的SAS评分分别为52.8分±6.4分和46.6分±5.8分, 相比对照组SAS评分, 观察组患者的SAS评分显著降低, 差异具有统计学意义(P<0.05); 观察组对护理效果满意的人次为96次, 多于对照组的79人次, 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论
精益管理能够有效缓解脏消化性疾症门诊输液患者的焦虑情绪, 提高患者的满意度.

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

关键词: 消化性疾症; 门诊输液; 精益管理; 焦虑水平; 护理满意度

核心提要: 相比传统门诊输液护理方式, 精益管理护理方法能够有效优化门诊输液的流程, 保证患者的输液安全, 能够显著改善患者的护理质量, 提高患者的心理舒适度和护理满意度, 因此观察组表示满意的人次多于对照组, 差异具有统计学意义.

汪美琴, 姚晓艳, 张丽娟. 预后精益管理的消化性脏器疾症门诊输液患者的焦虑水平与护理满意度. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 913-917 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/913.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.913

0 引言

肝硬化是世界范围内一种高发病率和高死亡率的消化性疾病[1]. 肝癌是目前世界上一种常见的致命性癌症[2]. 慢性乙型肝炎可以进展为肝硬化与肝癌, 对慢性乙型肝炎患者进行早期的诊断和治疗尤为重要[3]. 本文选取来杭州市下城区中医院基本医疗部门诊注射室进行输液的肝类消化性疾病患者200例, 研究了消化性疾病门诊输液中实施精益管理的效果. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取2012-10/2014-09来门诊注射室进行输液的肝类消化性疾病患者200例, 对照组100例, 观察组100例. 所有患者均为肝硬化、肝癌、乙型肝炎患者, 均来门诊注射室进行输液. 排除严重的心脑肾肺疾病、其他癌症、精神疾病以及无法进行正常言语交流的患者. 两组患者在性别、年龄、疾病分类等方面的比较详如表1.

1.2 方法 从2013-10-01起, 杭州市下城区中医院基本医疗部改进了肝类消化性疾病患者门诊输液的护理模式, 开始实施精益管理的护理模式. 随机选取2012-10/2014-09来门诊注射室进行输液的消化性疾病患者200例, 对照组(2012-10/2013-09)采用传统常规的门诊护理模式; 观察组(2013-10/2014-09)采用精益管理的护理模式. 精益管理的护理模式具体内容如下: (1)护理人员. 将杭州市下城区中医院基本医疗

表 1　两组患者一般资料的比较 (n = 100)

分组	性别		年龄(岁)	疾病分类		
	男性	女性		肝硬化	肝癌	乙型肝炎
对照组	61	39	58.3±6.2	41	32	27
观察组	59	41	58.7±6.5	39	33	28
P值	>0.05		>0.05		>0.05	

应用要点
精益管理能够有效缓解肝类消化性疾病门诊输液患者的焦虑情绪, 提高患者的满意度, 值得临床上推广使用.

部护士分为3小组, 每组3人, 其中, 1人高年资护士为组长. 以小组为单位对来杭州市下城区中医院基本医疗部进行输液的肝类消化性疾病患者进行护理服务; (2)护理人员的培训. 对每个小组成员均进行系统培训和综合考核, 内容包括输液等待时间、一针穿刺成功率、及时换瓶与拔针、注射室环境、服务态度、健康教育等方面. 然后, 对每个小组成员进行职责、站位以及流程的确定和考核, 从而对肝类消化性疾病患者门诊输液进行护理服务; (3)精益管理护理的实施. 树立“以人为本”、人性化服务的理念. 在每个小组成员均明确并完全掌握了自己的职责、站位以及服务流程后, 开展具体输液护理工作. a患者进入门诊注射室后, 进行热情接待, 与患者进行积极的语言交流, 询问患者的基本情况, 建立轻松的谈话氛围. 对于初次进行门诊注射的患者, 要告诉患者, 为了更好的服务患者, 我们现在实行门诊预约的注射方式, 您可以在休息区排队等候预约空缺号, 或者排在目前预约人员的名单后面, 或者在我们现有时间段内进行预约, 然后做自己的事情, 在预约时间段来就可以了. 对于非初次来进行注射的患者询问患者的预约时间段, 让患者在休息区等候排队; b针对患者的情况, 严格认真的配置药品, 对配置药品采用组长复核确认制. 在输液前对患者进行心理疏导, 向他们说明我们门诊的穿针都是经过专业优化改进的, 目前一次成功率是最高的, 我们输液的药品都是双人制确认复核, 值得您信任和依托; c在患者输液过程中, 发放一些图片、手册或者准备一些多媒体资料, 与患者进行积极的健康教育与心理疏导. 针对患者存在的问题, 进行积极的解决, 与患者保持语言的持续有效的交流, 避免出现患者一个人在那里无人问津的情况, 缓解患者的焦虑情绪; d患者输液完毕, 询问患者是否有什么不适, 在一切都正常的情况下, 告诉患者是否进行继续输液, 是否进行了预约注射. 然后, 热情将患者送出门诊注射室; (4)护理效果的考核. 每个月月末, 对各个小组成员以及小组间进行考核评比. 注射室环境要时刻做到干净、整洁与卫生, 护理技能与服务态度要持续改进, 争取做到最优化.

1.3 评价指标 在患者首次输液开始与结束时, 分别采用SAS对患者的焦虑状态进行评价. 不焦虑时得分<50分; 焦虑时评分≥50分[4]. 患者的评分越高则患者的焦虑程度越严重.

在患者输液结束, 采用杭州市下城区中医院自制的护理满意度调查表对患者的满意度进行评价. 内容包括输液等待时间、一针穿刺成功率、及时换瓶与拔针、注射室环境、服务态度、健康教育等6项内容. 每项0-4分, 分为不满意(0-6分)、一般(7-12分)、满意(13-18分)和非常满意(19-24分), 通过最终得分统计分析满意人次, 满意人次+非常满意人次 = 总满意人次.

统计学处理 采用SPSS19.0软件对数据进行处理, 两组计量资料的比较采用χ^2检验, 两组计数资料的比较采用t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 由表1可知, 两组患者在性别、年龄、疾病分类方面并无明显差异, 不具有统计学意义(P>0.05).

2.2 两组患者焦虑水平的比较 由表2可知, 护理干预前, 两组患者的SAS评分并无明显差异, 不具有统计学意义(P>0.05); 护理干预后, 两组患者的SAS评分均显著降低, 但观察组相比对照组患者的SAS评分降低更加显著, 差异均具有统计学意义(均P<0.05).

2.3 两组患者护理满意人次的比较 由表3可知, 与对照组相比, 观察组表示满意的人次多于对照组, 差异具有统计学意义(均P<0.05).

3 讨论

各种肝病患者的身体通常都伴有一定程度的

同行评价
本文对患者自身的护理, 以及相关临床护士都有一定的参考阅读价值.

表 2 两组患者焦虑水平的比较 (n = 100, 分)

分组	干预前	干预后	t值	P值
对照组	59.4±7.5	52.8±6.4	3.59	<0.05
观察组	59.1±7.3	46.6±5.8	5.41	<0.05
t值	0.52	3.87		
P值	>0.05	<0.05		

表 3 两组患者护理满意人次的比较 (n = 100, %)

分组	不满意	一般	满意	非常满意	满意总人次
对照组	6	15	55	24	79
观察组	1	3	51	45	96
χ^2值				9.76	13.21
P值				<0.05	<0.05

疼痛[5]. 对于肝硬化患者, 特别是肝腹水患者生活中应该注意进食[6]. 有报道指出, 这些患者通常心理都比较焦虑, 贺碧英等认为由于肝病本身具有传染性, 肝病患者较易产生孤独、失落、焦虑等情绪, 所以在门诊输液时, 护理人员应该特别注意对其进行热情服务和进行积极的心理疏导. 国内有研究[7,8]表明, 通过积极的治疗, 目前慢性乙型肝炎患者的病情还能够进行有效的控制. 对于这些患者, 在门诊输液时, 护理人员同样应该进行积极的心理疏导和健康教育. 相比传统门诊输液护理方式, 精益管理护理方法能够有效优化门诊输液的流程, 保证患者的输液安全, 能够显著改善患者的护理质量, 提高患者的心理舒适度和护理满意度, 因此观察组表示满意的人次多于对照组, 差异具有统计学意义(均P<0.05). 同时针对门诊输液患者实施优质护理, 能够显著提高患者及家属的护理满意度. 鲍鹤攻等研究指出对肝病患者的护理要将患者的血管护理、关注输液时患者的舒适程度、预防静脉输液反应等作为护理重点, 杨晓莹等认为护理人员要提高穿刺技术和工作责任心, 加强对肝病患者的人文关怀. 内容本研究中, 就在前人研究的基础上综合了其他护理方案的优点, 进行了肝类消化性疾病门诊输液中实施精益管理的效果研究. 经实践证实, 该门诊输液护理模式效果较好, 是一种理想的门诊输液护理方式.

实施结构化护理团队模式能够有效的提高患者急救的时效性, 保证抢救室的护理安全, 提升患者的护理质量[9,10]. 本研究显示, 护理干预前, 两组患者的SAS评分并无明显差异(P>0.05); 护理干预后, 两组患者的SAS评分均显著降低, 但观察组相比对照组患者的SAS评分降低更加显著(P<0.05). 与对照组相比, 观察组患者的非常满意与总满意度均显著升高(P<0.05). 本研究中, 加强了对患者进行积极轻松的语言交流、心理疏导和健康教育. 通过以社区为单位对慢性乙型肝炎患者进行有效的随访、指导与干预, 能够有效的抑制患者由慢性乙型肝炎转化为肝癌[11,12]. 在输液室, 通过进行积极轻松的语言交流和了解患者的基本情况, 能够有效提高患者的满意度. 本研究中, 采用了杭州市下城区中医院基本医疗部改进优化的静脉穿刺方式. 在给患者扎止血带前, 先让患者的手臂自然下垂, 能够有效增加患者前臂血管的血液储留量, 促使患者血管更加充盈, 从而易于穿刺. 相比传统进针方式, 改进的传统静脉穿刺方法能够有效缓解患者的痛苦, 一次穿刺成功率显著升高, 在患者前臂掌侧静脉穿刺中, 采用改良进针法能够有效提高患者静脉穿刺的成功率, 减轻患者疼痛的程度.

总之, 精益管理能够有效缓解肝类消化性疾病门诊输液患者的焦虑情绪, 提高患者的满意度, 值得临床上推广使用.

4 参考文献

1 Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5442-5460 [PMID: 24833875 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5442]
2 Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW. Liver cancer incidence and mortality in China, 2009. *Chin J*

Cancer 2013; 32: 162-169 [PMID: 23489585 DOI: 10.5732/cjc.013.10027]
3 刘芳宜, 朱丽明, 方秀才, 常敏, 陈卫, 王智凤, 史丽丽, 徐涛. 三种不同心理测评量表对功能性消化不良患者焦虑、抑郁状态的评估. 胃肠病学 2012; 17: 106-109
4 Gu XB, Yang XJ, Zhu HY, Xu BY. Effect of a diet with unrestricted sodium on ascites in patients with hepatic cirrhosis. *Gut Liver* 2012; 6: 355-361 [PMID: 22844565 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.355]
5 Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11595-11617 [PMID: 25206267 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11595]
6 朱云, 李芹, 田萍. 门诊输液患者中实施全程护理管理及健康教育的临床效果观察. 国际护理学杂志 2014; 33: 1771-1773
7 孙海芳, 俞晓红. 人性化护理在门诊输液室护理中应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 17-18
8 陈秋菊, 陈雁. 结构化护理团队模式在急诊护理管理中的应用. 护理研究 2014; 28: 1382-1383
9 Robotin MC, Kansil MQ, Porwal M, Penman AG, George J. Community-based prevention of hepatitis-B-related liver cancer: Australian insights. *Bull World Health Organ* 2014; 92: 374-379 [PMID: 24839327 DOI: 10.2471/BLT.13.130344]
10 白秀芝, 李静, 范宜文. 床边手臂下垂法静脉穿刺的效果. 中华现代护理杂志 2011; 17: 97-99
11 吕秀春, 杨清江, 赵忠岩, 方威, 郭彩霞. 改进传统静脉穿刺方法的效果. 中华现代护理杂志 2011; 17: 99-101
12 章红燕, 傅亚萍. 改良进针法在前臂掌侧浅静脉穿刺中的应用. 中华现代护理杂志 2013; 19: 2214-2215

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 918-921

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.918

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

Hb与Tf检测在胃肠道患者中的诊断效果及价值研究

邱炳峰

邱炳峰, 浙江省桐庐县第一人民医院检验科 浙江省杭州市 311500

邱炳峰, 主管检验师, 主要从事检验科方面的研究.

作者贡献分布: 本文由邱炳峰独立完成.

通讯作者: 邱炳峰, 主管检验师, 311500, 浙江省杭州市桐庐县学圣路338号, 浙江省桐庐县第一人民医院检验科.
qiubinfengxh@sohu.com
电话: 0571-64623629

收稿日期: 2017-02-08
修回日期: 2017-02-23
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-08

背景资料
消化道出血在临床中比较常见, 对患者的生活质量具有重要的影响, 且临床中对于消化道出血疾病的检测方案也比较多, 如何更好的选择适合消化道出血患者的检测方案在临床中具有重要的意义.

同行评议者
耿明, 主任医师, 济南军区总医院医技楼10楼病理科; 黄志刚, 主任医师, 副教授, 上海同济大学附属东方医院消化科; 张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科

Diagnostic value of combined detection of transferrin and hemoglobin in patients with gastrointestinal hemorrhage

Bing-Feng Qiu

Bing-Feng Qiu, Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Tonglu, Hangzhou 311500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Bing-Feng Qiu, Chief Technician, Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Tonglu, 338 Xuesheng Road, Tonglu County, Hangzhou 311500, Zhejiang Province, China. qiubinfengxh@sohu.com

Received: 2017-02-08
Revised: 2017-02-23
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To evaluate the diagnostic value of combined detection of transferrin (Tf) and hemoglobin (Hb) in patients with gastrointestinal hemorrhage.

METHODS

From June 2015 to September 2016, 900 patients with gastrointestinal hemorrhage treated at our hospital were selected and equally divided into three groups according to the detection method used: Tf alone group, Hb alone group, and combined detection group. The Tf assay was used in the Tf group, the Hb test was used in the Hb group, and the combined detection of Tf and Hb was performed in the combination group. Positive detection rate, negative detection rate and other parameters were compared between the three groups.

RESULTS

The positive rate of Hb test was 5.00% (15/300), and the negative detection rate was 95.00% (285/300); the corresponding rates were 9.00% (27/300) and 91.00% (273/300) for the Tf group, and 17.00% (5 1/300) and 83.00% (249/300) for the combination group. The positive detection rate of the combined detection group was significantly higher than those of the Hb group and Tf group ($P < 0.05$). There was also a significant difference in the positive rate and negative rate between the Tf group and Hb group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The combined detection of Tf and Hb is of high value in the diagnosis of gastrointestinal bleeding.

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

Key Words: Transferrin; Hemoglobin; Joint detection; Gastrointestinal bleeding; Diagnosis; Value

Qiu BF. Diagnostic value of combined detection of transferrin and hemoglobin in patients with gastrointestinal hemorrhage. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 918-921 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/918.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.918

摘要

目的

综合分析血红蛋白(hemoglobin, Hb)与转铁蛋白(transferrin, Tf)联合检测在消化道出血患者中的诊断效果及应用价值.

方法

选取浙江省桐庐县第一人民医院2015-06/2016-09收治的900份消化道出血患者的临床粪便作为研究对象, 按照不同的检测方法分为3组(Tf组、Hb组、联合检测组), 每组均为300例. Tf组应用Tf检测方法, Hb组应用Hb检测方法, 联合组应用Tf与Hb联合检测方法. 采用SPSS20.0统计学软件进行统计学分析三组患者的阳性检测率、阴性检测率等参数指标.

结果

Hb组阳性检测率为5.00%(15/300)、阴性检测率为95.00%(285/300), Tf组阳性检测率为9.00%(27/300)、阴性检测率为91.00%(273/300), 联合检测组阳性检测率为17.00%(51/300)、阴性检测率为83.00%(249/300), 联合检测组阳性检测率显著高于Hb组、Tf组(P<0.05), Tf组与Hb组检测阳性率和阴性率比较有统计学意义(P<0.05).

结论

Tf与Hb联合检测在消化道出血患者中的诊断效果及应用价值比较高.

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

关键词: 转铁蛋白; 血红蛋白; 联合检测; 消化道出血患者; 诊断效果; 应用价值

核心提要: 临床检测中对于消化道出血患者在联合转铁蛋白与血红蛋白检测可以显著提高其阳性检测率, 与此同时能够作为客观预防和治疗消化道出血患者, 从而保证患者的健康.

邱炳峰. Hb与Tf检测在胃肠道患者中的诊断效果及价值研究. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 918-921 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/918.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.918

0 引言

消化道出血是临床中比较常见的一种症状, 多种疾病的发生均有可能导致消化道出血的情况出现. 检查消化道出血的方法有很多种, 最为常见的是实验室检查方法, 如: (1)血尿便常规检查; (2)便潜血; (3)内镜; (4)X线钡剂; (5)血管造影等[1,2]. 便隐血试验主要指的是消化道出血量少且肉眼不见血色以至于在显微镜下也无法发现的出血状况. 消化性溃疡呈间断阳性, 消化道癌症呈持续性阳性. 针对消化道出血进而导致的便隐血主要有两种检测方法: (1) 化学法检验; (2)免疫法检验[3,4]. 本文主要研究免疫法来检测消化道出血患者的临床诊断价值, 综合分析转铁蛋白(transferrin, Tf)与血红蛋白(hemoglobin, Hb)联合检测在消化道出血患者中的诊断效果及应用价值, 为治疗消化道出血患者提供可续的数据参考. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 一般资料 选取浙江省桐庐县第一人民医院2015-06/2016-09收治的900份消化道出血患者的临床粪便作为研究对象, 按照不同的检测方法分为3组(Tf组、Hb组、联合检测组), 每组均为300例. Tf组中有160份男性患者的粪便样本、140份女性患者的粪便样本; 该组患者的平均年龄为42.36岁±15.56岁, 平均体质量为66.32 kg±12.25 kg. Hb组中有155份男性患者的粪便样本、145份女性患者的粪便样本; 该组患者的平均年龄为42.32岁±14.78岁, 平均体质量为66.29 kg±12.29 kg. 联合检测组中有162份男性患者的粪便样本、138份女性患者的粪便样本; 该组患者的平均年龄为41.99岁±15.02岁, 平均体质量为65.86 kg±12.33 kg. 3组研究对象的一般资料比较无统计学意义, 具有可比性(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 Hb组: Hb组试剂由爱康生物技术有限公司生产, 使用采便棒采集样便之后 , 将其放入到装有缓冲液的试管中, 再混匀便样; 取出试纸条, 将标有MAX箭头的试纸插入待检测标本中, 待检测标本的界面不可以超过MAX线, 在3分钟之内读取结果; 如果反应线和控制线

研发前沿

消化道出血的治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其对消化道出血患者的检测方案的选择存在众多问题, 因此临床检测过程中需要将免疫化指标的试验原理进行多方面考虑.

相关报道

消化道出血患者的临床检测已经有相关的报道, 多数研究均以免疫法和化学法进行检测, 本研究结果显示转铁蛋白(transferrin, Tf)与血红蛋白(hemoglobin, Hb)联合检测在消化道出血患者中的诊断效果和应用价值显著. 有研究提出, 应用联合检测方法进行治疗能够更好的提高阳性检测率.

创新盘点
本文对消化道出血患者的临床治疗方法及效果进行分析, 并且认为Tf与Hb联合检测方法在整体治疗中具有显著的效果, 具有较高的安全性和优越性.

同时出现一条色带, 阴性为反应线无色带出现, 也就是说标本无隐性出血情况出现; 在控制线和反应线均无色带情况出现, 表明试验无效; Hb的检测范围: 0.2-2000.0 μg/mL.

1.2.2 Tf组: Tf组试剂由万华普曼生物工程有限公司生产, 检测方法同Hb组. Tf检测范围: 40-400 μg/mL.

1.2.3 联合检测组: 联合检测组试剂由万华普曼生物工程有限公司生产, Tf法和Hb法中的其中任何一项检测为阳性, 联合检测则为阳性.

1.3 观察指标 分析3组患者的阳性检测率、阴性检测率等参数指标.

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间差异、组内差异采用*t*检验, 计数资料比较采用χ^2检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

Hb组阳性检测率为5.00%(15/300)、阴性检测率为95.00%(285/300), Tf组阳性检测率为9.00%(27/300)、阴性检测率为91.00%(273/300), 联合检测组阳性检测率为17.00%(51/300)、阴性检测率为83.00%(249/300), 联合检测组阳性检测率显著高于Hb组、Tf组($P<0.05$), Tf组与Hb组检测阳性率和阴性率比较有统计学意义($P<0.05$, 表1).

表 1 3组研究对象阳性检测率、阴性检测率分析 [*n* = 300, *n*(%)]

项目	阳性检测率	阴性检测率
Hb组	15(5.00)	285(95.00)
Tf组	27(9.00)	273(91.00)
联合检测组	51(17.00)	249(83.00)
*t*值	10.25551	18.93635
*P*值	0.00214	0.00658

Hb: 血红蛋白; Tf: 转铁蛋白.

3 讨论

消化道出血是会根据不同出血部位分为上、中、下消化道出血, 导致消化道出血的病因多种多样, 常见临床症状: (1)头晕心慌; (2)四肢乏力; (3)烦躁不安等[5,6]. Tf的检测对于消化道出血的诊断具有重要的参考价值, 现阶段最为常规使用的检查方法是: 化学法、免疫法[7,8]. 化学方法的种类比较繁多, 但是试验过程的基本原理大致相同, 都是在Hb的催化过氧化物分解作用之下, 催化试剂中的过氧化氢会分解且释放新生态氧, 氧化颜色的深浅清楚反映了Hb的多少[9,10]. 免疫法检测的指标一般是: 人体Hb和人红细胞基质. 免疫法检测所使用的抗体是抗人红细胞基质抗体, 检测人Hb可以检测出消化道任何部位的出血状况, 检测人红细胞基质能够检测出下消化道出血状况. Hb由于受到肠内细菌的作用, 导致大肠黏膜产生黏液成分而容易出现假阴性反应情况. Tf胶体金诊断试纸能够用来检测粪便中的Tf, 因此具有良好的灵敏度和特异度, 对消化道出血患者的阳性检测率有很大的提高[11,12].

一般来说, 在粪便的形成过程中, 少量的消化道出血不一定与其混合均匀, 而且消化道出血具有间断性, 因此需要不间断地进行连续监测, 从而获得更为准确的结果[13,14]. 不要仅仅将一次结果为阳性, 就认为有隐性出血的存在状况出现. 使用免疫法检测便隐血的结果为阳性, 可能与以下几个方面因素密切相关: (1)牙龈出血; (2)口鼻腔出血; (3)月经出血; (4)阿司匹林刺激胃肠道造成的出血状况. 出现柏油样便情况时, Hb浓度超过2000 μg/mL的检测范围可能会因为前滞反应而出现假阴性结果. 随着社会环境的变化和工作压力的增大, 因此药品的使用和饮食习惯的改变等均会造成消化道感染和出血病例的增加. 单纯的Hb检测方法检测粪便隐血试验有一定的局限性, 对于十二指肠或者胃部以上的消化道出血患者则会出现假阴性结果[15].

检测便潜血是一种有效的检测方式, 在临床检测过程中, 利用免疫法检测便潜血能够诊断出消化道有无出血状况. 根据相关研究资料结果显示, 上消化道出血患者的Hb检出率不高, 部分阳性标本未被检测出, 具体原因有以下几种: (1)Hb量达到0.3 ng/mL时, 使用Hb免疫法能够清楚显示阳性结果, 而一旦未超过, 则会造成假阴性结果; (2)出血之后红细胞在消化道内的存留时间过久, Hb会被肠道细菌分解, 使其原有的免疫圆形功能丧失, 因此失去了和抗体结合的能力. 本文研究结果显示联合检测组阳性检测率显著高于Hb组、Tf组($P<0.05$), Tf组与Hb组检测阳性率和阴性率比较有统计学意义($P<0.05$). 从上述研究数据

应用要点
本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对消化道出血患者的临床检测有显著的指导作用, 且临床中应用Tf与Hb联合检测诊断率高, 临床应用前景也比较广泛.

不难看出, 联合检测方法远远高于Hb组、Tf组. 另外, 从表中数据能不难看出, 联合检测组阳性检测率为17.00%(51/300)、阴性检测率为83.00%(249/300). Hb在胃肠内受到消化酶的作用, Tf在肠道内的抗菌能力比较强, 性质比较稳定, 但是如果消化道出血量比较少, 那么Tf检测方法则达不到检测的下限, 因此出现假阴性结果. 联合检测方法检测消化道出血患者时有一部分阴性病理出现假阴性状况, 其主要原因有以下几种: (1)出血过量会使得反应体系中的抗原出现前滞现象; (2)上消化道出血之后, Hb和红细胞经过消化酶降解之后不再具有之前的免疫原性, 从而使得抗原性发生相应改变; (3)患者的Hb与单克隆的抗体不够匹配, 从而导致假阴性情况出现.

总之, Tf与Hb联合检测在消化道出血患者中的诊断效果及应用价值比较高, 能够更为有效地对消化道出血患者进行预防和治疗, 从而保证患者的健康和安全, 具有重要的研究价值, 值得广泛推广.

4 参考文献

1 林丽英, 张泳, 杨素冰. 转铁蛋白和血红蛋白联合检测消化道出血的临床应用. 中国医药导报 2012; 9: 65-66
2 蒋瘪, 田薇薇, 胡金川. 便血红蛋白与转铁蛋白联合检测在慢性肾衰患者消化道病变诊断中的价值. 国际检验医学杂志 2014; 15: 769-770
3 李素平, 李丽苹. 血红蛋白与转铁蛋白联合检测在消化道出血疾病中的应用. 浙江临床医学 2014; 16: 1814-1815
4 杨群芳. 3种方法检测消化道出血的临床应用比较. 国际检验医学杂志 2016; 37: 989-990
5 程彦. 便潜血试验筛检中重度血小板减少患者消化道出血. 临床和实验医学杂志 2013; 12: 1360-1361, 1363
6 肖凤静, 何娟, 钟丽辉, 郑善銮, 郝晓柯. 2种方法检测抗血小板药物致上消化道出血的临床意义. 国际检验医学杂志 2016; 37: 2745-2746
7 袁乐永, 李艳, 徐万洲, 陈进, 吴泽刚. 临床三种常规大便隐血检测方法的评价及其应用. 现代检验医学杂志 2012; 27: 73-76
8 张松, 常利, 高继书, 樊锡凤, 武湘云. 转铁蛋白/血红蛋白双联胶体金法检测胃内容物潜血分析. 河北医药 2014; 11: 3402-3403
9 范公忍, 周海峰, 刘军, 张琦, 曹建彪. 3种粪便隐血检测试剂在结直肠癌筛查中的性能评价与比较. 国际检验医学杂志 2014; 16: 1938-1940
10 匡蕾, 李爱民, 叶山亮, 陈宇轩, 徐扬志, 肖坤, 陈振煜, 万田谟, 白杨, 陈烨, 智发朝, 姜泊, 张亚历, 刘思德. 不明原因消化道出血胶囊内镜漏诊的原因分析. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 319-324
11 王计, 王丕胜. 泮托拉唑与奥曲肽治疗上消化道出血的临床分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 213-215
12 谭炜, 戈之铮, 高云杰, 戴军, 李晓波, 薛寒冰, 赵韫嘉. 不明原因消化道出血患者临床再出血危险因素分析. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 604-608
13 任海霞, 王建华, 单铁英, 郭永泽, 崔星亮, 李淑霞, 李校天. 非静脉曲张性上消化道出血内镜治疗术后再出血危险因素分析. 临床误诊误治 2016; 29: 48-52
14 王纲要. 奥曲肽联合奥美拉唑治疗急性非静脉曲张性消化道出血的临床观察. 当代医学 2014; 15: 125-126
15 范春蕾, 单晶, 张剑, 丁惠国, 张月宁, 李国英, 魏光华, 刘静, 李宁. 脉搏碳氧-血氧仪无创监测肝硬化急性出血者血红蛋白浓度的研究. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2013; 8: 423-426

名词解释

消化道出血: 由多种疾病所致, 消化道会因消化道本身炎症和肿瘤等因素引起, 也可能是邻近器官的病变累及到消化道所致;
便潜血: 又称便隐血, 是消化道少量出血, 与此同时红细胞被破坏, 粪便外观无异常变化, 在肉眼下和显微镜下均不能够被证实出血.

同行评价

Tf与Hb联合检测在消化道出血患者中的诊断效果及应用价值比较高, 能够更为有效地对消化道出血患者进行预防和治疗, 从而保证患者的健康和安全, 具有重要的研究价值, 值得广泛推广.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 922-928

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.922

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

肝细胞肝癌中HDAC3的表达及临床意义

朱柯亭, 武振汝, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 曹潇月, 朱永杰, 步 宏, 石毓君

背景资料

组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)在肝脏的代谢平衡和肝癌的形成中发挥着重要的作用, HDAC3具有抑制脂类合成、促进糖异生等作用, HDAC3敲除会对小鼠肝细胞造成严重损伤, 最终自发形成肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC).

朱柯亭, 武振汝, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 曹潇月, 朱永杰, 步宏, 石毓君, 四川大学华西医院病理研究室 四川省成都市 610041

朱柯亭, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 曹潇月, 朱永杰, 石毓君, 四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室 四川省成都市 610041

步宏, 四川大学华西医院病理科 四川省成都市 610041

朱柯亭, 硕士, 主要从事脂肪肝与肝癌的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81472303.

作者贡献分布: 此课题由石毓君设计; 研究过程由朱柯亭、武振汝、卢徐锋、曹潇月及朱永杰操作完成; 数据分析由纪洪杰与周永杰完成; 本论文写作由朱柯亭、石毓君及步宏完成.

通讯作者: 石毓君, 研究员, 博士生导师, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院病理研究室. shiyujun@scu.edu.cn

收稿日期: 2017-01-18
修回日期: 2017-02-15
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-04-08

Clinical significance of expression of histone deacetylase 3 in hepatocellular carcinoma

Ke-Ting Zhu, Zhen-Ru Wu, Xu-Feng Lu, Hong-Jie Ji, Yong-Jie Zhou, Xiao-Yue Cao, Yong-Jie Zhu, Hong Bu, Yu-Jun Shi

Ke-Ting Zhu, Zhen-Ru Wu, Xu-Feng Lu, Hong-Jie Ji, Yong-Jie Zhou, Xiao-Yue Cao, Yong-Jie Zhu, Hong Bu, Yu-Jun Shi, Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Ke-Ting Zhu, Xu-Feng Lu, Hong-Jie Ji, Yong-Jie Zhou, Xiao-Yue Cao, Yong-Jie Zhu, Yu-Jun Shi, Key Laboratory of Transplant Engineering and Immunology, NHFPC, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Hong Bu, Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472303.

Correspondence to: Yu-Jun Shi, Researcher, Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, 37 Guoxue Alley, Wuhou District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. shiyujun@scu.edu.cn

Received: 2017-01-18
Revised: 2017-02-15
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To detect the expression of histone deacetylase 3 (HDAC3) in hepatocellular carcinoma (HCC) and analyze its clinicopathological significance.

METHODS

Immunohistochemistry was performed in 60 pairs of HCC tissues and tumor-adjacent normal tissues. The relationship of HDAC3 expression with clinical and pathological features and overall survival was analyzed statistically.

RESULTS

HDAC3 expression was significantly up-regulated in the HCC specimens compared to corresponding normal tissues ($P < 0.05$). The expression of HDAC3 in HCC had no significant correlation with gender, age, history of hepatitis B virus infection, TNM stage, pathological classification, α-fetoprotein level, liver cirrhosis, tumor size, or tumor number ($P > 0.05$). There was a positive correlation

同行评议者

朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院

between HDAC3 and p-STAT3 expression in HCC tissues (r^2 = 0.622, P < 0.001). However, HDAC3 expression had a significant correlation with tumor recurrence (P < 0.05). The overall survival of postoperative HCC patients in the HDAC3 positive group was obviously poorer than that of patients in the HDAC3 negative group (P < 0.05), suggesting that high HDAC3 expression is associated with a poor prognosis in HCC patients.

CONCLUSION

The up-regulated expression of HDAC3 may be closely related with the occurrence and development of HCC.

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

Key Words: Histone deacetylase 3; Hepatocellular carcinoma; Prognosis

Zhu KT, Wu ZR, Lu XF, Ji HJ, Zhou YJ, Cao XY, Zhu YJ, Bu H, Shi YJ. Clinical significance of expression of histone deacetylase 3 in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 922-928 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/922.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.922

摘要

目的

探讨组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中的表达及其临床意义.

方法

采用免疫组织化学法检测60例HCC组织及癌旁组织石蜡切片中HDAC3的表达, 分析其与HCC临床病理特征及与患者预后的关系.

结果

HCC组织中HDAC3的表达水平明显高于其相应癌旁组织(P<0.05). HDAC3在HCC中的表达水平与HCC患者的性别、年龄、乙型肝炎病毒感染、TNM分期、病理分级、AFP水平、是否合并肝硬化、肿瘤数目、肿瘤大小和肿瘤结节的单发多发数目等无关(P>0.05), 与肿瘤复发有相关性(P<0.05). HDAC3的表达与p-STAT3的表达呈正相关(r^2 = 0.622, P<0.001). HDAC3高表达组患者的术后生存时间明显低于低表达组患者(P<0.05), 提示HDAC3高表达可能与HCC患者的预后有关.

结论

HDAC3表达升高可能与HCC的发生、发展密切相关.

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

关键词: 组蛋白去乙酰化酶3; 肝细胞癌; 预后

核心提要: 肝癌组织中HDAC3表达水平上调, 并与肝癌的复发有关; HDAC3的表达与p-STAT3的表达存在相关性; 肝癌的复发是决定其预后的重要因素. 因此, HDAC3高表达可作为肝癌的预后指标, 且HDAC3可能通过上调p-STAT3的表达水平促进肝癌的复发, 但是其具体机制仍有待进一步深入研究.

朱柯亭, 武振汝, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 曹潇月, 朱永杰, 步宏, 石毓君. 肝细胞肝癌中HDAC3的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 922-928 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/922.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.922

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)已经成为影响人类生存的最重要疾病之一. 世界卫生组织的调查报告显示肝癌在恶性肿瘤中的发病率位居第5, 致死率位居第3, 每年新增患者数超过70万, 有近100万人死于肝癌[1,2]. 我国肝癌发患者数约占全世界肝癌发患者数的43.7%, 死亡人数占45%, 高居恶性消化系肿瘤之首[3,4]. HCC主要风险因素包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒感染、酒精性肝硬化以及非酒精性脂肪性肝炎等[5,6]. 肝癌易转移及复发, 预后极差, 给临床诊断与治疗带来了极大的挑战. 因此, 研究肝癌的发病及复发机制在肝癌的治疗中具有重要的临床价值及意义. 组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)是高度保守的HDACI类家族成员之一, 在真核生物中普遍表达, 其功能的调节需要通过蛋白与蛋白之间的相互作用而实现[7-9]. 在小鼠肝脏中特异性敲除HDAC3破坏肝细胞糖脂代谢平衡并引起严重的肝脏脂变[10-12]. 研究[13]显示, HBV引起的肝癌接受肝切除手术后, HDAC3阳性表达的患者预后更差. 虽然HDAC3在HBV引起的肝癌中的表达情况已有初步的研究, 但是HDAC3

研发前沿

HCC是一种高死亡率的原发性肝癌, 是全球范围最常见的恶性肿瘤之一. HDAC3对细胞周期的进程转换起至关重要的作用并与HCC的发生密切相关, 然而, HDAC3表达与临床上HCC的预后的关系尚未明确.

相关报道
HDAC3在人类肿瘤中起到了致癌的作用, 是一种新型致癌因子. HDAC3高表达可能是结肠癌的特征之一, 在结肠癌的侵袭力及淋巴结转移中起一定的作用, 并且能够影响患者的预后.

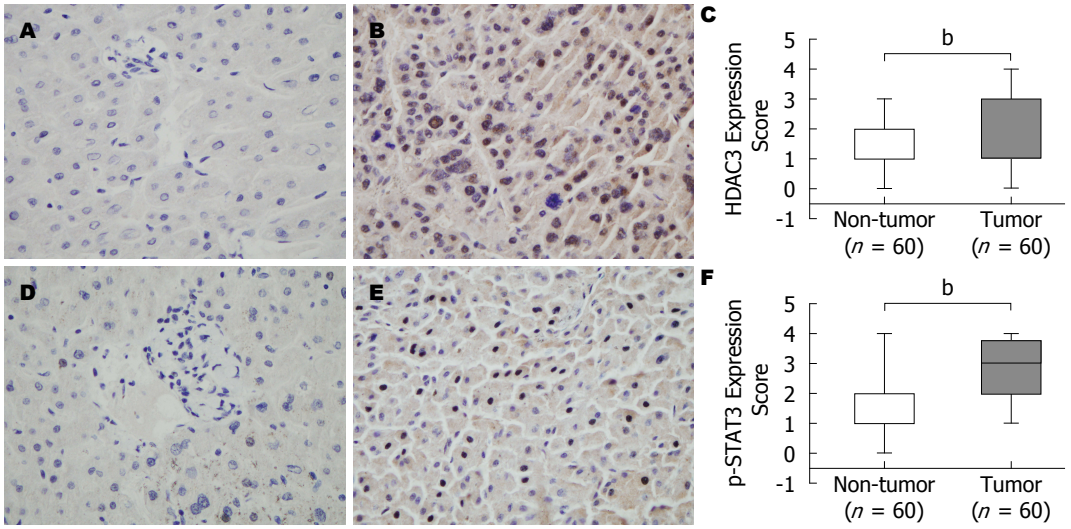


图 1　免疫组织化学技术分析肝癌组织中HDAC3与p-STAT3的蛋白表达(SP×400). A: HCC癌旁肝组织中HDAC3的表达阴性; B: HCC癌组织中HDAC3的表达阳性; C: HDAC3在肝癌组织和癌旁组织中的表达强度; D: HCC癌旁肝组织中p-STAT3的表达阴性; E: HCC癌组织中p-STAT3的表达阳性; F: p-STAT3在肝癌组织和癌旁组织中的表达程度. $^{b}P<0.01$ *vs* 癌旁组织.

与HCC所有类型的患者临床病理因素和预后之间的关系, 未见详细深入的研究. 本研究中, 我们采用免疫组织化学染色的方法, 检测HDAC3在HCC癌及对应癌旁肝组织中的表达情况, 并探讨其临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 60例HCC及相应的癌旁组织石蜡标本来自2006-2012年四川大学华西医院手术切除组织, 临床和病理诊断均为HCC. 选取的癌旁组织距癌灶距离≥3 cm, 术后病理检查未发现癌细胞. 所有患者均行手术治疗, 术前均未进行放、化疗等辅助治疗, 且有完整的临床资料. 肿瘤分化程度依据Edmondson-Steiner分级标准来确定, 肿瘤分期按美国肿瘤研究联合委员会2010发布的第7版分期系统的标准确定. 具体的临床病理参数如表1. 本研究由四川大学华西医院伦理委员会审核批准, 并且所有标本均征得患者及家属知情同意.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色的主要试剂与方法: 60例HCC及相应的癌旁组织石蜡标本, 4 μm连续切片, 经二甲苯脱蜡, 梯度酒精水化, 置于pH 9.0的EDTA抗原修复液中微波修复8 min×2, 于3%过氧化氢溶液中孵育15 min封闭内源性过氧化物酶, TBST洗涤后滴加羊血清室温封闭30 min, 甩干后加HDAC3抗体(购自Novus, 工作浓度1∶100)或者p-STAT3抗体(购自CST, 工作浓度1∶200)4 ℃孵育过夜; 第2天于室温下复温30 min, TBST洗涤后加Envision二抗工作液(购自Dako), 室温孵育60 min, TBST洗涤后在显微镜下进行DAB显色. 苏木精复染、1%的盐酸酒精分化、流水冲洗返蓝、梯度酒精脱水、二甲苯透明、中性树胶封片. 5例正常人肝组织作为正常对照, 取自肝内胆管结石手术切除患者, 用PBS缓冲液代替一抗作阴性对照.

1.2.2 判断标准: HDAC3阳性主要定位于细胞核上, 少量在细胞质表达, 以出现棕黄着色作为阳性反应. HDAC3按染色强弱程度分值: 阴性染色为1分, 弱染色为2分, 中等强度染色为3分, 强染色为4分. p-STAT3按阳性细胞所占的百分比记分: 核阳性≤5%为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分. 统计学处理时, HDAC3弱阳性和阴性合并归为HDAC3低表达组, HDAC3强阳性和阳性合计为HDAC3高表达组; p-STAT3核阳性≤50%定义为p-STAT3低表达组, p-STAT3核阳性>50%定义为p-STAT3高表达组.

统计学处理 用SPSS17.0统计软件进行统计分析. 对HCC中HDAC3的表达与肝癌患者相应的临床病理学特征之间的关系采用χ^2检验. HDAC3和p-STAT3在肝癌组织中表达的相关性采用Pearson相关分析验证. 生存分析采用Kaplan-Meier法估计, 应用Log-rank检验进行

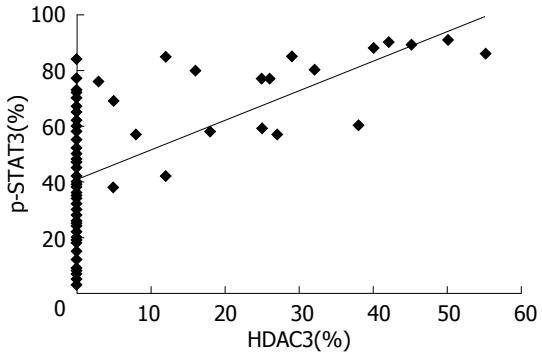


图 2 Pearson相关系数法分析HDAC3和p-STAT3表达在HCC中的相关性(r^2 = 0.622, P<0.001). HCC: 肝细胞癌; HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶3.

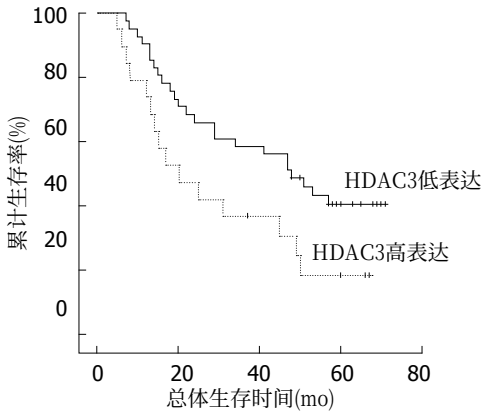


图 3 Kaplan-Meier生存曲线. HDAC3表达升高的患者, 总体生存时间更短(P = 0.036). HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶3.

单因素分析, 多因素分析采用Cox比例风险模型进行. 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 HDAC3在HCC癌组织中的表达明显高于癌旁肝脏组织 HDAC3在HCC癌组织中的表达明显高于癌旁肝脏组织免疫组织化学结果显示, HDAC3蛋白阳性主要定位于细胞核上, 少量定位于细胞胞浆, 染色呈棕黄色(图1B, C), 而在癌旁肝脏组织中HDAC3蛋白呈低表达或无表达(图1A, C). p-STAT3阳性主要定位于细胞核上, 染色呈棕黄色, 在HCC癌组织中的表达明显高于癌旁肝脏组织(图1D-F). 按免疫组织化学染色半定量评分结果, 将HCC患者分为HDAC3低表达组和HDAC3高表达组. 在60例HCC标本中, 有19例HCC的HDAC3表达呈现阳性, 41例HCC的HDAC3表达呈现阴性; 而p-STAT3高表达的HCC有32例, p-STAT3低表达的HCC有28例(图1C, F, 表1).

2.2 HDAC3在HCC组织中的表达与患者临床病理因素的关系 HDAC3的表达水平与患者的性别、年龄、血清AFP水平、是否伴有肝硬化状态、血清HBsAg阳性与否、TNM分级、病理分级、肿瘤大小和肿瘤数目(P>0.05)无关(表2); 但与肿瘤复发(P<0.001)、p-STAT3的表达水平(P<0.01)均显著相关(表2). 经Pearson相关系数法分析表明, HDAC3与p-STAT3在60例HCC组织中的表达呈正相关(r^2 = 0.622, P<0.001, 图2).

2.3 HDAC3高表达与HCC临床病理特征和患者预后的关系 对60例HCC患者进行Kaplan-Meier生存曲线分析, 结果显示, HDAC3低表达组HCC患者的累积生存率和无瘤生存率明显高于HDAC3高表达组HCC患者(P<0.05, 图3). 多因素生存分析显示, HDAC3的表达可作为HCC预后的独立指标(P<0.01, 表3).

3 讨论

近些年来, 研究发现HDAC3在肝脏的发育、脂代谢和增殖起举足轻重的作用, 并与HCC的发生密切相关, 因而备受关注. 有报道[8]称HDAC3的mRNA的表达水平在13%的人肝癌样本中降低, 在32.6%(14/43)HBV引起的肝癌样本中显示免疫组织化学核阳性[13]. 同时, HDAC3 DNA拷贝数在一些肝癌样本中也是显著升高的[14,15]. 和之前的研究报道一致, 我们也发现了HDAC3在31.67%(19/60)的肝癌样本中显著升高.

最近的研究发现HDAC3对细胞周期进程的调控起着重要的作用. HDAC3通过与AKAP95和HA95相互结合作用于细胞的有丝分裂, HDAC3缺失在S期引起DNA损伤[16-18]. HDAC3可调控神经干细胞G_2/M期的CDK1水平[19], 同时HDAC3也是维持染色体结构及基因组稳定性所必需的[20,21]. 此外, HDAC3缺失会引起Hep3B细胞的p21WAF1/cip1表达水平的升高造成G_1阻滞[22]. HDAC3能够调控多潜能因子的表达从而促进肝癌干细胞的自我更新[23,24]. HDAC抑制剂panobinostat能够显著降低Huh7、Hep3B和HepG2等肝癌细胞的增殖, 同时明显减缓裸鼠皮下肿瘤的生长[14].

本研究用免疫组织化学法检测60例HCC癌及相应癌旁组织中HDAC3的表达, 我们的研究结果显示, HDAC3主要在HCC癌组织中显著高表达, 而在相应的癌旁组织中表达相

创新盘点
本研究应用免疫组织化学技术检测HDAC3、p-STAT3蛋白在肝癌和癌旁组织中表达水平, 统计分析HDAC3表达与临床病理特征之间关系及其与p-STAT3表达的相关性.

应用要点

肝癌组织中HDAC3表达水平上调, 并与肝癌的复发有关; 肝癌的复发是决定其预后的重要因素. 因此, HDAC3高表达可作为肝癌的预后指标. HDAC3的表达与p-STAT3的表达存在相关性, 提示肝癌组织中HDAC3高表达可能通过上调p-STAT3的表达水平促进肝癌的复发.

表 1 60例HCC患者HDAC3、p-STAT3的表达与临床病理指标的关系

参数	*n* = 60	HDAC3表达			p-STAT3表达		
		阴性(*n* = 41)	阳性(*n* = 19)	*P*值	低(≤50%, *n* = 28)	高(>50%, *n* = 32)	*P*值
年龄(岁)				0.802			0.835
≤50	27	18	9		13	14	
>50	33	23	10		15	18	
性别				0.172			0.355
男	50	36	14		22	28	
女	10	5	5		6	4	
AFP(ng/mL)				0.704			0.267
≤20	17	11	6		6	11	
>20	43	30	13		22	21	
是否肝硬化				0.231			0.187
是	52	37	15		26	26	
否	8	4	4		2	6	
HBsAg				0.907			0.885
有	51	35	16		24	27	
无	9	6	3		4	5	
肿瘤直径(cm)				0.165			0.038
≤5	30	23	7		18	12	
>5	30	18	12		10	20	
肿瘤数目				0.535			0.817
单个	50	35	15		23	27	
多发	10	6	4		5	5	
TNM分期				0.682			0.887
Ⅰ-Ⅱ	37	26	11		17	20	
Ⅲ-Ⅳ	23	15	8		11	12	
病理分级				0.839			0.914
Ⅰ	0	0	0		0	0	
Ⅱ	39	27	14		18	21	
Ⅲ	21	14	5		10	11	
是否复发				0.011			0.005
是	42	31	11		13	26	
否	18	10	8		15	6	

HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶3.

对较低或缺失. 上述结果提示了HDAC3的高表达可能与HCC的发生发展有关. 高表达的HDAC3显著促进肿瘤的复发从而降低患者的生存率.

磷酸化的STAT3(p-STAT3)对肝损伤后的肝细胞增殖的启动和促进期重要的作用. Kupffer分泌的IL-6促进STAT3磷酸化, 从而启动肝细胞增殖相关的早期反应基因的表达[25-27]. p-STAT3高表达的肝癌患者的预后也很差[28,29]. 而且STAT3又是HDAC3直接结合的蛋白之一[8,30]. 因此, 我们检测了增殖指标p-STAT3在HCC中的表达情况. 本研究证实HDAC3和p-STAT3的表达在HCC组织中呈正相关, 提示HDAC3可能是通过p-STAT3参与HCC细胞的异常增殖, 其机制可能是HDAC3能够促进p-STAT3的水平, 从而促进肝癌细胞的增殖, 并促进细胞周期的进程. 此外, 本研究还分析了HDAC3及p-STAT3的表达与HCC患者的临床病理特征和预后的关系, 发现HDAC3的表达与HCC患者肿瘤复发有关. 生存曲线及Cox多因素分析表明, 高表达HDAC3的HCC患者预后差, HDAC3可以作为临床评估HCC患者预后的独立指标.

总之, 通过本次研究发现, HDAC3在HCC癌组织中的表达比正常以及癌旁肝脏组织明显增高, 可能通过p-STAT3促进HCC细胞的异

表 2　60例HCC患者单因素生存分析

参数	Overall survival HR	95%CI	*P*值
年龄(>50岁 *vs* ≤50岁)	0.854	0.416-1.750	0.666
性别(男 *vs* 女)	1.636	0.569-4.700	0.361
AFP(≤20 ng/mL *vs* >20 ng/mL)	0.511	0.223-1.173	0.113
肝硬化(是 *vs* 否)	1.822	0.653-5.087	0.252
HBsAg(否 *vs* 是)	0.532	0.173-1.640	0.272
肿瘤直径(>5 cm *vs* ≤5 cm)	1.805	0.807-4.036	0.150
肿瘤数目(单个 *vs* 多发)	0.452	0.164-1.246	0.125
TNM分期(Ⅰ-Ⅱ期 *vs* Ⅲ-Ⅳ)	0.954	0.438-2.077	0.905
病理分级(Ⅰ-Ⅱ *vs* Ⅲ)	0.887	0.400-1.968	0.768
是否复发(是 *vs* 否)	6.812	2.354-19.712	0.000
p-STAT3表达(高 *vs* 低)	2.895	1.281-6.545	0.011
HDAC3表达(阳性 *vs* 阴性)	4.720	1.878-11.861	0.001

HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶3.

表 3　60例HCC患者多因素生存分析

参数	Overall survival HR	95%CI	*P*值
是否复发(是 *vs* 否)	4.930	1.962-12.388	0.001
HDAC3表达(阳性 *vs* 阴性)	2.988	1.397-6.390	0.005
p-STAT3表达(高 *vs* 低)	3.801	1.771-8.155	0.001

HCC: 肝细胞癌; HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶3.

常增殖. HDAC3在肝癌的发生发展过程中以及预后评估方面扮演着重要角色, 有望成为肝癌治疗的新靶点. 然而, HDAC3在肝癌中如何调控STAT3促进肝细胞增殖的机制, 有待进一步深入研究.

4　参考文献

1 Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458 [PMID: 20628345 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.100]

2 Lasagna N, Fantappiè O, Solazzo M, Morbidelli L, Marchetti S, Cipriani G, Ziche M, Mazzanti R. Hepatocyte growth factor and inducible nitric oxide synthase are involved in multidrug resistance-induced angiogenesis in hepatocellular carcinoma cell lines. *Cancer Res* 2006; 66: 2673-2682 [PMID: 16510587 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2290]

3 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576 [PMID: 17570226 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061]

4 Liu J, Fan D. Hepatitis B in China. *Lancet* 2007; 369: 1582-1583 [PMID: 17499584 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60723-5]

5 European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]

6 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]

7 Bhaskara S, Chyla BJ, Amann JM, Knutson SK, Cortez D, Sun ZW, Hiebert SW. Deletion of histone deacetylase 3 reveals critical roles in S phase progression and DNA damage control. *Mol Cell* 2008; 30: 61-72 [PMID: 18406327 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.02.030]

8 Bhaskara S, Knutson SK, Jiang G, Chandrasekharan MB, Wilson AJ, Zheng S, Yenamandra A, Locke K, Yuan JL, Bonine-Summers AR, Wells CE, Kaiser JF, Washington MK, Zhao Z, Wagner FF, Sun ZW, Xia F, Holson EB, Khabele D, Hiebert SW. Hdac3 is essential for the maintenance of chromatin structure and genome stability. *Cancer Cell* 2010; 18: 436-447 [PMID: 21075309 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.10.022]

9 Farooq M, Sulochana KN, Pan X, To J, Sheng D, Gong Z, Ge R. Histone deacetylase 3 (hdac3) is specifically required for liver development in zebrafish. *Dev Biol* 2008; 317: 336-353 [PMID: 18367159 DOI: 10.1016/j.ydbio.2008.02.034]

10 Knutson SK, Chyla BJ, Amann JM, Bhaskara S, Huppert SS, Hiebert SW. Liver-specific deletion of histone deacetylase 3 disrupts metabolic

名词解释

肝细胞癌(HCC): 是一种高死亡率的原发性肝癌, 是全球范围最常见的恶性肿瘤之一. 癌细胞排列形成实性团块状, 周围富有扩张的血窦. 癌细胞境界不清, 大小较一致, 胞浆丰富. 核单个, 类圆形, 异形性不明显, 核分裂现象少见.

同行评价

本文立意较新颖, 试验方法较科学, 统计学方法选用恰当, 结果可靠. 对临床有一定的指导意义.

transcriptional networks. *EMBO J* 2008; 27: 1017-1028 [PMID: 18354499 DOI: 10.1038/emboj.2008.51]

11 Feng D, Liu T, Sun Z, Bugge A, Mullican SE, Alenghat T, Liu XS, Lazar MA. A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism. *Science* 2011; 331: 1315-1319 [PMID: 21393543 DOI: 10.1126/science.1198125]

12 Sun Z, Miller RA, Patel RT, Chen J, Dhir R, Wang H, Zhang D, Graham MJ, Unterman TG, Shulman GI, Sztalryd C, Bennett MJ, Ahima RS, Birnbaum MJ, Lazar MA. Hepatic Hdac3 promotes gluconeogenesis by repressing lipid synthesis and sequestration. *Nat Med* 2012; 18: 934-942 [PMID: 22561686 DOI: 10.1038/nm.2744]

13 Wu LM, Yang Z, Zhou L, Zhang F, Xie HY, Feng XW, Wu J, Zheng SS. Identification of histone deacetylase 3 as a biomarker for tumor recurrence following liver transplantation in HBV-associated hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2010; 5: e14460 [PMID: 21206745 DOI: 10.1371/journal.pone.0014460]

14 Lachenmayer A, Toffanin S, Cabellos L, Alsinet C, Hoshida Y, Villanueva A, Minguez B, Tsai HW, Ward SC, Thung S, Friedman SL, Llovet JM. Combination therapy for hepatocellular carcinoma: additive preclinical efficacy of the HDAC inhibitor panobinostat with sorafenib. *J Hepatol* 2012; 56: 1343-1350 [PMID: 22322234 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.009]

15 Yang Z, Zhou L, Wu LM, Xie HY, Zhang F, Zheng SS. Combination of polymorphisms within the HDAC1 and HDAC3 gene predict tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients that have undergone transplant therapy. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1785-1791 [PMID: 20731616 DOI: 10.1515/CCLM.2010.353]

16 Hirota T, Lipp JJ, Toh BH, Peters JM. Histone H3 serine 10 phosphorylation by Aurora B causes HP1 dissociation from heterochromatin. *Nature* 2005; 438: 1176-1180 [PMID: 16222244 DOI: 10.1038/nature04254]

17 Fischle W, Tseng BS, Dormann HL, Ueberheide BM, Garcia BA, Shabanowitz J, Hunt DF, Funabiki H, Allis CD. Regulation of HP1-chromatin binding by histone H3 methylation and phosphorylation. *Nature* 2005; 438: 1116-1122 [PMID: 16222246 DOI: 10.1038/nature04219]

18 Li Y, Kao GD, Garcia BA, Shabanowitz J, Hunt DF, Qin J, Phelan C, Lazar MA. A novel histone deacetylase pathway regulates mitosis by modulating Aurora B kinase activity. *Genes Dev* 2006; 20: 2566-2579 [PMID: 16980585 DOI: 10.1101/gad.1455006]

19 Jiang Y, Hsieh J. HDAC3 controls gap 2/mitosis progression in adult neural stem/progenitor cells by regulating CDK1 levels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 13541-13546 [PMID: 25161285 DOI: 10.1073/pnas.1411939111]

20 Ishii S, Kurasawa Y, Wong J, Yu-Lee LY. Histone deacetylase 3 localizes to the mitotic spindle and is required for kinetochore-microtubule attachment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 4179-4184 [PMID: 18326024 DOI: 10.1073/pnas.0710140105]

21 Eot-Houllier G, Fulcrand G, Watanabe Y, Magnaghi-Jaulin L, Jaulin C. Histone deacetylase 3 is required for centromeric H3K4 deacetylation and sister chromatid cohesion. *Genes Dev* 2008; 22: 2639-2644 [PMID: 18832068 DOI: 10.1101/gad.484108]

22 Zhang HY, Chen P, Bai SJ, Huang CH. The histone deacetylase inhibitor MS-275 induces p21(WAF1/Cip1) expression in human Hep3B hepatoma cells. *Drug Development Research* 2007; 68: 61-70 [DOI: 10.1002/ddr.20167]

23 Liu C, Liu L, Shan J, Shen J, Xu Y, Zhang Q, Yang Z, Wu L, Xia F, Bie P, Cui Y, Zhang X, Bian X, Qian C. Histone deacetylase 3 participates in self-renewal of liver cancer stem cells through histone modification. *Cancer Lett* 2013; 339: 60-69 [PMID: 23879963 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.022]

24 Farooq M, Hozzein WN, Elsayed EA, Taha NA, Wadaan MA. Identification of histone deacetylase 1 protein complexes in liver cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 915-921 [PMID: 23621261 DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.2.915]

25 Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140: 197-208 [PMID: 20141834 DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.052]

26 He G, Karin M. NF-κB and STAT3 - key players in liver inflammation and cancer. *Cell Res* 2011; 21: 159-168 [PMID: 21187858 DOI: 10.1038/cr.2010.183]

27 Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *J Hepatol* 2012; 57: 692-694 [PMID: 22613006 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.016]

28 Wu WY, Li J, Wu ZS, Zhang CL, Meng XL, Lobie PE. Prognostic significance of phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 and suppressor of cytokine signaling 3 expression in hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med* 2011; 2: 647-653 [PMID: 22977555 DOI: 10.3892/etm.2011.254]

29 Yang SF, Wang SN, Wu CF, Yeh YT, Chai CY, Chunag SC, Sheen MC, Lee KT. Altered p-STAT3 (tyr705) expression is associated with histological grading and intratumour microvessel density in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 642-648 [PMID: 16901975 DOI: 10.1136/jcp.2006.036970]

30 Togi S, Kamitani S, Kawakami S, Ikeda O, Muromoto R, Nanbo A, Matsuda T. HDAC3 influences phosphorylation of STAT3 at serine 727 by interacting with PP2A. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 616-620 [PMID: 19121623 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.12.132]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 929-933

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.929

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

中药注射液对胰腺炎hs-CRP、IL-6及TNF-α水平的影响及疗效评估

刘向东

刘向东, 湖北民族学院附属民大医院重症医学科 湖北省恩施市 445000

刘向东, 副主任医师, 主要从事危重病的监测与治疗方向的研究.

作者贡献分布: 刘向东独立完成了此稿件.

通讯作者: 刘向东, 副主任医师, 445000, 湖北省恩施市土桥大道五峰山路2号, 湖北民族学院附属民大医院重症医学科.
lxd751115@163.com
电话: 0718-8301466

收稿日期: 2017-02-06
修回日期: 2017-02-21
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-04-08

Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Curative effect and influence on inflammatory factors

Xiang-Dong Liu

Xiang-Dong Liu, Department of Intensive Care Medicine, Minda Hospital Affiliated to Hubei Institute for Nationalities, Enshi 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiang-Dong Liu, Associate Chief Physician, Department of Intensive Care Medicine, Minda Hospital Affiliated to Hubei Institute for Nationalities, 2 Wufeng Mountain Road, Tuqiao Avenue, Enshi 445000, Hubei Province, China. lxd751115@163.com

Received: 2017-02-06
Revised: 2017-02-21
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To investigate the curative effect of Xuebijing injection for severe acute pancreatitis patients (SAP) and its influence on the inflammatory factors.

METHODS

From February 2014 to February 2016, 94 SAP patients treated at our hospital were randomly divided into either a control group (n = 42) or an observation group (n = 52). Both groups were given somatostatin and sodium chloride injection, and the observation group was additionally given Xuebijing injection. The changes of inflammatory factors were measured and the curative effect was evaluated after 7 d of treatment.

RESULTS

After treatment, the levels of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor-α were all significantly lower in the observation group (35.26 mg/L ± 8.23 mg/L, 35.21 mg/L ± 6.22 ng/L, and 49.27 mg/L ± 6.38 ng/L, respectively) than in the control group (57.26 mg/L ± 9.08 mg/L, 40.61 mg/L ± 7.19 ng/L, 60.54 mg/L ± 8.13 ng/L, respectively, P < 0.05). The total curative effect rate was significantly higher in the observation group than in the control group (94.23% *vs* 73.81%, χ^2 = 7.644, P < 0.01).

CONCLUSION

Xuebijing injection can significantly decrease the levels of inflammatory factors and improve the total effective rate in patients with SAP.

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

Key Words: Xuebijing injection; Somatostatin;

■背景资料
控制炎症因子的释放可降低重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病死率. 其中生长抑素为较常用的治疗急性胰腺炎的药物, 而血必净注射液是以古方血府逐瘀汤为基础制成的复方中药制剂, 现代研究指出其具有对抗细菌内毒素、降低炎症因子、提高机体特异性免疫的作用.

■同行评议者
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科

研发前沿
血必净注射液联合生长抑素治疗SAP具有协同增效的作用，但由于用药时间观察时间较短，样本量不大，且临床用药可能存在一定的个体差异，因此，对于血必净注射液的安全性还有待进一步研究.

Severe acute pancreatitis; Inflammatory factors

Liu XD. Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Curative effect and influence on inflammatory factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 929-933 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/929.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.929

摘要

目的

探讨血必净注射液对重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)炎症因子的影响，并对其临床疗效进行评估.

方法

将2014-02/2016-02来湖北民族学院附属民大医院治疗的SAP患者94例按照随机数字表法随机分成两组. 其中，对照组(n = 42)给予生长抑素和氯化钠注射液进行治疗，观察组(n = 52)在对照组的基础上加用血必净注射液治疗. 采用t检验对两组治疗前后的炎性因子超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白介素(interleukin, IL)-6及肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平进行比较，采用χ^2检验对两组治疗7 d后的疗效进行评估.

结果

治疗后，观察组hs-CRP、IL-6及TNF-α水平分别为35.26 mg/L±8.23 mg/L、35.21 mg/L±6.22 ng/L、49.27 mg/L±6.38 ng/L，明显低于对照组(57.26 mg/L±9.08 mg/L、40.61 mg/L±7.19 ng/L、60.54 mg/L±8.13 ng/L)，两组比较差异具有统计学意义(P<0.05). 另外，观察组治疗的临床总疗效率为94.23%，明显高于对照组(73.81%，χ^2 = 7.644，P<0.01).

结论

血必净注射液可明显降低SAP患者的血清炎症因子水平，提高治疗的总有效率.

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

关键词: 血必净注射液; 生长抑素; 重度急性胰腺炎; 炎症因子

核心提要: 血必净注射液具有对抗细菌内毒素、抗炎及提高机体特异性免疫的作用，联合生长抑素治疗重度急性胰腺炎效果更佳.

刘向东. 中药注射液对胰腺炎hs-CRP、IL-6及TNF-α水平的影响及疗效评估. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 929-933 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/929.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.929

0 引言

急性胰腺炎是较常见的一种急腹症，其发病急，由胰腺的急性与炎性发作引起，且多伴有其他器官功能受累，临床上有近20%-30%的患者可发展成为重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)[1]. 据报道，SAP死亡率为36%-50%，倘若后期合并感染，患者血清中炎症因子增高，则病死率更高[2]. 因此，控制炎症因子的释放对降低SAP病死率非常重要. 其中生长抑素为临床上常用的治疗急性胰腺炎的药物，而血必净注射液是以古方血府逐瘀汤为基础制成的复方中药制剂，含有红花、赤芍、川芎、当归、丹参五味中药，具有活血化瘀、疏通脉络、消除内毒素的功效. 为了探讨血必净注射液对SAP的治疗作用，本研究在常规急救治疗的基础上，加用血必净注射液治疗SAP患者52例，取得了较好疗效，报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 以2014-02/2016-02来湖北民族学院附属民大医院治疗的94例SAP患者为研究对象，所有患者按照随机数字表法随机分成两组：观察组(n = 52)和对照组(n = 42). 其中观察组：男29例，女23例，平均年龄为42.5岁±12.3岁，发病时间为13.5 h±7.2 h；对照组：男24例，女18例，平均年龄为40.5岁±13.6岁，发病时间14.1 h±7.8 h. 所选患者均符合《中国急性胰腺炎诊治指南》[2]中关于SAP的判断标准：腹痛，血清淀粉酶活性升高，同时伴有局部胰腺坏死或胰腺脓肿或器官衰竭，改良Marshall评分≥2分[3]. 排除病毒性肝病、糖尿病、严重肝肾功能不全、肝硬化腹水、凝血障碍及药物过敏体质者. 两组患者在年龄、性别、发病时间等方面的一般数据具有可比性(P>0.05). 所有患者或其法定代表人均已签署知情同意书. 生长抑素(国药准字H20059188，武汉华龙生物制药有限公司生产，规格：0.75 mg)；加用血必净注射液(国药准字：Z20040033，天津红日药业股份有限公司生产，规格：10 mL/支).

1.2 方法 确诊后，立即对患者提供吸氧、抗感染、胃肠减压及维持机体水电解质平衡等常规措施，同时依据用药方案，对患者进行如下施治.

表 1　两组治疗前及治疗7 d炎症因子比较

分组	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组(n = 42)			
治疗前	52. 53±8.65	82.84±9.29	86.34±7.42
治疗后	40.61±7.19	60.54±8.13	57.26±9.08
t值[1]	14.816	21.429	25.266
P值[1]	0.000	0.000	0.000
观察组(n = 52)			
治疗前	56.37±8.42	86.53±8.37	87.55±7.16
治疗后	35.21±6.22	49.27±6.38	35.26±8.23
t值[1]	13.423	15.426	17.369
P值[1]	0.000	0.000	0.000

[1]与本组治疗前比较.

表 2　两组的临床总疗效对比

分组	例数	显效	有效	无效	总疗效
观察组	52	35	14	3	49(94.23)[1]
对照组	42	19	12	11	31(73.81)

[1]两组治疗7 d后的总有效率比较: χ^2 = 7.644, P = 0.006.

对照组(n = 42): 第1天, 首先给予0.25 mg生长抑素+0.9%NaCl注射液1 mL慢速冲击注射, 随即用3 mg生长抑素+0.9%NaCl注射液50 mL, 以4 mL/h的速度静脉泵注, 第2天开始给予生长抑素6 mg+0.9%NaCl注射液50 mL进行静脉泵注.

观察组(n = 52): 在对照组的基础上, 加用血必净注射液: 每次剂量为血必净注射液100 mL+0.9%NaCl注射液100 mL, 静脉滴注, 2次/d. 两组均以治疗7 d为一个疗程.

1.3 观察指标 应用免疫比浊法测定血清超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平, 用ELISA法检测血清白介素(interleukin, IL)-6及肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平, 并记录两组患者的胃肠功能恢复时间及腹痛缓解时间.

1.4 疗效标准 根据《急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见》[4]中的疗效判断标准拟定. 显效: 胃肠功能恢复, 腹痛症状消失, 体温恢复正常, hs-CRP、IL-6及TNF-α水平基本正常; 有效: 腹痛好转, hs-CRP、IL-6及TNF-α水平有所下降; 无效: 体温不降, 临床表现无改善或恶化, 或转ICU进行监护治疗. 总有效 = 显效+有效.

统计学处理 采取SPSS23.0对研究数据进行统计分析, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验; 计数资料用n表示, 采用χ^2检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组治疗前后炎症因子水平比较 治疗前, 两组炎症因子(hs-CRP、IL-6及TNF-α)水平相当(P>0.05), 经治疗7 d后均有不同程度的下降, 且观察组的下降幅度明显大于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 两组治疗7 d后比较, IL-6(t = 5.836, P = 0.030); TNF-α(t = 6.927, P = 0.016); hs-CRP(t = 7.452, P = 0.011), 差异具有统计学意义(表1).

2.2 两组治疗7 d后临床疗效比较 治疗7 d后, 观察组治疗的总有效率为94.23%, 对照组治疗的总有效率为73.81%, 观察组治疗的总有效率显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义(χ^2 = 7.644, P = 0.006, 表2).

2.3 用药安全性 治疗7 d内, 两组患者均未发现与用药相关的明显不良反应, 且治疗期间均未发生严重腹腔感染、顽固性低氧血症等临床并发症, 提示: 在生长抑素基础上, 合理加用血必净注射液是安全的, 但由于本研究样本量的限制, 以及临床用药可能存在一定的个体差异,

相关报道
俞洋等指出, 血必净注射液能够显著改善人体内的氧化应激状态, 在常规治疗的基础上加用血必净注射液治疗急性胰腺炎7 d后, 患者的血清炎性因子水平显著降低, 超氧化物歧化酶水平显著升高, 临床症状得到有效改善.

同行评价
本文研究血必净对胰腺炎超敏C反应蛋白、白介素-6及肿瘤坏死因子-α水平的影响及疗效评估，本研究具有创新性，反映胰腺炎的先进水平，研究结果具有一定临床价值.

因此, 其安全性还有待进一步考证.

3 讨论

急性胰腺炎属急腹症范畴, 多因饮酒过量、高血脂和胆石症等引起. Bai等[5]认为, 胆源性胰腺炎是我国胰腺炎的主要病因. 根据病情严重程度, 急性胰腺炎可分为轻度、中度和重度胰腺炎3种, 其中前两种一般预后较好, 而后者由于进展迅速, 且常伴有多器官受累, 倘若合并感染, 炎症因子急剧增高, 患者常常高烧不退, 进一步加大了死亡风险. 因此, 退热、抗炎对于SAP的治疗十分重要. 其中, hs-CRP、IL-6及TNF-α等炎症因子在急性胰腺炎的疾病进展中起着较大的作用. 高鹏辉等[6]认为, 当机体出现损伤或发生炎症反应时, CRP水平会出现明显变化, 而hs-CRP是比CRP更加灵敏的指标, 可准确反映机体炎性因子水平; 另外, IL-6、IL-8是具有免疫调节作用的炎症因子[7], 而TNF-α为免疫应答及炎性因子的主要介质, 当机体出现炎症反应后, 会诱导及刺激IL-6、IL-8水平的上升.

本研究中所用生长抑素是一种肽类激素, 其可通过降低胰腺组织中普环化酶的活性, 抑制胰腺分泌, 同时还可阻断IL-6、IL-8、TNF-α等多种炎症因子的释放. 粟英等[8]通过对120例急性胰腺炎患者进行研究指出: 生长抑素可显著降低患者的IL-1及TNF-α水平, 尤其是首次大剂量静脉推注生长抑素后持续匀速泵入生长抑素的患者, 其IL-1及TNF-α水平下降更明显, 并得出首次大剂量静脉推注生长抑素更有利于急性胰腺炎患者的病情控制. 马汉军等[9]也得出了相似的结论. 为了进一步了解不同剂量生长抑素对SAP患者疗效的影响, 郑强等[10]将152例SAP患者随机分为高剂量组、低剂量组和对照组, 并在入院7 d后对3组患者的胃肠动力和炎症因子水平进行评估, 最终得出: 3组患者不同时刻的CRP、IL-8及TNF-α水平差异具有显著性($P<0.05$), 大剂量应用生长抑素可显著改善SAP患者的胃肠动力, 降低血清炎症因子, 改善患者预后. 贾会文等[11]通过在常规治疗的基础上加用生长抑素对65例胆源性急性胰腺炎老年患者进行治疗得出: 生长抑素不但能够减轻机体的炎症反应, 还能够显著降低并发症的发生.

血必净注射液由红花、赤芍、川芎、当归、丹参五味中药组成, 具有活血化瘀、疏通脉络、清热解毒及消除内毒素的功效. 现代研究指出, 血必净注射液具有对抗细菌内毒素、降低体内自由基及炎症因子及提高机体特异性免疫力的作用, 对于SAP具有较好的治疗作用[12,13]. 俞洋等[14]发表文献指出, 血必净注射液能够显著改善人体内的氧化应激状态, 在常规治疗的基础上加用血必净注射液治疗7 d后, 患者的血清丙二醛(MDA)水平均显著降低, 而超氧化物歧化酶水平显著升高, 其血清炎性因子(如IL-6、TNF-α、CRP)也显著降低, 临床症状得到有效改善. 王毅等[15]也得出了相似的结论. 另外, 在用药安全方面, 一项关于血必净注射液的安全性系统评价得出[16]: 血必净注射液是安全性的. 该研究纳入的9篇随机对照试验中, 应用血必净注射液治疗的427例患者均未出现明显不良反应. 申明月等[17]进一步对血必净注射液的安全性进行了阐述, 其认为血必净注射液具有较好的安全性. 另外, 尽管部分医院在处方点评时发现存在超适应证、超剂量、溶媒选择错误等不合理现象, 但医生只要根据《中药注射剂临床使用原则》及药品说明书合理使用中药注射剂, 其安全性和稳定性将会进一步提升, 中药注射剂仍是临床较受欢迎的品种[18-20].

本研究在生长抑素的基础上, 加用血必净注射液治疗SAP 7 d后, 患者的hs-CRP、IL-6及TNF-α水平均显著下降, 且下降幅度均大于对照组($P<0.05$), 进一步说明血必净注射液和生长抑素具有协同增效的作用. 这与高鹏辉等[15]得出的结论一致. 另外, 治疗7 d内未发现与用药相关的明显不良反应. 总之, 血必净注射液联合生长抑素治疗SAP效果更佳, 由于用药时间观察时间较短, 且临床用药可能存在一定的个体差异, 因此, 对其用药安全性还有待进一步大样本及随访研究.

4 参考文献

1 成龙, 王启全. 生长抑素联合复方丹参注射液、生大黄治疗急性胰腺炎的临床研究. 武汉: 湖北中医药大学, 2010
2 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南. 中国实用内科杂志 2013; 33: 530-535
3 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision

of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
4 中华中医药学会脾胃病分会. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. 中华中医药杂志(原中国医药学报) 2013; 28: 1826-1831
5 Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, Huang K, Zou X, Li Y, Tang C, Guo X, Peng X, Fang D, Wang B, Yang B, Wang L, Li Z. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas* 2007; 35: 232-237 [PMID: 17895843 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3180654d20]
6 高鹏辉, 胡占升. 血必净与生长抑素联合治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察. 中成药 2016; 38: 714-716
7 Abood WN, Fahmi I, Abdulla MA, Ismail S. Immunomodulatory effect of an isolated fraction from Tinospora crispa on intracellular expression of INF-γ, IL-6 and IL-8. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 205 [PMID: 24969238 DOI: 10.1186/1472-6882-14-205]
8 粟英, 陈焰. 生长抑素对急性胰腺炎患者炎症因子及瘦素水平的影响. 中国生化药物杂志 2014; 63: 154-156
9 马汉军, 孙坚, 舒先林. 首次大剂量生长抑素治疗急性胰腺炎60例及对脂肪因子的影响. 中国药业 2015; 24: 29-30
10 郑强, 王曦, 鲍秀琦. 不同剂量的生长抑素对重症急性胰腺炎患者的胃肠动力及血清炎症因子的影响. 中国医刊 2015; 50: 78-81
11 贾会文, 赵永刚, 张磊. 生长抑素对老年胆源性急性胰腺炎患者C反应蛋白、内皮素-1及肿瘤坏死因子α的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 3686-3687
12 魏丹, 王安萍. 丙氨酰谷氨酰胺联合血必净注射液治疗重症急性胰腺炎38例. 西部中医药 2014; 27: 106-108
13 任杰, 李倩, 刘国恩. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的Meta分析. 中国药物经济学 2014; 9: 9-13
14 俞洋. 血必净对急性胰腺炎的临床疗效、氧化应激及CRP、IL-6、TNF-α的影响. 海南医学院学报 2016; 22: 1509-1511, 1514
15 王毅, 顾湘, 邵佳亮, 黎顺松, 张宝东. 血必净对急性胰腺炎患者血清炎症因子及氧自由基的影响. 现代消化及介入诊疗 2013; 8: 288-290
16 李继红, 徐国良, 林淑梅, 秦玲. 血必净注射液治疗慢性肺心病心力衰竭有效性及安全性的系统评价. 中国中医急症 2012; 21: 741-743
17 申明月, 张红星. 血必净注射液对老年重症肺炎患者的临床疗效及安全性观察. 中国医药导刊 2012; 14: 45-46
18 赵李克, 黄瑾, 袁芳, 王建, 李璐奕, 方伟敏. 上海市浦东新区人民医院2012-2014年活血化瘀类中药注射剂的临床应用和安全性分析. 药学服务与研究 2016; 16: 141-145
19 黄瑾, 陆雪徽, 袁芳. 2012-2014年活血化瘀类中药注射剂的临床应用和安全性析. 中华中医药学会医院药学专业委员会, 2015
20 刘莉. 中药注射剂的安全性探讨. 医疗装备 2016; 29: 192-193

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 934-939

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.934

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

钡剂结肠造影检查对便秘型肠易激综合征的诊断价值

廖常奎, 刘敬涛, 康 敏

背景资料
肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种高发生率的胃肠道功能性疾病, 便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, C-IBS)患者的临床特征具有腹痛、腹胀、腹部不适伴排便习惯改变等症状, 其形态与功能状态的表现主要反映在结肠, 钡剂灌肠X光显影因能反映其变化特征, 是检查该部位消化道动力异常的一个重要手段.

廖常奎, 四川省妇女儿童医院内科 四川省成都市 610041

刘敬涛, 四川省妇女儿童医院信息科 四川省成都市 610041

康敏, 四川省妇女儿童医院放射科 四川省成都市 610041

廖常奎, 主任医师, 主要从事功能性胃肠道疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本课题由廖常奎设计; 研究过程由康敏操作完成; 数据分析统计计算由刘敬涛完成; 本论文由廖常奎执笔撰写完成.

通讯作者: 廖常奎, 主任医师, 610041, 四川省成都市晋阳路沙堰西二街290号, 四川省妇女儿童医院内科.
ckliao2004@126.com
电话: 028-65978136

收稿日期: 2017-01-17
修回日期: 2017-02-16
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-08

Diagnostic value of X-ray barium meal contrast examination in constipation-predominant irritable bowel syndrome

Chang-Kui Liao, Jing-Tao Liu, Min Kang

Chang-Kui Liao, Department of Internal Medicine, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Jing-Tao Liu, Department of Information, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Min Kang, Department of Radiotherapy, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang-Kui Liao, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, 290 Shayan West Er Street, Jinyang District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. ckliao2004@126.com

Received: 2017-01-17
Revised: 2017-02-16
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To assess the value of X-ray barium meal contrast examination in the diagnosis of constipation-predominant irritable bowel syndrome (C-IBS).

METHODS

From October 2014 to September 2016, 574 women with constipation visited our hospital, of which 165 with C-IBS and 80 with functional constipation (FC) were included in this study and underwent X-ray barium meal contrast examination. According to the structure, morphology and functional changes of the colon as revealed by X-ray barium meal contrast examination, clinical symptoms such as abdominal pain, abdominal discomfort, constipation, and difficulty in defecation as well as disease severity were assessed.

RESULTS

The transverse colon of patients in both groups exhibited structural or morphological changes such as γ, ω and m types, intestinal cavity expansion, redundant or tortuous sigmoid colon. The anatomical location of abdominal pain was consistent with structural or morphological changes in the colon of C-IBS patients. The redundant or tortuous sigmoid colon in both groups was significantly associated with

同行评议者
范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科

hard stools, reduced defecation frequency, and difficulty in defecation described in the Bristol Stool Form Scale ($P > 0.05$). Slow colonic peristalsis, colon rigidity, intestinal cavity expansion and colonic wall changes were significantly associated with C-IBS abdominal pain grade and bowel abnormalities ($P < 0.05$). Colonic wall changes often suggested slow colonic peristalsis, colonic rigidity, decreased colonic flexibility and intestinal cavity expansion. FC patients lacked typical intestinal irritable symptoms.

CONCLUSION

X-ray barium contrast examination is of high value in evaluating colorectal morphology, structure and dysfunction and can be used for diagnosing IBS-C.

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

Key Words: Constipation-predominant irritable bowel syndrome; Functional constipation; X-ray barium meal contrast examination; Colon structure and morphology; Colon movement dysfunction

Liao CK, Liu JT, Kang M. Diagnostic value of X-ray barium meal contrast examination in constipation-predominant irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 934-939 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/934.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.934

摘要

目的

分析探讨结肠X线钡剂造影检查对诊断便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, C-IBS)的价值和临床意义.

方法

纳入2014-10/2016-09来四川省妇女儿童医院就诊的574例女性便秘患者, 选择其中符合C-IBS(165例)和功能性便秘(functional constipation, FC)(80例)诊断条件的共245例患者做结肠X线钡剂造影检查, 根据结肠钡剂造影显示的结构、形态和功能变化表现判断患者的腹痛、腹部不适、便秘、排便困难等临床症状和病情程度.

结果

两组患者横结肠均呈现γ、ω和m型、肠腔扩张和乙状结肠冗长、迂曲等形态结构变化, C-IBS患者的结肠形态变化与腹痛发生的解剖部位较为一致; 两组患者的乙状结肠冗长、迂曲形态表现均与Bristol分级的粪质干硬、排便次数减少、排便困难等排便异常现象有关($P>0.05$); 结肠蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等变化与C-IBS腹痛分级和排便异常有关($P<0.05$); 肠壁花瓣消失反映了结肠蠕动迟缓、僵直、柔韧度下降、肠腔扩张等情况, FC缺乏典型的肠道易激惹征像.

结论

X线钡剂造影检查对判断结直肠形态结构和功能紊乱具有重要临床价值, 对IBS-C患者是值得推荐的一种检查方法.

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

关键词: 便秘型肠易激综合征; 功能性便秘; 结肠X线钡剂造影; 结肠结构形态; 结肠运动功能障碍

核心提要: 钡剂结肠造影检查因能反映结肠形态及功能变化的特征, 对判断结直肠形态结构和功能紊乱具有重要临床价值, 对便秘型肠易激综合征患者是值得推荐的一种检查方法.

廖常奎, 刘敬涛, 康敏. 钡剂结肠造影检查对便秘型肠易激综合征的诊断价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 934-939 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/934.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.934

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的动力异常主要表现在结肠, 钡剂灌肠X光显影是检查该部位消化道动力异常的一个重要手段, 便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, C-IBS)的临床特征具有腹痛、腹胀、腹部不适伴排便习惯改变等症状, 其形态与功能状态的表现主要反映在结肠. IBS是一种发生率高的胃肠道功能性疾病, 我国普通人群总体患病率为6.5%. 四川省妇女儿童医院内科门诊的患者以女性为主, 功能性疾病占总就诊人数的30%, 而IBS及其重叠症候群占其中的80%, 单就C-IBS而言又占其中2/3, 因其高发病率而受到重视. 国内流调资料表明, 慢性便秘的患病率为0.7%-79.0%, 功能性便秘(functional constipation, FC)和C-IBS的患病率分别为6%

研发前沿

C-IBS患者结肠钡剂灌肠造影可显示包括形态学上的横结肠γ、ω、m型和乙状结肠冗长、迂曲等常见模式, 功能性变化的蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等表现, 从而奠定了其诊断价值.

相关报道

目前研究便秘的手段有针对出口梗阻型的排粪造影, 由于诊断的局限性应用有限; 检查慢传输型便秘和结肠无力的有结肠传输时间和结肠压力测定等方法, 但由于检测条件要求高, 不适合常规检查.

创新盘点
从作者的C-IBS结肠钡剂造影检查研究中便于鉴别器质性病变和单由结肠结构改变引起慢传输的功能性便秘, 并且从结肠造影的形态和功能学的变化上也可以推测到胃肠道、甚至是胆囊的动力功能异常情况.

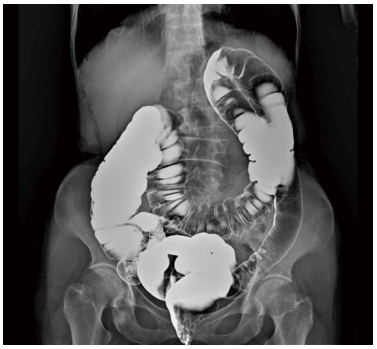


图 1　横结肠下坠呈ω、m型, 乙状结肠冗长、迂曲.



图 2　乙状结肠冗长、迂曲, 钡剂储留, 肠壁肠壁花瓣消失, 僵硬.

和1%[1-3], 我们的资料与此基本吻合. 由于此类患者往往缺乏常规临床检查可发现能解释这些症状的器质性病变, 钡剂结肠造影检查因能反映结肠形态及功能变化的特征不失为一种重要有效的检查手段.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-10/2016-09就诊于四川省妇女儿童医院内科门诊的C-IBS患者165例, FC患者80例, 性别均为女性, 年龄: 18-56岁, 中位年龄41.5岁. C-IBS组纳入标准符合中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉)中的诊断标准[4]: (1)排便次数减少(<3次/wk)、粪便干硬>25%和/或排便困难、排便不畅不尽、排便量少, 同时伴有腹痛、腹胀、肛门直肠疼痛等不适; (2)年龄≥18周岁. 排除标准: (1)各种警报症状; (2)消化道器质性疾病和腹部手术史; (3)近期服用药物治疗; (4)肿瘤病和各种遗传病病史; (5)高血压、心脏病、糖尿病等系统疾病; (6)免疫疾病、过敏性疾病、血液系统疾病、精神神经系统疾病等; (7)月经期、妊娠和哺乳期妇女. FC组纳入标准符合罗马III诊断标准[5], 患者可以有粪便坚硬、排便困难、便不尽感和便次减少等表现, 诊断之前症状出现至少已有6 mo, 且近3 mo症状符合以上诊断标准, 并且缺乏器质性病因, 没有结构异常或代谢障碍, 又除外了C-IBS的慢性便秘.

1.2 方法 钡剂结肠造影前准备, 检查前2 d进食半流质或流质饮食1 d, 并服25 g硫酸钡配200 mL温水口服洗肠, 2次/d, 待硬质粪便排空后次日来放射科用400 g液态硫酸钡配800 mL温水灌肠并加气600-800 mL, 在X光屏下直至全部结肠显影, 操作中转动体位、腹外加压显示结肠各部位. 术中一般耐受性良好, 个别情况下硬质粪便排空不尽时加服甘露醇250 mL.

1.3 腹痛分级评估 轻度, 脐周不适不伴腹胀恶心呕吐; 中度, 伴腹胀恶心呕吐, 影响正常工作生活, 但尚能忍受; 重度, 在中度基础上难以忍受, 影响正常工作和生活. 在依据Bristol粪便性状量表[6]诊断C-IBS时, 粪质干硬度标准的1-3级排便困难指标包括排便不畅(>20 min/次)、排便次数减少(<3次/wk).

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行统计学分析. 计数资料以例数和百分数表示, 等级资料比较采用秩和检验, 计数资料比较采用χ^2分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 结肠显示情况

2.1.1 C-IBS组: (1)结构形态(图1, 2): a升结肠一般显影规则, 肝曲处折叠53例(32.12%, 53/165); b横结肠显影呈γ型31例(18.78%, 31/165), ω型42例(25.45%, 42/165), m型59例(35.76%, 59/165); c降结肠显影呈и型61例(36.97%, 61/165); d乙状结肠显影呈冗长、迂曲84例(50.90%, 84/165); (2)功能改变(图3, 4), 显示收缩性痉挛、肠道集团蠕动加强、增快或蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等变化, 加气或压腹时上述情况呈现与病情相符的相应变化(表1, 2).

2.1.2 FC组: 横结肠显影呈γ、ω和m型各为31(38.75%, 31/80)、42(50.25%, 42/80)和59(73.75%, 59/80)例; 降结肠显影呈и型30例(37.50%, 30/80); 乙状结肠显影呈冗长、迂曲56例(70.00%, 56/80); 功能改变影像变化无表1所述典型的肠道易激惹征像(表2).

2.2 C-IBS组腹痛、腹胀、排便异常、肛门直



图 3　降、乙状结肠壁僵直, 蠕动增强, 激惹性增加.



图 4　结肠壁花瓣消失、僵直, 蠕动迟缓、肠腔扩张.

应用要点
结肠钡剂造影检查对判断结肠形态结构变化和功能紊乱的实用性强, 操作简单、患者接受程度高, 对C-IBS-患者来说是值得推荐的一种检查方法.

表 1　C–IBS组腹痛程度与结肠功能变化的比较 *n*(%)

腹痛	*n*	肠壁花瓣消失	收缩性痉挛	蠕动增强	蠕动迟缓肠腔扩张	粪质干硬	排便不畅	排便次数减少
轻度	75	48(64.00)	28(37.33)	31(41.33)	51(68.00)	61(81.13)	61(81.33)	68(90.67)
中度	53	37(69.81)	32(60.38)	34(64.15)	41(77.36)	48(90.57)	46(86.79)	48(90.57)
重度	37	31(83.78)	32(86.49)	31(83.78)	32(86.79)	46(86.49)	33(89.19)	34(91.89)
*Z*值		-2.485	-5.969	-5.136	-2.549	-1.308	-1.583	-0.035
*P*值		0.013	0.000	0.000	0.011	0.191	0.113	0.972

除便质和排便障碍外, 不同程度腹痛与肠道功能变化的各项指标比较均有显著性差异($P<0.05$). C-IBS: 便秘型肠易激综合征.

表 2　两组患者结肠形态结构的比较 *n*(%)

部位	横结肠			降结肠	乙状结肠形态	Bristol分级			腹痛腹胀
	γ	ω	m	и	冗长、迂曲	1级	2级	3级	
C-IBS组	31(18.79)	42(25.45)	59(35.79)	61(36.97)	84(50.91)	42(25.45)	55(33.33)	68(41.21)	165(100.00)
FC组	15(18.75)	20(25.00)	25(31.25)	30(37.50)	56(70.00)	21(26.25)	26(32.50)	33(41.25)	
χ^2值	0.000	0.006	0.486	0.006	8.018	_	_	_	
*Z*值	_	_	_	_	_	-0.060	_	_	
*P*值	0.994	0.939	0.486	0.939	0.005	0.953			

C-IBS各Bristol分级均有腹痛腹胀; FC各段结肠形态与C-IBS比较除乙状结肠外均无统计学差异($P>0.05$); 两组患者Bristol分级比较无统计学差异($P = 0.953$); _为无此值. C-IBS: 便秘型肠易激综合征; FC: 功能性便秘.

肠不适与结肠形态的关系 (1)腹痛、腹胀部位一般位于脐周、两下腹和上腹部, 横结肠呈现γ、ω和m型、乙状结肠冗长、迂曲等常见形态, 与FC组各段结肠形态比较, 除乙状结肠外均无统计学差异($P>0.05$, 表2); (2)两组乙状结肠呈冗长、迂曲形态比较FC比C-IBS发生率高($P = 0.005$, 表2), Bristol分级均与排便困难、排便次数减少等排便异常现象有关($P = 0.000$, 表3), 但两组分级比较无统计学差异($P = 0.953$, 表2).

2.3 C-IBS组腹痛、腹胀、排便异常与结肠形态功能变化的关系 (1)功能变化通常表现为收缩性痉挛、结肠集团蠕动加强、增快或蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等变化, 与腹痛分级有关($P<0.05$). 粪质干硬、排便不畅和次数减少与腹痛程度的发生无统计学意义(表1, 2). 肠壁花瓣消失反映了结肠蠕动迟缓、僵直、柔韧度下降、肠腔扩张等情况, 粪便的结肠传输时间(gastrointestinal transit time, GITT)也因此相应延长(表1).

3 讨论

结肠形态结构异常和动态功能变化用结肠镜检查难于发现, X线钡剂造影检查对此有特殊

名词解释
结肠结构形态异常: 包括横结肠的γ、ω、m型态和乙状结肠冗长、迂曲等变化, 可以反映出排便困难和异常的情况; 结肠运动功能障碍: 表现有收缩性痉挛、肠道集团蠕动加强、增快或蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等变化.

表 3 排便障碍与Bristol分级比较

Bristol分级	1级	2级	3级	Z值	P值
排便不畅	27(42.86)	32(39.51)	19(18.81)	-3.803	0
排便次数减少	44(69.84)	51(62.96)	28(27.72)	-6.132	0

排便障碍情况与Bristol分级比较有明显统计学差异(P = 0.000).

意义. X线摄片对结直肠的形态改变、运动障碍表现分辨率高, 对以排便次数减少、粪便干硬为主要表现的C-IBS患者, 更有助于发现结肠冗长、扭转、狭窄和扩张变化, 对病变部位、长度、肠管直径的显示更为客观[7]. C-IBS胃肠道动力异常主要表现在结肠, 包括蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等. 结肠动力障碍以腹胀和便秘为特征, 其病理生理特点为结肠张力和收缩力降低, 蠕动减慢, 排空延迟[8], 患者有脐周隐痛不适、腹胀、餐后加重、粪便干硬、排便困难或不畅等症状, 严重便秘的患者1次/wk排便, 进食减少. 在乙状结肠钡剂显影下, 左半结肠出口通路可有张力低下、冗长迂曲等表现, 对临床判断排便困难的形态学变化较为直观易读, 造影检查时进行加气、压腹等动静态操作还可观察到左半结肠一系列形态学上的改变. 虽然排粪造影是出口梗阻型便秘的常用检查方法[9], 但我们从乙状结肠钡剂显影中仍可发现结直肠冗长、扭曲和造影剂排空延迟、储留等现象. GITT和结肠压力测定针对慢传输型便秘和结肠无力的功能障碍有重要价值, 但C-IBS多属于正常传输型便秘, 发病与精神心理异常等有关[10], 且GITT检测条件要求高, 不适合于C-IBS的常规检查.

IBS患者多有焦虑、抑郁、躯体化、强迫等精神心理特异质性, 合并存在精神心理问题[11], 由于对便秘症状的感受更重, 接受内镜、造影X线检查依从性较强, 甚至胆囊和子宫切除等手术的比例明显高于非IBS患者[12,13]. 有资料报道IBS占我国三级甲等医院接受结肠镜检查患者的31.8%[14], 我们的资料统计因便秘就诊患者接受钡剂造影检查的比例为42.67%(245/574), 其中符合C-IBS诊断条件的占67.35%(165/245). 虽然结构形态的阳性检出率与FC相比除乙状结肠外基本相同, 但FC反映功能变化的影像学表现缺乏典型的肠道激惹征像. 因此, 我们认为对符合C-IBS诊断条件的患者要注意询问症状与排便的关系, 应尽早安排钡灌造影检查, 在排除器质性疾病的基础上, 做出C-IBS诊断, 避免不必要的其他检查和手术.

国内专家共识表明C-IBS和FC有雷同之处, 同属功能性肠病, 均可表现为便秘, 前者以腹痛、腹部不适为主要表现, 腹部症状与排便和便秘相关[3]. 还有文献报道89.5%的C-IBS患者同时符合FC的诊断, 而其中符合C-IBS诊断的又占43.8%[15], 因此两者的关系既密切相关而又有所区别. 从病理生理机制方面看, C-IBS患者常有结肠动力紊乱和排便障碍相伴相随, 病因上功能异常和形态结构的改变常也合并存在, 且互为影响, 难辨因果; 而FC仅单有引起慢传输的结肠结构改变. 我们的研究从便秘患者中甄选出了伴有腹痛、腹胀、肛门直肠不适等情况而符合IBS-C的病例, 这样便于鉴别器质性病变, 但在C-IBS和FC的患者中, 各有1/3在1年后其诊断发生转换[16]. 尽管如此, 对FC患者仍需仔细鉴别, 因为两者的区别对治疗具有一定的指导意义[17].

不同IBS亚型肠道动力改变有所不同, C-IBS患者结肠钡剂灌肠造影有形态学上的γ、ω、m型和乙状结肠冗长、迂曲等常见模式, 功能性变化有蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等表现, 从而奠定了其诊断价值. 由于C-IBS患者粪便的性状与GITT相关[18], 传输时间延长使粪便在结肠充盈, 可抑制胃容受功能和延缓胃排空, 导致上腹胀和早饱等功能性消化不良症状, 除结肠外, 患者的食管和胃、小肠、肛门和直肠, 甚至胆囊等部位动力学也会一定程度影响[19,20]. 因此, 从结肠造影的形态和功能学的变化上我们也可以推测到胃肠道、甚至是胆囊的动力功能异常情况.

总之, X线钡剂造影检查对判断结肠形态结构变化和功能紊乱的实用性强, 操作简单、患者接受程度高, 对C-IBS-患者来说是值得推荐的一种检查方法.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海). 中华消化杂志 2016; 36: 299-312

2 Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010]

3 Zhao YF, Ma XQ, Wang R, Yan XY, Li ZS, Zou DW, He J. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1020-1029 [PMID: 21848795 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04809.x]

4 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 33: 291-297

5 Sheth AA. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2007; 130: 1377-1390

6 Harding JP, Hamm LR, Ehsanullah RS, Heath AT, Sorrells SC, Haw J, Dukes GE, Wolfe SG, Mangel AW, Northcutt AR. Use of a novel electronic data collection system in multicenter studies of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1073-1076 [PMID: 9663832 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00256.x]

7 方秀才. 难治性便秘的处理. 中华消化杂志 2016; 36: 291-294

8 Xie DP, Li S, Li L, Chang XW, Xi TF, Yang X, Jin Z, Zeng Y. Beta-arrestin2 is involved in the increase of distal colonic contraction in diabetic rats. *Regul Pept* 2013; 185: 29-33 [PMID: 23816471 DOI: 10.1016/j.regpep.2013.06.006]

9 Harvey CJ, Halligan S, Bartram CI, Hollings N, Sahdev A, Kingston K. Evacuation proctography: a prospective study of diagnostic and therapeutic effects. *Radiology* 1999; 211: 223-227 [PMID: 10189475 DOI: 10.1148/radiology.211.1.r99mr16223]

10 许琳, 宋志强, 王智凤, 柯美云. 难治性便秘综合治疗及影响因素的评价. 基础医学与临床 2008; 28: 397-390

11 Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Lee OY, Fock KM, Chua AS, Lu CL, Goh KL, Kositchaiwat C, Makharia G, Park HJ, Chang FY, Fukudo S, Choi MG, Bhatia S, Ke M, Hou X, Hongo M; Asian Neurogastroenterology and Motility Association. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1189-1205 [PMID: 20594245 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06353.x]

12 Lu CL, Chen CY, Lang HC, Luo JC, Wang SS, Chang FY, Lee SD. Current patterns of irritable bowel syndrome in Taiwan: the Rome II questionnaire on a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1159-1169 [PMID: 14653836 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01711.x]

13 Ghoshal UC, Gwee KA, Chen M, Gong XR, Pratap N, Hou X, Syam AF, Abdullah M, Bak YT, Choi MG, Gonlachanvit S, Chua AS, Chong KM, Siah KT, Lu CL, Xiong L, Whitehead WE. Development, Translation and Validation of Enhanced Asian Rome III Questionnaires for Diagnosis of Functional Bowel Diseases in Major Asian Languages: A Rome Foundation-Asian Neurogastroenterology and Motility Association Working Team Report. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 83-92 [PMID: 25537673 DOI: 10.5056/jnm14045]

14 Bharucha AE, Locke GR, Zinsmeister AR, Seide BM, McKeon K, Schleck CD, Melton LJ. Differences between painless and painful constipation among community women. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 604-612 [PMID: 16464225 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00435.x]

15 Wong RK, Palsson OS, Turner MJ, Levy RL, Feld AD, von Korff M, Whitehead WE. Inability of the Rome III criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2228-2234 [PMID: 20502449 DOI: 10.1038/ajg.2010.200]

16 辛海威. 功能性便秘和便秘型肠易激综合征 - 我们能鉴别吗? 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 158-162

17 Chiba T, Kudara N, Sato M, Chishima R, Abiko Y, Inomata M, Orii S, Suzuki K. Colonic transit, bowel movements, stool form, and abdominal pain in irritable bowel syndrome by treatments with calcium polycarbophil. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1416-1420 [PMID: 16201086]

18 DuPont AW, Jiang ZD, Harold SA, Snyder N, Galler GW, Garcia-Torres F, DuPont HL. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion* 2014; 89: 119-123 [PMID: 24503633 DOI: 10.1159/000356314]

19 王深皓, 董蕾, 罗金燕, 李路, 朱有玲, 王学勤, 邹百仓, 龚均. 肠易激综合征患者小肠移行性复合运动的研究. 中华内科杂志 2009; 48: 106-110

20 Park JH, Baek YH, Park DI, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Rhee PL. Analysis of rectal dynamic and static compliances in patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 659-664 [PMID: 18357460 DOI: 10.1007/s00384-008-0469-1]

同行评价

本文的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 940-945

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.940

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

CKD4期患者营养状态与肠道黏膜免疫屏障的关系及中药结肠透析干预的疗效

郝 娜, 杨洪涛

背景资料

我国1.2亿慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者中, 尿毒症患者的数量已经超过200万例. 为社会、家庭带来沉重负担. 近年来, 中药结肠透析以其经济、安全的特点, 受到越来越多的关注, 大量研究表明, 中药结肠透析疗法可有效降低患者血清尿毒素水平, 改善CKD患者的临床症状, 延缓CKD进展.

郝娜, 杨洪涛, 天津中医药大学第一附属医院肾病科 天津市 300382

郝娜, 主治医师, 主要从事中医药防治原发及继发慢性肾脏病的研究, 以及中西医结合治疗腹膜透析并发症及提高生存质量的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81673909.

作者贡献分布: 本文主要由郝娜与杨洪涛完成; 研究过程由郝娜与杨洪涛完成; 试剂提供与数据分析由郝娜与杨洪涛完成; 本论文写作由郝娜完成.

通讯作者: 杨洪涛, 教授, 主任医师, 博士生导师, 300382, 天津市西青区昌凌路88号, 天津中医药大学第一附属医院肾病科.
2313421858@qq.com
电话: 022-27987000

收稿日期: 2017-02-04
修回日期: 2017-02-27
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-08

Relationship between nutritional status and intestinal mucosal immune barrier in patients with stage Ⅳ chronic kidney disease: Curative effect of Chinese herbal colon dialysis

Na Hao, Hong-Tao Yang

Na Hao, Hong-Tao Yang, Department of Nephropathy, the First Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300382, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81673909.

Correspondence to: Hong-Tao Yang, Professor, Chief Physician, Department of Nephropathy, the First Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 88 Changling Road, Xiqing District, Tianjin 300382, China. 2313421858@qq.com

Received: 2017-02-04
Revised: 2017-02-27
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To investigate the relationship between chronic kidney disease (CKD) related malnutrition and intestinal mucosal immune barrier function.

METHODS

The MQSGA scale was used to assess the nutritional status of patients, and sIgA content in feces was determined to assess the intestinal mucosal barrier function. The correlation between the nutritional status and intestinal mucosal barrier function was then analyzed. Two hundred and eighty-four patients with stage Ⅳ CKD (CKD4) were divided into a study group [oral traditional Chinese medicine (TCM) decoction + Chinese herbal colon dialysis] and a control group (oral TCM decoction alone). TCM symptoms and clinical laboratory tests were compared between the two groups.

RESULTS

Patients with CKD4 had intestinal mucosal immune barrier dysfunction. There was a negative correlation between intestinal mucosal barrier function and the nutritional status of patients (r = -0.533, P < 0.05). With the decrease

同行评议者

李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院; 肖卫东, 副教授, 副主任医师, 第三军医大学附属新桥医院普通外科

in the levels of albumin and hemoglobin, sIgA content in feces increased. sIgA content in feces had a positive correlation with serum creatinine and urea nitrogen levels (r = 0.486, P < 0.05). sIgA content in feces decreased with the decrease in TCM syndrome score (r = 0.419, P < 0.05). In patients with a high TCM syndrome score, there was a linear correlation between sIgA content and nutritional status (r = -0.823, P < 0.05).

CONCLUSION

The intestinal mucosal immune barrier function can be assessed by determining the level of sIgA in the gut. Chinese herbal colon dialysis can improve the intestinal mucosal immune barrier function and the nutritional status in patients with CKD4, thus delaying the progression of CKD and improving the prognosis and quality of life of patients.

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

Key Words: Malnutrition; Intestinal mucosal immune barrier; Chinese herbal colon dialysis

Hao N, Yang HT. Relationship between nutritional status and intestinal mucosal immune barrier in patients with stage Ⅳ chronic kidney disease: Curative effect of Chinese herbal colon dialysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 940-945 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/940.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.940

摘要

目的

探讨慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)相关营养不良与肠黏膜免疫屏障功能的相关性, 观察中药结肠透析的治疗效果.

方法

本研究通过MQSGA量表评价患者营养状态, 通过检测CKD患者粪便sIgA含量来研究其的肠黏膜免疫屏障功能, 评价其相关性; 将284例CKD4期患者分为治疗组(口服中药汤剂+自愿接受中药结肠透析治疗)和对照组(仅口服辨证中药汤剂组), 观察治疗前后中医症状积分及临床化验指标, 初步分析天津中医药大学第一附属医院中药结肠透析应用成效.

结果

研究显示CKD4期患者存在肠道黏膜免疫屏障功能障碍, 肠道sIgA水平作为黏膜免疫屏障功能的评价指标与患者营养状态评分呈负向相关的关系, 随白蛋白、血红蛋白水平降低而升高, 相关系数r = -0.533(P<0.05), 与血肌酐、尿素氮水平呈正相关, 相关系数r = 0.486(P<0.05), 随中医证候积分减低而降低, 相关系数r = 0.419(P<0.05). 中医证候积分较高(即症状明显)患者, 其营养状态评分与sIgA表达量呈线性相关, 相关系数r = -0.823(P<0.05), 提示营养状态与肠道黏膜免疫屏障功能明显相关, 且随肾脏病进展相关性逐步增加.

结论

本研究证实可以通过研究肠道内sIgA水平来评估肠黏膜免疫屏障功能. 中药结肠透析可通过改善CKD4期患者肠黏膜免疫屏障功能, 改善患者的营养状况, 从而改善预后, 提高患者生存质量, 延缓CKD进展.

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

关键词: 营养不良; 肠道黏膜免疫屏障; 中药结肠透析

核心提要: 本文探究慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)相关营养不良与肠黏膜免疫屏障功能的相关性, 并对中药结肠透析的疗效进行跟踪调查, 证实中药结肠透析可通过改善CKD4期患者肠黏膜免疫屏障功能, 改善患者的营养状况.

郝娜, 杨洪涛. CKD4期患者营养状态与肠道黏膜免疫屏障的关系及中药结肠透析干预的疗效. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 940-945 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/940.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.940

0 引言

我国1.2亿慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者中, 尿毒症患者的数量已经超过200万例. CKD/ESRD人口基数庞大并快速增长, 是社会、家庭的沉重负担. 2008年国际肾脏营养和代谢协会已将肾性营养不良命名为蛋白-能量消耗(protein-energy wasting, PEW), PEW是CKD营养代谢的特征, 与CKD预后不良显著相关. 近年来, 中药结肠透析以其经济、安全的特点[1], 受到越来越多的关注, 大量研究[2-7]

研发前沿

肾性营养不良命名为蛋白-能量消耗(protein-energy wasting, PEW), PEW是CKD营养代谢的特征, 与CKD预后不良显著相关: 持续性蛋白降解并以肌肉组织分解为实质, 以进行性骨骼肌萎缩为主要的临床表现形式, 且单纯补充营养素无效, 肌肉蛋白丢失30%以上, 将提高感染及死亡的风险3-5倍. 近年来, 相关研究层出不穷, 而就两者关系进行观察分析确较为少见.

相关报道

已有报道认为结肠透析可以首先彻底清洗结肠内的粪便、排泄物及体内毒素, 减少结肠黏膜对肠内有毒物质的重吸收. 其次利用结肠黏膜面积大且血流丰富的原理, 可以通过弥散和渗透原理清除体内储留及代谢产物, 并将这些物质随透析液排出体外. 胃肠道是排除体内废物和毒物的主要途径, 也是肾外清除毒性物质的重要途径.

创新盘点
本研究以天津中医药大学第一附属医院肾病科处于CKD4期, 自愿接受中药结肠透析治疗的患者为观察对象, 探究其对CKD相关营养不良的治疗效果, 并结合病例分析, 探讨其营养状态与肠道黏膜免疫屏障的相关性.

表明, 中药结肠透析疗法可有效降低患者血清尿毒素水平, 改善CKD患者的临床症状, 延缓CKD进展. 本研究以天津中医药大学第一附属医院肾病科处于CKD4期, 自愿接受中药结肠透析治疗患者为观察对象, 探究其对CKD相关营养不良的治疗效果及与肠道黏膜免疫屏障的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-03/2016-03天津中医药大学第一附属医院肾病科处于CKD4期, 感染、重度心功能不全、高血压、电解质紊乱、酸碱平衡紊乱等加重因素得到有效控制的非透析患者284例. 排除标准: 合并重度感染性疾病; 合并消化系统疾病、肿瘤等消耗性疾病; 正在使用激素及免疫抑制剂治疗及刚刚停止治疗6 mo之内的患者. 治疗组为口服辨证中药汤剂, 自愿接受中药结肠透析治疗2 wk患者161例, 其中男性87例, 女性74例, 年龄33-69岁, 平均年龄51.23岁±9.70岁. 对照组为仅接受中药汤剂口服治疗患者123例, 其中男性61例, 女性62例, 年龄33-69岁, 平均年龄59.88岁±11.70岁. 两组在性别、年龄方面均无统计学差异(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 营养状态评估: 本研究通过MQSGA量表评价患者营养状态. 引起营养不良的原因很多, 如能量和蛋白质代谢障碍; 毒素水平高, 抑制食欲, 出现恶心、呕吐导致摄入不足[8]; 甲状旁腺激素分泌增加造成内分泌紊乱; CKD患者代谢性酸中毒则降低肌肉蛋白水解酶基因的转录, 使支链氨基酸分解增加、水平下降[9]等. 本研究以MQSGA量表[10]评价患者营养状态, 对营养不良的体征采用定量计分法, 使之较SGA更精确客观.

1.2.2 肠黏膜免疫屏障功能评估: 本研究通过检测CKD患者粪便sIgA含量来研究其肠黏膜免疫屏障功能. 肠黏膜免疫屏障功能是肠黏膜屏障的重要组成部分, 主要由肠黏膜浆细胞分泌的sIgA和上皮淋巴细胞的细胞毒样功能组成[11]. 人体胃肠道的免疫屏障, 主要由肠上皮IEL、LPL、Pp等肠相关性淋巴组织组成, 他们形成一个共同黏膜免疫系统, 其中LPL和IgA与分泌片段结合后形成的sIgA是黏膜免疫的核心[12].

1.2.3 治疗: 对照组予中药汤剂辨证口服, 合并基础降压、纠酸、纠正电解质紊乱等对症治疗. 治疗组除予上述治疗外, 加用中药结肠透析治疗: 清洁肠道后, 给予天津中医药大学第一附属医院自拟结透方(生大黄30 g, 生牡蛎30 g, 蒲公英30 g)水煎300 mL, 灌肠并保留, 1次/d, 疗程为2 wk.

1.2.4 观察指标: 观察营养状态评分、肠道sIgA水平, 患者血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)等临床化验指标及中医证候积分.

1.2.5 中医证候积分及疗效评价: 参照《中药新药临床研究指导原则》(国家药品监督管理局, 2002年)拟定. 中医证候疗效判定分为: 临床缓解、显效、有效和无效.

1.2.6 统计学方法: 粪便中sIgA表达量与肠道菌群的关系计算方法: 以患者粪便中sIgA水平为因变量Y, 检测的4种肠道菌群为因变量X, 做逐步回归分析, 选入方程的有长双歧杆菌和大肠杆菌相关(P<0.05), 回归方程为: Y_{sIgA} = 11.271+0.392$X_{长双歧杆菌}$-0.371$X_{大肠杆菌}$.

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 计数资料以构成比和率表示. 计量资料比较时, 若符合正态分布及方差齐, 比较采用配对t检验, 组间比较采用两独立样本t检验, 若呈偏态分布或方差不齐, 采用秩和检验; 计数资料组间比较采用χ^2检验. 显著性检验采用单因素方差分析, 组间差异用LSD法, 用PearSon相关分析判断各变量间相关性. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

本研究共入组患者284例, 其中营养不良患者152例, 发生率53.5%; 肠道黏膜免疫屏障障碍患者178例, 发生率62.7%.

2.1 肠道sIgA水平 治疗前两组sIgA表达量无统计学差异(均P>0.05), 具有可比性. 治疗后治疗组患者sIgA表达量比治疗前明显升高(P<0.01), 对照组较治疗前无明显变化(P>0.05, 表1).

2.2 营养状态评分比较 治疗前治疗组与对照组MQSGA评分比较(26.59±3.29 *vs* 26.61±

表 1 两组患者治疗前后肠道sIgA表达量比较 (mean±SD)

分组	n	治疗前积分	治疗后积分	P值
治疗组	161	2.410±0.79	3.25±0.53[b]	<0.01
对照组	123	2.407±0.83	2.59±0.78	>0.05

[b]*P*<0.01 *vs* 治疗组.

表 2 患者治疗前后中医证候积分比较 (mean±SD)

分组	n	治疗前积分	治疗后积分	P值
治疗组	161	88.62±211.45	68.07±13.63	<0.01
对照组	123	87.97±10.90	74.56±10.68	<0.01

应用要点
中药结肠透析操作简单, 价格便宜, 不良反应小, 作为肾脏替代疗法的一种补充, 在慢性肾衰竭, 特别是CKD合并营养不良及肠黏膜功能障碍的治疗中有着广阔的应用前景, 明显减轻CKD带来的沉重经济负担.

3.08), 差异无统计学意义(*P*>0.05), 具有可比性. 治疗后治疗组与对照组患者MQSGA评分均比治疗前降低(18.13±3.68 *vs* 26.59±3.29、22.45±4.28 *vs* 26.61±3.08), 但治疗组评分减低更为显著(*P*<0.01).

2.3 营养状态与肠道黏膜免疫屏障相关性分析 CKD4期患者存在肠道黏膜免疫屏障功能障碍, 肠道sIgA水平作为黏膜免疫屏障功能的评价指标与患者营养状态评分呈负向相关的关系, 相关系数*r* = -0.621(*P*<0.05), 随ALB、Hb水平降低而升高, 相关系数*r* = -0.533(*P*<0.05), 与SCr、BUN水平呈正相关, 相关系数*r* = 0.486(*P*<0.05), 随中医证候积分减低而降低, 相关系数*r* = 0.419(*P*<0.05). 中医证候积分较高(即症状明显)患者, 其营养状态评分与sIgA表达量呈线性相关, 相关系数*r* = -0.823(*P*<0.05), 提示营养状态与肠道黏膜免疫屏障功能明显相关, 且随肾脏病进展相关性逐步增加.

2.4 中医证候积分比较 治疗前及治疗后分别对患者进常见症状包括进行评分, 其结果经数据筛选后纳入统计. 治疗前两组中医证候积分比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05), 具有可比性. 经治疗2 wk后随访发现, 两组治疗后证候积分均降低(*P*<0.01), 治疗后治疗组证候积分低于对照组, 差异不明显(*P*>0.05, 表2).

2.5 临床疗效比较 经比较, 治疗组有效率为47.82%, 对照组有效率40.65%, 治疗组优于对照组(*P*<0.05, 表3).

2.6 实验室检查比较 两组治疗前各项检查结果比较, 均无统计学差异(*P*>0.05), 具有可比性. 对照组治疗后血浆ALB较治疗前明显减低(*P*<0.05), 而治疗组无明显变化(*P*>0.05), 两组比较, 治疗组显著高于对照组(*P*<0.01). 治疗前后两组患者SCr、BUN、Hb及血K情况均未发现统计学差异(*P*>0.05, 表4).

3 讨论

sIgA能阻止细菌及病毒黏附于肠黏膜表面, 并可以清除已穿透上皮细胞层的病原体, 研究显示肠道内sIgA含量与细菌移位、细菌过度生长以及肠道通透性呈负相关关系[13]. 因此, 可以通过研究肠道内sIgA含量表达来评估肠黏膜免疫屏障功能.

CKD患者的粪便sIgA含量下降受多种因素影响, sIgA的合成与分泌与肠道菌群紊乱有关, 紊乱的肠道菌群直接影响sIgA的合成. 另外, 尿毒症微炎症状态也是影响sIgA合成的重要因素. 肠道sIgA水平的下降与增强的炎症反应有关. CKD4期患者营养不良发生率居高不下[14], 其营养状态与肠道黏膜免疫屏障功能密切相关, 其原因可能为: 随着sIgA表达量的降低, 肠黏膜屏障功能受损, 肠道菌群移位, 患者可能出现肠源性感染, 继而出现全身炎症状态, 导致营养不良; 营养不良又会影响肠道黏膜的免疫功能, 加重sIgA合成减少[15].

中药结肠透析是在结肠透析基础上配合中药汤剂高位保留灌肠, 本研究结果显示, 中药结肠透析可以显著提高sIgA表达量, 对于改善肠道黏膜免疫屏障功能有治疗意义. 天津中

名词解释

慢性肾脏病(CKD): 肾损害(病理, 血, 尿, 影像学异常)≥3 mo者可诊断为CKD; 结肠透析技术: 利用结肠具有半透膜的特性, 在肠腔内建立有效的治疗系统, 将透析液与结肠黏膜充分接触, 通过弥散和渗透作用达到排除体内蓄积的代谢废物, 纠正电解质平衡紊乱, 排除体内过剩的水分, 改善患者的内环境紊乱, 来达到治疗.

表 3 两组患者临床疗效比较

分组	*n*	临床*n*(%)				总有效率(%)
		缓解	显效	有效	无效	
治疗组	161	1(0.62)	4(2.48)	72(44.72)	12(52.17)	47.82[a]
对照组	123	1(0.81)	2(1.63)	47(38.21)	73(59.35)	40.65

[a]*P*<0.01 *vs* 对照组.

表 4 两组患者实验室指标比较 (mean±SD)

分组	*n*	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	K(mmol/L)	Hb(g/L)	ALB(g/L)
治疗组						
治疗前	161	386.85±263.90	19.86±4.91	4.28±0.67	104.14±13.36	34.58±5.39
治疗后	161	320.33±253.42	16.40±5.02	4.18±0.61	104.78±15.23	34.51±5.64[d]
对照组						
治疗前	123	346.51±223.76	19.96±4.03	4.20±0.64	104.82±16.18	33.23±5.45
治疗后	123	339.42±240.53	18.52±4.35	3.82±0.77	103.89±15.78	30.41±5.03[a]

[a]*P*<0.01 *vs* 本组治疗前; [d]*P*<0.01 *vs* 对照组治疗后. SCr: 血清肌酐; BUN: 尿素氮; Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白.

医药大学第一附属医院自制结透方(生大黄30 g, 生牡蛎30 g, 蒲公英30 g)中, 大黄通腹泻浊, 活血解毒, 大黄煎液具有抑制细菌和内毒素移位, 促进肠蠕动, 保护肠道黏膜屏障的作用, 生牡蛎平肝潜阳, 蒲公英清热解毒利尿, 诸药合用, 共奏泄浊解毒, 活血祛瘀之功效. 此外天津中医药大学第一附属医院中药结肠透析配合口服中药汤剂对于改善临床症状, 提高患者蛋白营养状态有很好疗效, 提示通过改善CKD4期患者肠黏膜免疫屏障功能, 可能改善患者的营养状况, 从而改善预后, 提高患者生存质量, 延缓CKD进展.

4 参考文献

1 熊飞, 张燕敏, 陈伟栋, 王增四, 陈丹. 结肠透析治疗慢性肾衰竭的有效性和安全性. 中国中西医结合肾病杂志 2013; 14: 1108-1110
2 Ali MH, Schlidt SA, Chandel NS, Hynes KL, Schumacker PT, Gewertz BL. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. *Am J Physiol* 1999; 277: L1057-L1065 [PMID: 10564193]
3 王红爱. 结肠透析联合中药灌肠治疗慢性肾衰竭合并高尿酸血症患者效果观察. 护理研究 2012; 26: 547-548
4 吴晋艳. 不同体位对老年慢性肾功能衰竭患者结肠透析效果的影响. 中国医药导报 2012; 9: 38-40
5 刘家生. 中药结肠透析对非透析慢性肾衰竭患者微炎症-营养状态的影响. 中医药临床杂志 2012; 24: 864-867
6 王菲, 曹式丽. 中药结肠透析治疗慢性肾脏病4期临床观察. 辽宁中医杂志 2012; 39: 1533-1534
7 赵翠, 丁芳, 林海英. 结肠透析联合保留灌肠治疗慢性肾衰竭的疗效观察. 临床荟萃 2011; 26: 1310-1313
8 Yamout H, Lazich I, Bakris GL. Blood pressure, hypertension, and drug therapy in diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21: 281-286 [PMID: 24780456 DOI: 10.1053/j.ackd.2014.03.005]
9 Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1163-1177 [PMID: 23636234 DOI: 10.3945/ajcn.112.036418]
10 Momeni A, Rouhi H, Kiani G, Amiri M. Effects of High-Flux versus Low-Flux Membranes on Pulmonary Function Tests in Hemodialysis Patients. *Tanaffos* 2013; 12: 31-35 [PMID: 25191447]
11 蒋红利, 魏萌, 刘华, 王志刚, 史珂慧, 王萌, 薛瑾虹, 何荃, 梁珊珊. 益生菌对尿毒症大鼠肠道紧密连接和免疫功能调控的影响. 临床医学研究与实践 2016; 1: 1-4, 8
12 Mennini FS, Russo S, Marcellusi A, Quintaliani G, Fouque D. Economic effects of treatment of chronic kidney disease with low-protein diet. *J Ren Nutr* 2014; 24: 313-321 [PMID: 25167997 DOI: 10.1053/j.jrn.2014.05.003]
13 Kim WS, Lee DH, Youn HJ. Calcium-phosphorus product concentration is a risk factor of coronary artery disease in metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2013; 229: 253-257 [PMID: 23706945 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.028]
14 郝娜, 林燕, 杨洪涛. 从治未病谈腹膜透析相关营养不良的防治. 中国中西医结合肾病杂志 2016; 17: 69-70
15 Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, Cederholm T, Cruz-Jentoft

A, Krznariç Z, Nair KS, Singer P, Teta D, Tipton K, Calder PC. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2014; 33: 929-936 [PMID: 24814383 DOI: 10.1016/j.clnu.2014.04.007]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

同行评价
本文对CKD4期患者营养状态与肠道黏膜免疫屏障的关系进行了分析, 并对中药结肠透析的疗效进行了跟踪调查, 选题新颖, 具有科学性, 并且有较高的实用价值, 应用于临床有利于做出创造性成果.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): 946-950

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i10.946

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

腹部大手术患者术中发生低体温的危险因素

陈 璋, 郑晋伟, 祁 伟, 陈骏萍

背景资料

低体温是外科麻醉手术过程中的常见问题, 其发生率为4%-72%, 而有些研究报道则高达90%以上. 长时间的低体温会导致一系列的并发症发生, 进而影响手术患者的预后.

陈璋, 宁波大学医学院附属第二医院 浙江省宁波市 315010

郑晋伟, 祁伟, 陈骏萍, 宁波市第二医院麻醉科 浙江省宁波市 315010

陈璋, 住院医师, 主要从事临床麻醉的研究.

基金项目: 宁波市第二医院华美研究基金资助项目, No. 2016HMKY20.

作者贡献分布: 此课题由陈骏萍设计; 研究过程由陈璋与祁伟完成; 数据分析由郑晋伟完成; 写作由陈璋与郑晋伟共同完成.

通讯作者: 陈骏萍, 主任医师, 315010, 浙江省宁波市西北街41号, 宁波市第二医院麻醉科. 75041051@qq.com
电话: 0574-83870928

收稿日期: 2017-01-25
修回日期: 2017-02-23
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-08

Risk factors for hypothermia during major abdominal surgery

Zhang Chen, Jin-Wei Zheng, Wei Qi, Jun-Ping Chen

Zhang Chen, the Second Affiliated Hospital of Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Jin-Wei Zheng, Wei Qi, Jun-Ping Chen, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Supported by: Hua Mei Research Fund of Ningbo Second Hospital, No. 2016HMKY20.

Correspondence to: Jun-Ping Chen, Chief Physician, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, 41 Northwest Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 75041051@qq.com

Received: 2017-01-25
Revised: 2017-02-23
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To identify the risk factors for hypothermia during major abdominal surgery.

METHODS

Sixty patients aged between 33 and 82 years who underwent elective major abdominal surgeries were selected and divided into either a hypothermia or a non-hypothermia group according to occurrence of hypothermia or not. Data recorded and compared between the two groups included general clinical information, anesthesia method and time taken, total fluid infusion, blood transfusion, blood loss and intraoperative warming strategy. Logistic regression analysis was used to analyze the factors that were found to have a statistic difference between the two groups, in order to identify the risk factors affecting the occurrence of intraoperative hypothermia.

RESULTS

Thirty-seven (61.7%) patients were found to have hypothermia during surgeries. Age, body mass index (BMI), anesthesia time taken, and total fluid infusion were found to have statistic differences between the two groups ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that BMI < 24 kg/m^2 (OR = 0.103, $P < 0.05$) and anesthesia time taken (OR = 1.645, $P < 0.05$) were independent risk factors for intraoperative hypothermia in patients undergoing major abdominal surgeries.

同行评议者

孙象军, 副主任医师, 临沂市人民医院; 尉继伟, 教授, 主任医师, 大同大学附属医院胸外科

CONCLUSION

BMI < 24 kg/m^2 and anesthesia time taken ≥ 3 h are independent risk factors for intraoperative hypothermia in patients undergoing major abdominal surgeries.

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

Key Words: Hypothermia; Risk factor; Surgery; Intraoperative complication

Chen Z, Zheng JW, Qi W, Chen JP. Risk factors for hypothermia during major abdominal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 946-950 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/946.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.946

摘要

目的

筛选腹部大手术患者术中发生低体温的危险因素.

方法

选择宁波市第二医院择期行腹部大手术患者60例, 年龄33-82岁, 根据术中是否发生低体温分为低体温组和非低体温组. 记录和比较2组患者一般临床资料、麻醉方式及时间、手术方式、术中液体总入量、输血量、术中总出量以及术中保暖措施. 将组间差异有统计学意义的因素进行Logistic回归分析, 筛选术中低体温的危险因素.

结果

37例患者术中发生低体温, 发生率为61.7%, 2组患者年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、麻醉时间和液体总入量比较差异有统计学意义(P<0.05), Logistic回归分析显示, BMI<24 kg/m^2(OR = 0.103, P<0.05)和麻醉时间≥3 h(OR = 1.645, P<0.05)是腹部大手术患者术中低体温的独立危险因素.

结论

BMI<24 kg/m^{2}和麻醉时间≥3 h是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素.

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

关键词: 低温; 危险因素; 普外科手术; 手术中并发症

核心提要: 本研究拟通过筛选普外科腹部大手术患者术中低体温的危险因素, 为制定和作出预防低体温的相应措施提供参考依据.

陈璋, 郑晋伟, 祁伟, 陈骏萍. 腹部大手术患者术中发生低体温的危险因素. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 946-950 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/946.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.946

0 引言

低体温是外科麻醉手术过程中的常见问题, 通常定义为核心温度<36 ℃, 其发生率为4%-72%, 而有些研究报道则高达90%以上[1,2]. 长时间的低体温会导致一系列的并发症发生, 进而影响手术患者的预后[3]. 腹部大手术患者常伴营养不佳, 且手术复杂、创面大、时间长等特点, 更易发生术中低体温[4]. 本研究拟筛选普外科腹部大手术患者术中低体温的危险因素, 为制定和作出相应的预防措施提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选取宁波市第二医院择期行腹部手术患者60例(胃癌根治术、胰十二指肠切除术、肝癌切除术、结肠癌根治术), 性别不限, 年龄33-82岁, 体质量44-89 kg, 美国麻醉医师协会分级为Ⅱ-Ⅲ级, 预计手术时间>2 h, 术前无感染性发热史, 未服用影响体温调节中枢的药物, 无甲减或甲亢、雷诺综合征病史, 无严重心血管疾病史的患者. 本研究已获宁波市第二医院伦理委员会批准, 并与患者或其家属签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 监测: 患者入室后常规监护血压、心电图和血氧饱和度, 并行脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)监测. 开通外周静脉通路, 输注复方林格氏液, 静脉注射咪达唑仑1-2 mg, 局麻下行桡动脉穿刺置管测压, 行右颈内静脉穿刺置管监测中心静脉压, 将体温监测探头消毒润滑后插入鼻咽部5-6 cm处, 连续监测鼻咽温度. 手术室温度22 ℃-23 ℃, 湿度40%-60%, 给予患者常规保温措施(手术单加盖棉被, 消毒清洁后铺无菌单, 输入静脉液为室温放置>3 h, 冲洗液加温37 ℃-40 ℃). 鼻咽温度低于36 ℃定义为低体温. 根据术中是否发生低体温将患者分为低体温组和非低体温组.

1.2.2 麻醉: 行慢诱导气管插管静吸复合全身麻

研发前沿

目前国内普遍对体温监测的重视程度还比较低, 术中发生的低体温很少被观察到, 虽已有体温保护的个案报道, 但系统性体温保护策略的相关研究较少, 亟待补充和完善有关的临床证据.

相关报道

腹部大手术患者常伴营养不佳, 且手术复杂、创面大、时间长等特点, 更易发生术中低体温, 国外有研究结果显示, 腹部手术中的低体温发生率为64.4%.

创新盘点
本研究参考相关文献将低于36 ℃作为低体温的标准, 纳入腹部大手术的患者, 且所有患者只接受常规被动保暖措施. 本研究结果显示, 腹部大手术患者术中低体温发生率为61.7%.

表 1 2组患者术中发生低体温可疑危险因素的比较

因素	低体温组(*n* = 37)	非低体温组(*n* = 23)
性别(*n*, 男/女)	21/16	14/9
年龄≥65岁(%)	62.2[a]	34.8
BMI<24 kg/m^2(%)	47.6[a]	17.4
ASA分级≥III级(%)	13.5	13.0
合并糖尿病(%)	24.3	21.7
麻醉时间≥3 h(%)	75.5[a]	30.4
麻醉方式(*n*, 全凭静脉/静吸复合)	23/14	13/10
手术方式(*n*, 开放手术/腔镜手术)	26/11	11/12
液体总入量≥2000 mL(%)	59.5[a]	30.4
术中输血量≥800 mL(%)	13.5	17.4
术中总出量≥800 mL(%)	27.0	39.1
采用输血输液加温比例	18.9	26.1

[a]*P*<0.05 *vs* 非体温组. BMI: 体质量指数; ASA: 美国麻醉医师协会.

表 2 术中低体温相关危险因素的Logistic回归分析结果

危险因素	回归系数	标准误	Wald值	*P*值	OR值	95%可信区间
年龄≥65岁	0.754	0.328	1.358	>0.05	1.008	0.238-4.123
BMI<24 kg/m^2	-2.277	0.639	5.838	<0.05	0.103	0.054-0.537
麻醉时间≥3 h	1.341	0.547	6.113	<0.05	1.645	1.024-6.421
液体总入量≥2000 mL	0.363	0.845	0.184	>0.05	1.438	0.133-3.646

BMI: 体质量指数.

醉, 麻醉诱导: 咪达唑仑0.05 mg/kg, 顺苯磺酸阿曲库铵0.15 mg/kg, 丙泊酚1-2 mg/kg, 舒芬太尼0.4-0.6 μg/kg, 气管插管成功后行机械通气, 设置潮气量8-10 mL/kg, 呼吸频率12-16次/min, 维持呼末二氧化碳分压35-45 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa); 麻醉维持: 采用全凭静脉麻醉或静吸复合麻醉, 按需追加顺苯磺酸阿曲库铵和舒芬太尼, 维持BIS值40-60; 术毕前常规接术后镇痛泵. 所有患者术后送麻醉后恢复室或重症监护病房拔管及观察治疗.

1.2.3 观察指标: 记录2组患者一般临床资料、麻醉时间、手术方式及时间、术中液体总入量(含输血量)、术中总出量以及术中保暖措施.

统计学处理 应用SPSS20.0统计学软件进行分析, 计数资料比较采用χ^2检验, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验, 将组间比较差异有统计学意义的因素进行Logistic回归分析, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 低体温的发生率及可疑危险因素的比较 37例患者术中发生低体温, 发生率为61.7%, 体温最低为34.9 ℃. 2组患者年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、麻醉时间和液体总入量比较差异有统计学意义(*P*<0.05, 表1).

2.2 低体温相关危险因素的Logistic回归分析结果 Logistic回归分析显示, BMI<24 kg/m^{2}和麻醉时间≥3 h是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素(*P*<0.05, 表2).

3 讨论

正常情况下, 人体严密的体温调节系统在核心体温高于机体体温调定点0.2 ℃时, 下丘脑体温调节中枢通过血管舒张、出汗散热降低体温; 当核心体温低于机体调定点0.2 ℃时, 体温调节中枢通过血管收缩、寒颤及非战栗性产热使机体体温上升[5]. 然而在手术麻醉状态下机体这一正常反馈可能会被抑制, 故手术麻醉过程中患者更易出现低体温. 腹部大手术时间长、手术创面大, 患者长时间暴露在层流环境中[6,7], 因此更易发生术中低体温. 本研究参考相关文献将低于36 ℃作为低体温的标准[8,9],

纳入腹部大手术的患者, 且所有患者只接受常规被动保暖措施. 本研究结果显示, 腹部大手术患者术中低体温发生率为61.7%. Jeyadoss等[7]的研究结果表明, 腹部手术中的低体温发生率为64.4%, 与本研究结果相似.

本研究结果表明, BMI<24 kg/m^{2}是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素. 已有研究[10,11]表明BMI和术中核心体温的变化密切相关. BMI较高的患者脂肪分布较多, 体表面积较小, 从而能减少皮肤散热, 为机体储存热量. 但也有研究表明, BMI并不能影响患者围术期体温. 这可能是由于各研究设定发生低体温的BMI标准和纳入人群不同所致, 欧美国家的研究多以BMI为25 kg/m^{2}作为划分标准[12], 亚洲国家多以BMI为24 kg/m^{2}作为划分界限. 本研究因纳入人群为腹部手术患者, 多存在营养状况不佳, 体质量均偏瘦, 这可能是得出本结果的原因.

本研究结果表明, 麻醉时间≥3 h是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素. 相关研究已证实, 麻醉时间越长, 患者术中低体温发生率越高[13]. 但也有研究表明, 麻醉时间和低体温发生无关[14], 这可能与给予患者适当的主动保温措施有关. 本研究发现当麻醉时间≥3 h腹部大手术患者术中低体温的发生率显著上升, 猜测可能是患者神经反射抑制随着时间延长而反射变慢所致. 本研究中体温的变化与经典的“三阶段模式”变化有一定的相似趋势[15], 随着麻醉诱导开始, 体温变化趋于下降, 直至麻醉停药关腹, 体温在出现缓慢回升趋势. 具体的机制及体温变化在不同人群的敏感性还需要进一步研究证明.

本研究结果表明, 在腹部大手术中患者年龄和术中液体总入量与低体温发生无明显关系. 张倩等[16]的研究结果与本研究类似, 但是选择纳入手术类型并不一致. 本研究结论只适用于腹部大手术且手术时间>2 h的患者术中低体温发生情况, 其他手术类型及手术时间<2 h低体温的发生还需要进一步研究, 本研究纳入的样本例数较小, 后期还需要大样本试验进行验证.

总之, BMI<24 kg/m^{2}和麻醉时间≥3 h是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素, 应该重视腹部大手术中体温的保护措施, 以减少低体温及其相关并发症的发生.

4 参考文献

1 Burns SM, Piotrowski K, Caraffa G, Wojnakowski M. Incidence of postoperative hypothermia and the relationship to clinical variables. *J Perianesth Nurs* 2010; 25: 286-289 [PMID: 20875882 DOI: 10.1016/j.jopan.2010.07.001]

2 Leijtens B, Koëter M, Kremers K, Koëter S. High incidence of postoperative hypothermia in total knee and total hip arthroplasty: a prospective observational study. *J Arthroplasty* 2013; 28: 895-898 [PMID: 23523493 DOI: 10.1016/j.arth.2012.10.006]

3 Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 645-657 [PMID: 19137808 DOI: 10.1016/j.bpa.2008.07.005]

4 Yamasaki H, Tanaka K, Funai Y, Suehiro K, Ikenaga K, Mori T, Osugi H, Nishikawa K. The impact of intraoperative hypothermia on early postoperative adverse events after radical esophagectomy for cancer: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 943-947 [PMID: 25107714 DOI: 10.1053/j.jvca.2014.02.013]

5 Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet* 2016; 387: 2655-2664 [PMID: 26775126 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00981-2]

6 Mehta OH, Barclay KL. Perioperative hypothermia in patients undergoing major colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2014; 84: 550-555 [PMID: 24004440 DOI: 10.1111/ans.12369]

7 Jeyadoss J, Thiruvenkatarajan V, Watts RW, Sullivan T, van Wijk RM. Intraoperative hypothermia is associated with an increased intensive care unit length-of-stay in patients undergoing elective open abdominal aortic aneurysm surgery: a retrospective cohort study. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41: 759-764 [PMID: 24180717]

8 Yi J, Xiang Z, Deng X, Fan T, Fu R, Geng W, Guo R, He N, Li C, Li L, Li M, Li T, Tian M, Wang G, Wang L, Wang T, Wu A, Wu D, Xue X, Xu M, Yang X, Yang Z, Yuan J, Zhao Q, Zhou G, Zuo M, Pan S, Zhan L, Yao M, Huang Y. Incidence of Inadvertent Intraoperative Hypothermia and Its Risk Factors in Patients Undergoing General Anesthesia in Beijing: A Prospective Regional Survey. *PLoS One* 2015; 10: e0136136 [PMID: 26360773 DOI: 10.1371/journal.pone.0136136]

9 Long KC, Tanner EJ, Frey M, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Chi DS. Intraoperative hypothermia during primary surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: risk factors and associations with postoperative morbidity. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 525-530 [PMID: 24016410 DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.034]

10 Burger L, Fitzpatrick J. Prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Br J Nurs* 2009; 18: 1114, 1116-1119 [PMID: 19966730 DOI: 10.12968/bjon.2009.18.18.44553]

11 Tao XY, Huang K, Yan SQ, Zuo AZ, Tao RW, Cao H, Gu CL, Tao FB. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and breast-feeding: a cohort study in China. *Public Health Nutr* 2016 Dec 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27923421 DOI: 10.1017/S1368980016003165]

12 Kim EJ, Yoon H. Preoperative factors affecting the

应用要点

体质量指数<24 kg/m^{2}和麻醉时间≥3 h是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素, 应该重视腹部大手术中体温的保护措施, 以减少低体温及其相关并发症的发生.

同行评价
本文描述、结构、思路较好, 研究结果能客观反应相关临床现象.

intraoperative core body temperature in abdominal surgery under general anesthesia: an observational cohort. *Clin Nurse Spec* 2014; 28: 268-276 [PMID: 25111406 DOI: 10.1097/NUR.0000000000000069]
13 de Brito Poveda V, Galvão CM, dos Santos CB. Factors associated to the development of hypothermia in the intraoperative period. *Rev Lat Am Enfermagem* 2009; 17: 228-233 [PMID: 19551277 DOI: 10.1590/S0104-11692009000200014]
14 Kongsayreepong S, Chaibundit C, Chadpaibool J, Komoltri C, Suraseranivongse S, Suwannanonda P, Raksamanee EO, Noocharoen P, Silapadech A, Parakkamodom S, Pum-In C, Sojeoyya L. Predictor of core hypothermia and the surgical intensive care unit. *Anesth Analg* 2003; 96: 826-833, table of contents [PMID: 12598269 DOI: 10.1213/01.ANE.0000048822.27698.28]
15 Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 2000; 92: 578-596 [PMID: 10691247 DOI: 10.1097/00000542-200002000-00042]
16 张倩, 易杰, 黄宇光. 胸科手术患者术中低体温的危险因素. 中华麻醉学杂志 2015; 35: 397-400

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): I-V

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): I

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月8日; 25(10): I-II

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

刘平 教授
上海中医药大学

王来友 副教授
广东药学院

柏愚 副教授
第二军医大学长海医院消化内科

陈思曾 教授
福建医科大学附属第一医院胃肠外科

程书权 教授
桂林医学院第三附属医院肝病科

范学工 教授
中南大学湘雅医院感染病科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

龚作炯 教授
武汉大学人民医院感染科

金山 主任医师
内蒙古医科大学附属医院普通外科

孔静 副教授
中国医科大学附属盛京医院

李卫强 副教授
宁夏医科大学

林征 教授
南京医科大学第一附属医院护理部

刘爱群 主任医师
广西医科大学附属肿瘤医院内科

马燕兰 主任护师
解放军总医院

马赟 副教授
首都医科大学

梅武轩 教授
湖北科技学院临床医学院

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

潘光栋 主任医师
柳州市人民医院肝胆外科

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

唐哲 教授
郑州大学第一附属医院普外科

汪余勤 副主任医师
上海交通大学医学院附属新华医院内科

王春荣 副主任技师
济南市疾病预防控制中心

王富春 教授
长春中医药大学

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

王学梅 教授
中国医科大学附属第一医院超声科

韦键 主管护师
北京友谊医院

吴焕淦 教授
上海市针灸经络研究所

吴灵飞 教授
汕大医学院附二院

许翠萍 主任医师
山西医科大学第一医院消化内科

志谢

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系

袁红霞 教授
天津中医药大学

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张国顺 主任医师
华北理工大学附属医院消化内科

张海蓉 教授
昆明医科大学第一附属医院消化内科

张婷 副主任医师
上海市儿童医院消化感染科

张炜 副教授
江苏大学附属医院消化科

赵春华 副主任医师
宜昌市夷陵医院感染性疾病科

郑虹 主任医师
天津市第一中心医院外科

郑建勇 副教授
第四军医大学西京消化病医院消化外科

周晓武 主任医师
解放军空军总医院

朱传武 主任医师
苏州市第五人民医院

朱小三 主治医师
厦门大学附属成功医院消化内科

朱新宇 教授
山西医科大学第一医院传染病科

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

罗和生 教授
武汉大学人民医院消化内科

张善红 副主任护师
大连医科大学附属第二医院

薛海燕 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院

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



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 4 月 18 日　第 25 卷　第 11 期　(Volume 25 Number 11)



11/2017

ISSN 1009-3079
11>
9 771009 307056

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

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一七年四月十八日　第二十五卷　第十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年4月18日 第25卷 第11期 (总第559期)

述评

951 非酒精性脂肪性肝病对全身多系统的影响

刘旭东, 吕萍, 赵壮志, 徐新杰

958 具有抗肝纤维化作用的植物药研究进展

秦冬梅, 张钰, 李莉

基础研究

966 VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡的作用

叶艳清, 张蕾, 谢军, 朱海燕, 谢云, 曾斌

974 痛泻要方对FD大鼠胃、肠Cajal间质细胞超微结构及缝隙连接蛋白Cx43表达的影响

刘琼, 贲定严, 陈威, 文维农, 陈苇, 刘霞, 常小荣, 张国山, 袁振仪

临床研究

983 长期被核苷酸类似物完全抑制e抗原阴性CHB患者加用干扰素α-2b的疗效

范彩仙, 李小芳, 詹一飞, 郑秋莹, 冯倩, 石香玉, 李云静, 谭华炳

文献综述

989 以MACC1为中心的肿瘤转移调控网络研究进展

樊建雨, 张昱, 郭强

996 四种蛋白类肿瘤标志物对结直肠癌筛查的价值

王敏, 崔博豪, 孙舒雅, 杨舒, 张雷

研究快报

1002 颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘的相关探讨

张瑞杰, 蔡奕欣, 张霓, 付圣灵, 祖育昆, 付向宁

1006 胃癌患者血清IL-4、IFN-γ、TNF-α水平与病理特征的关系

王凤梅, 李玲, 刘永琦, 伍志伟, 任春贞, 卢志伟, 苏韫, 聂蓬

1012 PCI治疗术后应用质子泵抑制剂预防消化道出血效果

黄健雄, 刘晓凯

1016 中风患者并发应激性溃疡的联合治疗探索

姚弘毅, 柳湘洁, 程凯, 刘平, 许俊萍, 江冬莲

临床经验

1021 超高龄胃癌的临床病理特征与生存状况研究

周晶晶, 蔡菊芳

1026 右美托咪啶在肝脏肿瘤射频消融手术中的临床应用

刘力, 王瑞春, 吴超双, 王伟

1031 氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效观察

卢勇, 郭敏慧, 毕铁男, 张锐利

病例报告

1037 早期胃癌EMR术后异时性远处转移1例

周萌, 魏晓艳, 李颖霞, 温洪涛

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

志　　谢　　Ⅰ－Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

973　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
995　《世界华人消化杂志》参考文献要求
1005　《世界华人消化杂志》栏目设置
1020　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1030　《世界华人消化杂志》修回稿须知
1036　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 刘旭东, 主任医师, 硕士研究生导师, 530011, 广西壮族自治区南宁市兴宁区华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科. 主要从事感染性和非感染性肝脏疾病的诊疗研究. 现任中国中西医结合学会肝病分会青年委员, 中国民族医药学会肝病分会常务理事, 广西感染病学会青年委员, 广西中西医结合学会肝病分会委员, 《世界华人消化杂志》编委, 《临床肝胆病杂志》特约审稿专家. 主持国家自然科学基金课题2项, 省部级课题4项, 厅级课题3项, 获得省部级科技奖二等奖2项, 发表论文30余篇, SCI论文6篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-04-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 11 April 18, 2017

EDITORIAL

951 Impact of nonalcoholic fatty liver disease on multiple human body systems

Liu XD, Lv P, Zhao ZZ, Xu XJ

958 Progress in research of Chinese herbal medicines with anti-hepatic fibrosis activity

Qin DM, Zhang Y, Li L

BASIC RESEARCH

966 Role of VEGF in metformin induced apoptosis of HepG2 cells

Ye YQ, Zhang L, Xie J, Zhu HY, Xie Y, Zeng B

974 Effect of Tongxie Yaofang on gastrointestinal motility, ultrastructure of interstitial cells of Cajal and connexin 43 expression in rats with functional dyspepsia

Liu Q, Bi DY, Chen W, Wen WN, Chen W, Liu X, Chang XR, Zhang GS, Yuan ZY

CLINICAL RESEARCH

983 Efficacy and safety of interferon α-2b as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients

Fan CX, Li XF, Zhan YF, Zheng QY, Feng Q, Shi XY, Li YJ, Tan HB

REVIEW

989 MACC1 regulatory network in tumor metastasis

Fan JY, Zhang Y, Guo Q

996 Value of four protein tumor markers in colorectal cancer screening

Wang M, Cui BH, Sun SY, Yang S, Zhang L

RAPID COMMUNICATION

1002 Asymptomatic anastomotic leakage after esophagectomy and gastric pull-up

Zhang RJ, Cai YX, Zhang N, Fu SL, Zu YK, Fu XN

1006 Correlation of serum levels of IL-4, IFN-γ and TNF-α with clinicopathologic features in patients with gastric cancer

Wang FM, Li L, Liu YQ, Wu ZW, Ren CZ, Lu ZW, Su Y, Nie P

1012 Proton pump inhibitor therapy for prevention of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention

Huang JX, Liu XK

1016 Early enteral nutrition combined with omeprazole for prevention of stress ulcer in patients with cerebral apoplexy

Yao HY, Liu XJ, Cheng K, Liu P, Xu JP, Jiang DL

CLINICAL PRACTICE

1021 Clinicopathological characteristics and survival of very elderly patients with gastric cancer

Zhou JJ, Cai JF

1026 Efficacy of dexmedetomidine during radiofrequency ablation of liver tumors

Liu L, Wang RC, Wu CS, Wang W

1031 Therapeutic effects of flupentixol and melitracen combined with *Saccharomyces boulardii* in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Lu Y, Guo MH, Bi TN, Zhang RL

CASE REPORT

1037 Postoperative metachronous metastasis in a patient after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer

Zhou M, Wei XY, Li YX, Wen HT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 11 April 18, 2017

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xu-Dong Liu, Chief Physician, Department of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 10 Huadong Road, Xingning District, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 18, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 951-957

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.951

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

述评 EDITORIAL

非酒精性脂肪性肝病对全身多系统的影响

刘旭东, 吕 萍, 赵壮志, 徐新杰

刘旭东, 吕萍, 赵壮志, 徐新杰, 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科 广西壮族自治区南宁市 530011

刘旭东, 主任医师, 主要从事中西医结合防治肝纤维化的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81360596; 广西自然科学基金资助项目, Nos. 2014GXNSFDA118029, 2016GXNSFAA380251; 广西八桂学者建设专项经费资助.

作者贡献分布: 本文由刘旭东设计; 资料收集与论文写作由刘旭东、吕萍、赵壮志及徐新杰完成.

通讯作者: 刘旭东, 主任医师, 530011, 广西壮族自治区南宁市兴宁区华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科. lxdlhx@163.com

收稿日期: 2017-02-13
修回日期: 2017-03-13
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-04-18

Impact of nonalcoholic fatty liver disease on multiple human body systems

Xu-Dong Liu, Ping Lv, Zhuang-Zhi Zhao, Xin-Jie Xu

Xu-Dong Liu, Ping Lv, Zhuang-Zhi Zhao, Xin-Jie Xu, Department of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360596; Guangxi Natural Science Foundation, Nos. 2014GXNSFDA118029 and 2016GXNSFAA380251; and Bagui Scholar Construction Foundation of Guangxi.

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

Received: 2017-02-13
Revised: 2017-03-13
Accepted: 2017-03-20
Published online: 2017-04-18

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinicpathologic syndrome characterized by hepatocellular steatosis and fat deposition in individuals in the absence of significant alcohol intake and other specific factors that can impair liver function. According to epidemiological investigations, NAFLD has become one of the most common liver diseases in China. More and more studies show that NAFLD can influence many human body systems. This paper reviews the possible effect of NAFLD on the cardiovascular system, digestive system, respiratory system, urinary system, metabolic system and nervous system.

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

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Clinical effect; Review

Liu XD, Lv P, Zhao ZZ, Xu XJ. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on multiple human body systems. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 951-957 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/951.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.951

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪

背景资料

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率越来越高, 其作为代谢综合征的一部分, 也属于全身性疾病的局部改变, 其是否会对全身其他系统造成影响是需要大家关注的.

同行评议者

刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所; 孙维会, 副主任医师, 青岛市城阳人民医院感染科; 展玉涛, 主任医师, 首都医科大学附属北京同仁医院消化科

研发前沿
本文虽对NAFLD在多个系统方面的影响作了述评, 但就文中涉及的研究, 如对呼吸功能、胃肠活动、肾功能以及神经系统影响方面的研究尚处于起步阶段, 仍然以观察到的现象为主, 深入的机制方面的研究有待加强.

变为主要特征的临床病理综合征, 据流行病学调查, NAFLD现已经成为我国最常见的肝病之一. 越来越多的研究显示, NAFLD对全身多个系统均有影响, 本文就NAFLD对心血管系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统、代谢系统、神经系统的相关可能的影响进行了总结评价.

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 临床影响; 述评

核心提要: 一般认为非酒精性脂肪性肝病与机体代谢状态明显有关, 而对其对全身其他系统的影响知之甚少. 本文就该病对心血管、消化、呼吸、泌尿、神经系统影响的相关研究进行了总结和述评.

刘旭东, 吕萍, 赵壮志, 徐新杰. 非酒精性脂肪性肝病对全身多系统的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 951-957
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/951.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.951

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是无过量饮酒, 但以肝脏脂质沉积为特征的的临床病理综合征, 其疾病谱包括单纯性脂肪肝, 脂肪性肝炎和肝硬化. 现已成为欧、美等西方国家慢性肝病的最常见疾病[1]. 在美国, 1/3的成年人患病, 1/10的儿童及青少年患病[2]. 近年来, 随着我国生活方式及饮食结构的改变, NAFLD的发病率也呈逐年上升趋势, 并且其发生不分年龄和民族[3,4]. NAFLD发病被认为与环境因素、基因、肥胖、饮食结构、缺乏锻炼、胰岛素抵抗、脂质过氧化、小肠内细菌的生长、铁超载等都有着密切的关系. 其作为代谢综合征在肝脏的表现[5], 越来越多研究表明, 其可能对全身多个系统造成影响, 本文主要探讨了这方面近年来的进展, 但不包括其他系统对NAFLD的影响.

1 NAFLD对心血管系统的影响

NAFLD与冠心病的发生有关. 越来越多的证据将NAFLD与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)联系起来. Wu等[6]纳入了34项研究(164494名参与者, 21项横断面研究和13项队列研究)发现, 对于一些特定的CVD、NAFLD与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的患病率(OR = 1.87, 95%CI: 1.47-2.37)和发病率(HR = 2.31, 95%CI: 1.46-3.65), 高血压的患病率(OR = 1.24, 95%CI: 1.14-1.36)和发病率(HR = 1.16, 95%CI: 1.06-1.27)和动脉粥样硬化的患病率(OR = 1.32, 95%CI: 1.07-1.62)的风险增加相关. Targher等[7]入选成人>18岁, 在影像学或组织学诊断为NAFLD的观察性研究, 总共纳入16个独立的前瞻性和回顾性研究, 在最终分析中包括34043个成人个体(36.3%的NAFLD)和大约2600个CVD结果(>70%CVD死亡), 发现NAFLD患者比没有NAFLD的患者具有更高的致命和/或非致命性CVD事件的风险(随机效应优势比OR = 1.64, 95%CI: 1.26-2.13), 具有更“严重”NAFLD的患者也更可能发生致命和非致命性CVD事件(OR = 2.58, 95%CI: 1.78-3.75)[7].

NAFLD与内皮功能障碍有关. 内皮功能障碍是亚临床动脉粥样硬化的第一阶段[8], 也是动脉粥样硬化最早的标记之一, 内皮功能通过肱动脉血流介导的血管扩张(flow-mediated diastolic, FMD)来评估, 早期的研究[9]显示, 在NAFLD人群中FMD显著降低. 最近的Thakur等[10]的研究显示NAFLD和内皮功能障碍之间的关联, 他们在亚洲印第安人队列中, 证实NAFLD与亚临床动脉粥样硬化和内皮功能紊乱显著相关, 有趣的是, 这些结果是独立于经典心血管风险因素, 即肥胖症和代谢综合征. 在另一些对照研究中发现, 伴有不伴有代谢综合征, NAFLD患者肱动脉FMD均显著降低, 表明NAFLD独立于代谢综合征[11,12], 特别是在非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)与内皮功能障碍相关[13], 表明肝脏炎症可能在CVD中起作用.

NAFLD与颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness, IMT)有关. 增加颈动脉的IMT, 被认为是亚临床动脉粥样硬化的有效参数的和中风和心肌梗死的独立预测因子[14-16]. 国内的研究[17,18]对比了NAFLD患者和健康对照组的IMT, 发现NAFLD与IMT密切相关, 且患者的颈动脉IMT明显高于对照组(分别是0.80 mm ±0.23 mm和0.57 mm±0.19 mm, P<0.01). 从一个基于包括8500多例中年和老年中国人口的大调查, Huang等[19]报道NAFLD与升高的常规危险因素IMT独立相关. Targher等[20]在2004

年进行的研究中显示, 在非肥胖的NAFLD患者中, 正常或适度增加身体体质量, 如果腹部内脏脂肪蓄积, 将促发IMT的增加. Fracanzani等[21]在配对样本病例对照研究中(125例NAFLD患者和250例对照者), 排除了糖尿病、高血压和心血管疾病等, 性别、年龄和体质量指数匹配, 发现IMT平均值、斑块的发生率有显著差异. 在无合并代谢综合征的NAFLD与增加的颈动脉IMT和FMD强相关[22], 同样, 在合并了代谢综合征的NAFLD患者中发现[23,24], NAFLD与代谢综合征患者的颈动脉动脉粥样硬化独立相关. 因此, 现有的研究认为, NAFLD是否合并代谢综合征, 均与IMT相关, 进而可能导致CVD.

2 NAFLD对消化系统的影响

NAFLD引起肠道微生态改变. 人类正常肠道菌群包括需氧菌, 兼性厌氧菌和厌氧菌, 由30属500种组成, 形成一个极其复杂的微生态系统[25]. 研究[26]显示, 无论任何动物, NAFLD的发生和发展与人体肠道微生态的变化密切相关. 在人类, NASH患者肠道内菌群失调, 肠杆菌等肠道革兰阴性杆菌过度生长繁殖, 肠道原有的黏膜屏障受损[27]. 有人更进一步的用宏基因组研究[28]显示, 在脂肪肝和健康对照之间有门和属水平的差异, 虽然拟杆菌和厚壁菌在NAFLD患者中仍然是主要的门, 但他们的比例丰度和属的检测在不同的研究中不同. 在NAFLD患者中, 通过呼吸试验检测的小肠细菌过度生长可能诱导肠微生物群和宿主相互作用, 促进疾病发展[28]. Boursier等[29]研究纳入57例经活检证实的NAFLD患者, 肠道微生物群的分类组成使用粪便样品的16S核糖体RNA基因测序确定, 其中30例患者在肝活检时有F0/F1纤维化期(10例NASH), 27例有显着F≥2纤维化(25例NASH). 在NASH和F≥2患者中拟杆菌丰度显着增加, 而普雷沃氏菌丰度降低; 通过多变量分析, 当F≥2纤维化, 拟杆菌丰度与NASH独立相关. 根据这两种细菌的丰度分层产生3个患者亚组, 其具有NAFLD病变的严重程度增加. 以上研究[29]表明NAFLD严重性与肠道生态失调和肠道微生物群的代谢功能的变化相关, 确定拟杆菌属与NASH和纤维化独立相关.

NAFLD患者胃组织炎症因子改变. Rohini等[30]研究分析了来自胃切除术后的肥胖NAFLD患者的胃组织样品中的84个基因, 发现白介素8(interleukin 8, IL-8)受体-β(*IL8RB*)基因在胃组织中的过表达与肝脂肪变性、肝纤维化和NASH的组织学诊断的存在相关; 可溶性IL-1受体拮抗剂(IL1RN)的表达水平与NASH和肝纤维化的存在相关; IL-8, 趋化因子(CC基序)配体4(CCL4)和其受体趋化因子(CC基序)5型受体(CCR5)的mRNA水平显示晚期肝炎患者的显着增加, 并且与严重肝脏炎症有关; 表明肥胖相关NAFLD中, 炎症分子胃组织内表达模式的变化可能产生胃部疾病.

近来的研究[31]再次表明脂肪在肝实质中的积累伴随着胃黏膜中的羧肽酶E(CPE)和IL-1B的编码基因的下调, 而IL-1B具有降低食欲功能. 在肝脏炎症的NAFLD患者的胃组织中, 21个基因的水平表达, 包括ADRA2B、CNR1和LEP显著改变; 还有胃黏膜内的阿片样物质信号传导的增加的迹象, 可能导致在该器官内转变为促炎环境, 并且有助于全身炎症和肝实质的病理过程, 这些能量代谢相关基因在肥胖NAFLD患者的胃组织中的差异表达, 与肝实质的变化相关, 如肝脂肪变性, 炎症, 纤维化等.

NAFLD患者胃动力障碍. 脂肪肝患者存在胆汁代谢异常[32], 胆汁刺激胃黏膜释放促胃动素[33], 胃动素主要刺激消化期间的胃肠运动, 但他抑制胃排空. 通过抑制胃排空, 促进胆汁反流, 刺激胃酸分泌等直接参与胃黏膜病变的形成. 这可能促进胃部疾病及症状如饱胀感的产生. 另外, 实验研究[34]显示脂肪肝大鼠胃动力减弱, 且胃窦肌间神经丛SP表达减少, 说明胃窦组织P物质水平下降与脂肪肝胃动力减慢有一定的关系, 但P物质在脂肪肝胃动力障碍的综合因素中具体作用及机制还有待进一步研究.

3 NAFLD对呼吸系统的影响

NAFLD与肺功能降低有关. Peng等[35]为了探讨受损的肺功能和NAFLD之间的潜在相关性, 通过使用多变量线性回归同时控制混杂因素来检查1 s预测的呼气量(forced expiratory volume, FEV)%或预测的肺活量(forced vital capacity, FVC)%和NAFLD之间的关联, 发现与没有脂肪变性的患者相比, 限制性肺模式与中度和重度肝脏脂肪变性的参与者显著相关,

相关报道
NAFLD与冠心病、糖尿病的关系是被研究较多的领域, 而越来越多的研究显示了一些不为人熟知的方面, 如与呼吸功能降低, 与老年痴呆、帕金森病的发生, 与肾功能不全, 与胃肠动力减低等等方面有关.

创新盘点
该文是对非酒精性脂肪性肝病对全身多系统影响的一次较好的归纳和述评. 以往尚未发现相似的完整报道.

具有较大程度肝脏脂肪变性的个体具有较差的肺功能的风险. 这些新的发现表明受损的肺功能也是NAFLD的肝外并发症. 另一项横断面研究[36], 也是在NAFLD患者中, 比较1 s内的FVC和FEV, 以评估他们的肺功能, 通过单变量和多变量逻辑回归分析, 发现NAFLD受试者的FVC和FEV低于其非脂肪肝的参与者, FVC和FEV(1)随着肝脂肪变性的程度加重而逐渐降低. 这些研究都证明, NAFLD与肺功能减退有关.

4 NAFLD对肾脏的影响

Pacifico等[37]通过研究NAFLD对超重或者肥胖儿童肾功能的相关影响, 发现与没有肝脏受累和健康受试者相比, 在患有NAFLD的患者中观察到更高的肾损害; 并且, 患有NAFLD中异常白蛋白尿的儿童较健康儿童比例更高. 多因素Logistic回归分析显示, NAFLD与eGFR和/或微量白蛋白尿相关, 与人口学数据和临床变量无关. 另外的研究[38,39]也显示, NAFLD儿童有早期肾功能障碍的风险.

4.1 NAFLD与尿素氮 尿素氮是人体蛋白质代谢的主要终末产物. 近来的研究发现尿素氮在NAFLD的进展中具有一定的意义. Liu等[40]的研究认为, 尽管BUN的数值仍在正常参考值范围, 但NAFLD患者较正常健康对照组有较高的BUN. Thomsen等[41]通过模拟尿素循环扰动的模式, 研究了尿素生成, 发现一个重要的基本代谢——全身氮稳态对肝功能的影响, 他在尿素循环扰动的模式中检查了肝组织中的尿素循环酶mRNA, 肝细胞尿素循环酶蛋白和尿素氮合成, 发现早期NASH将所有尿素循环mRNA平均降低至60%, 鸟氨酸转氨甲酰酶蛋白降至10%, 而尿素氮合成(CUNS)保持不变; 重度NASH进一步将氨甲酰磷酸合成酶蛋白降低至63%, 此外, CUNS降低20%. 早期NASH损害参与尿素生成的基因和酶蛋白降低, 而晚期NASH导致尿素生成能力的功能降低. 从而认为在代谢结果方面, NASH并不是无害的损伤, 而是损伤的表现随着疾病严重性的增加而具有连续性. 而Erçin等[42]研究BUN水平与代谢、生化和组织病理学发现非糖尿病患者与NAFLD之间密切相关.

4.2 NAFLD与尿酸 尿酸是嘌呤代谢的终产物[43], 杨桂玲等[44]针对血尿酸的研究提示, NAFLD中血尿酸显著高于正常人群, 血尿酸可作为非酒精性脂肪肝的独立危险因素. 郑盛等[45]收集体检中心10460例健康体检者为研究对象, 研究分析显示尿酸与NAFLD的发病密切相关. 近年来, 随着对NAFLD的相关研究进展, 高尿酸血症与NAFLD与之间的关系逐步为人们所重视. Huang等[46]研究发现高尿酸血症与独立预测NAFLD的风险的风险有显着相关, 通过肝活检研究证实NAFLD患者的血清尿酸(serum uric acid, SUA)水平与肝组织学的关系, 评估高尿酸血症和正常尿酸的NAFLD患者的内脏组织学差异, 以确定可能的危险因素. 他们发现SUA水平与脂肪变性程度密切相关. 与正常SUA的患者相比, 更高比例的高尿酸血症患者显示出小叶炎症严重程度增加(小叶炎症评分≥2); 与具有NAFLD的正常SUA组相比, 高尿酸血症组具有较高的非酒精性脂肪变性(≥5); 使用控制铁蛋白, 血清丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸转氨酶的逻辑回归模型, 高尿酸血症与晚期小叶炎症独立相关. 但是另外研究[40,47]认为, SUA升高可能引起代谢紊乱, 包括代谢综合征(metablic syndrome, MS)和NAFLD; NAFLD患者尽管有较高的SUA水平, 但通过进一步调整胰岛素抵抗和代谢综合征成分因素后, 阳性相关性不再显著, 认为SUA主要是代谢综合征或胰岛素抵抗原因, 而不是NAFLD原因所引起. 更进一步的临床研究需要证实.

5 NAFLD与代谢异常

MS是一组临床复杂的代谢紊乱的症候群, 包括高胰岛素血症、高尿酸血症、血液高凝状态、高血压、糖代谢异常、脂代谢紊乱、肥胖和微量白蛋白尿等, 多种危险因素聚集于一体, 严重威胁人类的健康. 尽管, 我们一直都认为NAFLD是代谢综合征在肝脏的表现[5], 但近来研究[48]发现, 非酒精性脂肪肝病的出现提示代谢异常的存在, NAFLD患者代谢综合征的患病率明显升高. 有学者通过液相色谱一四级杆飞行时间质谱在NAFLD大鼠的肝脏和血清不同阶段在代谢水平的变化, 发现单纯性脂肪肝组大鼠肝脏出现轻度的脂肪变性并出现糖耐量异常; NASH组大鼠肝脏出现显著的大泡性脂肪变和炎症浸润, 但空腹血糖和空腹胰岛素正常; 代谢组学发现在单纯性脂肪肝组、

NASH组, 分别有57、49种肝脏代谢物发生变化, 以及50、68种血清代谢物发生变化; 他们主要参与脂质代谢和脂肪酸代谢; 有17种肝脏代谢物和4种血清代谢物在单纯性脂肪肝, NASH组发生了相同的变化, 可见NAFLD出现后表现出代谢综合征[49]. NAFLD引起后续的代谢异常还是因为身体的代谢异常引起NAFLD仍是需要进一步研究的问题.

6 NAFLD对神经系统的影响

研究[50]表明NAFLD与阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和其他神经退行性疾病的进展有联系. Kim等[51]发现在NAFLD野生型小鼠中用高脂饮食诱导早NAFLD病理模型, 发现急性期NAFLD期间, 小鼠形成了显著的肝脏炎症和病理学改变, 其与增加的大脑中活化的小胶质细胞数目, 增加的炎症细胞因子谱和增加的Toll样受体的表达是一致的. 慢性期NAFLD在小鼠中出现了AD的晚期病理学体征, 并且伴随有神经元凋亡; 同时, 小鼠进行喂食高脂饮食后, 脑组织低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1)表达降低, 而LRP-1表达与慢性NAFLD过程中AD的进展体征相关, 并可清除β-淀粉样蛋白. 在急性NAFLD期间, 停止喂食HFD, 可逆转小鼠肝脏病理学, 同时, 活化的小胶质细胞和神经炎症也减少, β-淀粉样蛋白斑块降低. 这可能和在没有遗传倾向的情况下, 大脑外诱导的慢性炎症诱导神经变性有关[51].

NAFLD也诱导脑组织的分解代谢酶类和能量代谢酶类变化[52]. 在本研究中, 大鼠3次/wk腹膜内注射CCl_4溶液持续4 wk, 测量炎症标志物乙酰胆碱酯酶, 单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO), 前氧化剂/抗氧化剂状态, ATP酶, 脂质分布, 葡萄糖水平, IL-6和肿瘤坏死因子α和胰岛素. 研究结果表明诱导NAFLD和胰岛素抵抗中, 伴随高血糖, 高脂血症的出现, 脑葡萄糖水平出现降低, ATP酶, 氧化剂状态(TBARS水平, 黄嘌呤氧化酶和细胞色素2E1活动)和炎症标记活性升高. 此外, 与对照相比, MAO活性在脑和肝组织中显着增加, 但在血清中降低. 脑组织病理NAFLD显示出严重的神经变性, 固缩和空化, 从而论证了伴随氧化应激和代谢障碍的同时, 进展的NAFLD可诱导干扰分解代谢酶和能量产物的神经递质的活性; 随着与年龄相关的神经变性疾病如阿尔茨海默氏病的进展, NAFLD成为脑功能障碍和损伤的相对危险因素[52].

7 结语

NAFLD的发展过程中, 一定程度上可能对全身各个系统造成影响. 尽管我们现在看到的这些影响只是临床中的表象或实验中观察到的现象, 相关的机制还不是很确切, 其影响的严重程度也没有评估, 但是, 从预防角度出发, 认识到NAFLD对多系统可能风险, 有助于我们更好地从人体整体角度认识NAFLD这种现代社会高发, 但不被人们重视的慢性疾病, 更好的早期预防严重的相关系统疾病. 另外, 进一步完善NAFLD的发病机制, 加强慢性局部疾病的整体效应研究, 将是我们以后需要进行的一个研究方向, 这可能为临床指导治疗及判断NAFLD的进展提供重要理论和实践依据.

应用要点

文章系统的总结了现有NAFLD对全身多系统影响的相关研究, 可能为早期预防, 诊断治疗及判断NAFLD的进展提供重要理论和临床依据.

8 参考文献

1 范建高. 中国非酒精性脂肪性肝病的流行病学. 中国医师进修杂志 2010; 33: 4-6
2 蒋树林. 非酒精性脂肪性肝病的流行病学和自然史. 中国全科医学 2007; 24: 2025-2027
3 曹烨华. 济南市2453例体检者非酒精性脂肪性肝病的患病率及其危险因素的流行病学调查. 济南: 山东大学, 2013
4 延华, 鲁晓岚, 高艳琼, 罗金燕. 西北地区脂肪性肝病的流行病学调查研究. 中华肝脏病杂 2015; 23: 622-627
5 Kobayashi M. Experimental study for active specific immunotherapy and immuno-chemotherapy using 3M KC1 solubilized tumor. *Nihon Gan Chiryo Gakkai Shi* 1985; 20: 2112-2125 [PMID: 4093687 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8325]
6 Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 33386 [PMID: 27633274 DOI: 10.1038/srep33386]
7 Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589-600 [PMID: 27212244 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013]
8 Hyperthyroidism and hypothyroidism in the elderly. *Med J Aust* 1972; 2: 979-980 [PMID: 4124649 DOI: 10.1155/2014/406960]
9 Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, Zoli M, Marchesini G. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473-480 [PMID: 15981216 DOI: 10.1002/hep.20781]
10 Thakur ML, Sharma S, Kumar A, Bhatt SP,

同行评价

本文较为全面评价了NAFLD对机体的系统性影响. 手稿的科学性、创新性和可读性能非常好地反映目前关于NAFLD对全身多系统影响的研究水平.

Luthra K, Guleria R, Pandey RM, Vikram NK. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. *Atherosclerosis* 2012; 223: 507-511 [PMID: 22748277 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.005]

11 Colak Y, Senates E, Yesil A, Yilmaz Y, Ozturk O, Doganay L, Coskunpinar E, Kahraman OT, Mesci B, Ulasoglu C, Tuncer I. Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine* 2013; 43: 100-107 [PMID: 22661277 DOI: 10.1007/s12020-012-9712-1]

12 Kucukazman M, Ata N, Yavuz B, Dal K, Sen O, Deveci OS, Agladioglu K, Yeniova AO, Nazligul Y, Ertugrul DT. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 147-151 [PMID: 23085576 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835a58b1]

13 Senturk O, Kocaman O, Hulagu S, Sahin T, Aygun C, Konduk T, Celebi A. Endothelial dysfunction in Turkish patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med J* 2008; 38: 183-189 [PMID: 17725609 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01481.x]

14 Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med* 2010; 122: 10-18 [PMID: 20107284 DOI: 10.3810/pgm.2010.01.2091]

15 Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001; 32: 830-835 [PMID: 11283378]

16 Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467 [PMID: 17242284 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875]

17 董涛, 刘彬彬, 陆强, 刘晓丽, 焦巳彧. 中青年男性非酒精性脂肪肝与颈动脉内中膜厚度的相关分析. 中国医刊 2013; 48: 39-41

18 周先珊, 郭知学, 汪春. 非酒精性脂肪性肝病患者颈动脉内-中膜厚度研究. 中华保健医学杂志 2009; 11: 365-367

19 Huang Y, Bi Y, Xu M, Ma Z, Xu Y, Wang T, Li M, Liu Y, Lu J, Chen Y, Huang F, Xu B, Zhang J, Wang W, Li X, Ning G. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2321-2326 [PMID: 22814750 DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.252957]

20 Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Zoppini G, Falezza G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2004; 27: 2498-2500 [PMID: 15451925]

21 Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, Valenti L, Maraschi A, Catapano A, Fargion S. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008; 121: 72-78 [PMID: 18187076 DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.08.041]

22 Isayama T, Polak J, Eldred WD. Synaptic analysis of amacrine cells with neuropeptide Y-like immunoreactivity in turtle retina. *J Comp Neurol* 1988; 275: 452-459 [PMID: 3225348 DOI: 10.2147/VHRM.S26011]

23 Aygun C, Kocaman O, Sahin T, Uraz S, Eminler AT, Celebi A, Senturk O, Hulagu S. Evaluation of metabolic syndrome frequency and carotid artery intima-media thickness as risk factors for atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1352-1357 [PMID: 17939039 DOI: 10.1007/s10620-007-9998-7]

24 Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 204: 521-525 [PMID: 18947828 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.012]

25 Vanni E, Bugianesi E. The gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: Another pathway to insulin resistance? *Hepatology* 2009; 49: 1790-1792 [PMID: 19475679 DOI: 10.1002/hep.23036]

26 Wieland A, Frank DN, Harnke B, Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1051-1063 [PMID: 26304302 DOI: 10.1111/apt.13376]

27 Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Pitcher J, Tsai BM, Meldrum DR. Cytokines in necrotizing enterocolitis. *Shock* 2006; 25: 329-337 [PMID: 16670633 DOI: 10.1097/01.shk.0000192126.33823.87]

28 Gkolfakis P, Dimitriadis G, Triantafyllou K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 572-581 [PMID: 26663004]

29 Murphy GP, Brede HD, Weber HW, Groenewald JH, Schoonees R, Van Zyl JJ, De Klerk JN, Van Zyl JA. Treatment of baboon renal allografts with subcellular kidney cell fractions. *Surg Forum* 1968; 19: 215-217 [PMID: 4975935 DOI: 10.1002/hep.28356.]

30 Mehta R, Birerdinc A, Neupane A, Shamsaddini A, Afendy A, Elariny H, Chandhoke V, Baranova A, Younossi ZM. Expression of inflammation-related genes is altered in gastric tissue of patients with advanced stages of NAFLD. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 684237 [PMID: 23661906 DOI: 10.1155/2013/684237]

31 Oganov RG, Mustafaev II, Perova NV, Metel'skaia VA, Postol'nikov SF. [Effect of obzidan and pratsiol therapy on the blood plasma lipid profile and on the high- and low-density lipoprotein apoproteins in hypertension patients]. *Kardiologiia* 1985; 25: 44-48 [PMID: 4021272 DOI: 10.1186/1471-230X-14-72]

32 宗春华, 徐雷鸣, 王秀玲. 脂肪肝和胆石病的血清胆汁酸分析. 中华消化杂志 1999; 19: 60-61

33 Svenberg T, Nilsson I, Samuelson K, Welbourn RD. Studies on the causal relationship between gall-bladder emptying and motilin release in man. *Acta Chir Scand Suppl* 1984; 520: 59-61 [PMID: 6594871]

34 常江, 秦榕, 黄华, 柳利明, 路明亮, 赵公芳. 脂肪肝大鼠胃窦组织内P物质变化的研究. 实用肝脏病杂志 2009; 4: 252-253

35 Peng TC, Kao TW, Wu LW, Chen YJ, Chang YW, Wang CC, Tsao YT, Chen WL. Association

Between Pulmonary Function and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the NHANES III Study. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e907 [PMID: 26020401 DOI: 10.1097/MD.0000000000000907]
36 Jung DH, Shim JY, Lee HR, Moon BS, Park BJ, Lee YJ. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and pulmonary function. *Intern Med J* 2012; 42: 541-546 [PMID: 22181832 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2011.02644.x]
37 Pacifico L, Bonci E, Andreoli GM, Di Martino M, Gallozzi A, De Luca E, Chiesa C. The Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Renal Function in Children with Overweight/Obesity. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1218 [PMID: 27472326 DOI: 10.3390/ijms17081218]
38 Musso G, Cassader M, Cohney S, Pinach S, Saba F, Gambino R. Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol Med* 2015; 21: 645-662 [PMID: 26432021 DOI: 10.1016/j.molmed.2015.08.005]
39 林胡, 傅君芬, 陈雪峰, 黄轲, 吴蔚, 梁黎. 肥胖儿童青少年非酒精性脂肪肝病早期肾功能状况研究. 浙江大学学报(医学版) 2013; 42: 381-387
40 Liu Y, Liu C, Shi X, Lin M, Yan B, Zeng X, Chen N, Lu S, Liu S, Yang S, Li X, Li Z. Correlations of non-alcoholic fatty liver disease and serum uric acid with subclinical atherosclerosis in obese Chinese adults. *J Diabetes* 2016 Jul 1. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27371101 DOI: 10.1111/1753-0407.12441]
41 Thomsen KL, Grønbæk H, Glavind E, Hebbard L, Jessen N, Clouston A, George J, Vilstrup H. Experimental nonalcoholic steatohepatitis compromises ureagenesis, an essential hepatic metabolic function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G295-G301 [PMID: 24924745 DOI: 10.1152/ajpgi.00036.2014]
42 Erçin CN, Doğru T, Çelebi G, Gürel H, Genç H, Sertoğlu E, Bağci S. The relationship between blood urea nitrogen levels and metabolic, biochemical, and histopathologic findings of nondiabetic, nonhypertensive patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Turk J Med Sci* 2016; 46: 985-991 [PMID: 27513394 DOI: 10.3906/sag-1502-144]
43 葛均波主编. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 790
44 杨桂玲. 非酒精性脂肪肝与血糖、血脂、血压及血尿酸水平的相关性研究. 中国医药科学 2015; 5: 191-193
45 郑盛, 尤丽英, 唐映梅, 刘海, 杨晋辉. 体检人群血尿酸水平与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究. 中国全科医学 2012; 15: 844-847
46 Huang Q, Yu J, Zhang X, Liu S, Ge Y. Association of the serum uric acid level with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Biomed Rep* 2016; 5: 188-192 [PMID: 27446539 DOI: 10.3892/br.2016.698]
47 Liu Z, Que S, Zhou L, Zheng S. Dose-response Relationship of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease Incidence: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Sci Rep* 2015; 5: 14325 [PMID: 26395162 DOI: 10.1038/srep14325]
48 陈一奕, 范竹萍, 茅益民, 邱德凯, 曾民德. 非酒精性脂肪性肝病与代谢综合征的流行现状及相关性研究. 肝脏 2008; 13: 456-458
49 刘晓琳, 明雅南, 张静怡. 非酒精性脂肪性肝病不同表型的代谢组学研究. 肝脏 2015; 20: 95-100
50 Jha SK, Jha NK, Kumar D, Ambasta RK, Kumar P. Linking mitochondrial dysfunction, metabolic syndrome and stress signaling in Neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* 2016 Jun 21. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27345267 DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.06.015]
51 Kim DG, Krenz A, Toussaint LE, Maurer KJ, Robinson SA, Yan A, Torres L, Bynoe MS. Non-alcoholic fatty liver disease induces signs of Alzheimer's disease (AD) in wild-type mice and accelerates pathological signs of AD in an AD model. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 1 [PMID: 26728181 DOI: 10.1186/s12974-015-0467-5]
52 Ghareeb DA, Hafez HS, Hussien HM, Kabapy NF. Non-alcoholic fatty liver induces insulin resistance and metabolic disorders with development of brain damage and dysfunction. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 253-267 [PMID: 21881966 DOI: 10.1007/s11011-011-9261-y]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 958-965

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.958

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

述评 EDITORIAL

具有抗肝纤维化作用的植物药研究进展

秦冬梅, 张 钰, 李 莉

背景资料

肝纤维化是一种可逆的病理过程, 目前尚无良好治疗方法. 与此同时, 中药防治肝纤维化的效果及优势日益凸显, 为临床预防和彻底治愈肝纤维化带来了重要转机.

秦冬梅, 张钰, 石河子大学药学院 新疆维吾尔自治区石河子市 832002

秦冬梅, 李莉, 新疆医科大学药学院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

秦冬梅, 副教授, 主要从事天然药物及制剂研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81560680.

作者贡献分布: 本文由秦冬梅定题、文献查阅、写作、审校及修改; 张钰进行文献查阅、写作及修改; 李莉修改并指导.

通讯作者: 李莉, 教授, 博士生导师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐新医路8号, 新疆医科大学药学院.
llxjmu@163.com
电话: 0991-4362505

收稿日期: 2017-02-15
修回日期: 2017-03-08
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Progress in research of Chinese herbal medicines with anti-hepatic fibrosis activity

Dong-Mei Qin, Yu Zhang, Li Li

Dong-Mei Qin, Yu Zhang, College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Dong-Mei Qin, Li Li, College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560680.

Correspondence to: Li Li, Professor, College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, 8 Xinyi Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. llxjmu@163.com

同行评议者

李欣, 副教授, 河南科技大学食品与生物工程学院; 梁颖, 讲师, 蚌埠医学院药学系

Received: 2017-02-15
Revised: 2017-03-08
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

Abstract

Hepatic fibrosis is a common pathological process for various kinds of chronic liver diseases to progress to cirrhosis and even liver cancer. Currently, many natural medicines have been reported and demonstrated to be effective in preventing and curing hepatic fibrosis with few side effects. In China, these medicines are easily available because of the wide raw material source here. These medicines exert anti-fibrosis effects via multiple targets at multiple levels. Therefore, they have their own advantages in healing hepatic fibrosis. This paper summarizes the mechanism of hepatic fibrosis and the progress in research of natural medicines and their active ingredients that have anti-hepatic fibrosis activity, with an aim to provide some clues to preventing and curing hepatic fibrosis with Chinese herbal medicines.

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

Key Words: Anti-hepatic fibrosis; Chinese herbal medicines; Compound

Qin DM, Zhang Y, Li L. Progress in research of Chinese herbal medicines with anti-hepatic fibrosis activity. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 958-965 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/958.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.958

摘要

肝纤维化是由各类慢性肝病最终发展为肝硬化以及肝癌的必经病理学过程, 常伴随于由各种致病因素引起的多种肝脏疾病的病程中. 目前已被研究报道的多种天然药物均对肝纤维化的预防和治疗均有一定的效果, 在我国这类天然药物种类多, 来源广, 易于获得, 且治疗过程中的不良反应小, 并且通过多靶点多层次发挥其抗肝纤维化的作用, 在防治肝纤维化方面有着独到的优势. 阐述肝纤维化的发病机制和不同种类天然药物的作用效果及机制, 对临床上深入开展中药防治肝纤维化的研究提供一定的参考价值.

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

关键词: 抗肝纤维化; 中药; 单体化合物

核心提要: 肝纤维化的发病机制, 以及近年来被证实具有抗肝纤维化作用的中药及单体的防治机制的阐述, 旨在为中药材及单体化合物治疗肝纤维化的研究提供更加明确的理论基础和科学依据.

秦冬梅, 张钰, 李莉. 具有抗肝纤维化作用的植物药研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 958-965 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/958.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.958

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis/liver fibrosis, HF/LF)是继发于多种原因而引起的急慢性肝损伤后的一种机体自我损伤修复机制[1], 这些原因包括某些代谢性疾病、酒精、毒物、药物、病毒感染和寄生虫疾病等多种损伤因素[2]. 肝纤维化在病理上是由于胶原等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分合成增加和降解不足而导致的, 表现为ECM在肝组织内的过度异样沉积, 从而破坏肝组织结构和肝脏生理功能[3], 是由慢性肝病最终发展为肝硬化甚至肝癌的必经阶段. 当前大量研究表明, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活和转化是致使肝纤维化发生的最关键环节. 由各种致病因素所引起的多种肝脏疾病的病程中均伴随有不同程度的肝纤维化, 随着近年来对其发病机制的研究不断深入, 认为肝纤维化是完全可以被逆转的过程[4], 因此深入了解肝纤维化的病因病机和治疗药物的作用原理, 对临床寻找新的特效药物具有意义[5,6]. 近年来, 随着临床上对肝纤维化防治工作的重视程度逐渐提升, 使得寻找有效的中药及活性成分的意义逐渐凸显, 本文将从肝纤维化的发病机制、单味植物药和有效活性成分的临床治疗效果及其作用机制进行综述.

研发前沿

本文对目前具有抗肝纤维化作用的中药进行整理, 详细阐述了肝纤维化发病机制以及药物分子作用机制, 而相关的毒理学及药效学评价, 以及单体物质的有效分离是该领域亟待研究的重点问题.

1 肝纤维化的发生

肝纤维化是由多种因素, 如某些代谢性疾病、酒精、毒物、药物、病毒感染和寄生虫疾病等原因而引起急慢性肝损伤后, 机体的一种自我损伤修复性反应. 我国是病毒性肝炎的重灾区, 在我国境内, 据不完全统计, 慢性肝炎的患者数千万, 其中约1/10-1/3的慢性肝炎患者有可能发展为肝硬化[3], 而其他肝脏疾病如自身免疫性肝炎、乙醇性肝病、非乙醇性肝病和自发性胆汁淤积等疾病也可以引起肝纤维化发生甚至最终引发肝癌. 肝纤维化的形成机制十分复杂, 本文将从ECM、HSC及其他细胞因子方面对肝纤维化的发生进行介绍.

1.1 ECM与肝纤维化 肝纤维化在病理上是由于胶原等ECM成分合成增加和/或降解不足而导致的, 病理学上表现为ECM的过量异样沉积. 当肝纤维化发展到中后期时, 肝组织内的ECM含量约为正常时含量的6倍, 其中胶原是ECM的重要组成部分[7], 此外, ECM还包括蛋白多糖、弹性蛋白和非胶原糖蛋白等其他成分. 肝脏内的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)主要产生于HSC, MMPs可以特异性的水解胶原及其他蛋白, TIMPs是MMPs的特异性组织抑制剂. 在肝损伤的初期病程中, 大量的ECM被MMPs水解, 在肝损伤因子的持续刺激作用下, 纤维的产生量远多于其降解量, 使得ECM过量沉积, 加重肝脏炎症病情. 肝纤维化过程中, TIMPs表达增多, 通过抑制MMPs的合成及活性上调ECM的合成量, 导致ECM的合成和降解失去原有的平衡. 目前有相关研究[8]表明, 除HSC外, 骨髓、上皮细胞间充质转细胞和门脉区成纤维细胞也可以合成分泌ECM. 羟脯氨酸(hydroxyproline, Hyp)是胶原纤维所独具的氨基酸, 大量科学实验中通过测得Hyp的含量来判断肝组织内

创新盘点
本文针对每一种抗肝纤维化药物及化学成分的作用机制均进行阐述, 有助于读者从分子层面熟悉并了解药物的具体治疗方式.

的胶原水平.

1.2 HSC与肝纤维化 在正常的生理状态下, HSC是存在于肝脏窦周间隙和肝细胞间窝内的非实质性细胞, 是肝纤维化过程中的重要参与因素, 尤其在肝损伤状态下其对病情的影响十分突出[9,10]. HSC是肝纤维化病程中主要的纤维原性细胞和ECM的最主要产生细胞, 能够合成降解基质时所需要的关键性成分MMPs及TIMPs. HSC的活化分为启动期和持续期: 启动期是在细胞因子的刺激作用下, 发生细胞表型的改变, 主要依赖于旁分泌机制; 持续期是各种刺激因素维持HSC的活化表型, 引起持续的肝损害导致肝纤维化的发生[11]. 在正常生理状态下, HSC的主要作用是储存维生素A脂滴, 故HSC又名储脂细胞, 位于肝脏窦周Disse间隙和肝细胞间窝内, 不合成或合成少量ECM[12], 而在肝损伤状态下, HSC由含维生素A脂滴的静止状态转化为被“激活”的肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB), 可以合成并分泌多种ECM成分如α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)和Ⅰ、Ⅲ型胶原纤维[13], 并且正反馈作用于肌纤维母细胞的增殖[14]. 完全激活的HSC具有高增殖性, 胞内不再储存有维生素A, 同时由于受到细胞因子等的趋化作用, HSC会迁移至损伤修复的部位, 既产生肝脏内大部分的ECM, 又可以通过合成MMPs和TIMPs调节ECM的降解[7], 从多个方面影响肝纤维化的发生. 因此, 促使ECM降解并抑制其合成, 诱导加速HSC/MFB的凋亡都是防治和逆转肝纤维化病程中的关键所在[15].

1.3 细胞因子

1.3.1 血小板衍生生长因子: 目前认为在已知的具有促进HSC增殖活化作用的细胞因子中, 血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)的效果是最强的[16]. 目前有学者认为[17], PDGF通过直接刺激HSC增殖使其进一步转化为肌成纤维细胞, 合成分泌大量ECM, 并通过上调TIMP-1的表达间接地引起ECM在肝内的过量沉积. Thieringer等[18]研究的结果表明, PDGF-A转基因小鼠可以自发地出现肝纤维化病征, 其发生机制可能是PDGF-A通过上调转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)的表达激活HSC, 促进肝纤维化发生. 除此之外, PDGF还可以促进肌纤维母细胞产生Ⅰ、Ⅲ型胶原, 加重肝纤维化. Borkham-kamphorst等[19]通过实验发现, 通过胆管结扎术造肝纤维化动物模型, 并将构建PDGF-β可溶性受体表达载体经尾静脉导入动物模型, 发现、α-SMA和Ⅰ型胶原表达下降, 肝纤维化的程度有所减轻.

1.3.2 TGF-β与Smad家族: 在肝脏内, TGF-β主要由MFB和枯否细胞等非实质细胞合成分泌, 在组织纤维化病变的初期进行主要表达[20], 其在被合成和分泌时其无生物学活性, 只有当被活化并与受体结合后才会产生活性. TGF-β亚家族由TGF-β1-TGF-β6组成, 其中TGF-β1是其中最高效的促发肝纤维化的一种细胞因子, 其最为突出的作用是促使胶原和基质过分合成和沉积在肝组织, 并抑制其降解而引起或加重肝纤维化[21]. 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是TGF-β1的下游反应元件, 可间接促进HSC的增殖和ECM的积聚[22].

Smad蛋白是TGF-β/Smad信号通路中发挥着非常重要的作用, 与肝纤维化过程的联系十分紧密. 截至目前, 共有10种Smad蛋白经科学研究被发现和熟知. 其中Smad2、Smad3是TGF-β信号转导通路的下游信号因子, 具有活化HSC的作用, 且Smad2、Smad3 具有较高同源性[23]. 经进一步研究发现, 对进行*Smad2*基因剔除小鼠作为模型研究后发现, 经二甲基亚硝胺处理后的、未做基因剔除的小鼠肝脏坏死的范围和肝组织中的TGF-β和Smad3的表达均高于*Smad2*基因剔除的小鼠[24,25], 故推测, Smad2表达的增多加大肝坏死的范围并加重肝纤维化的病[26,27].

2 中药治疗肝纤维化的现状

由于肝纤维化的发病范围广, 给人类健康带来了极大的威胁, 目前各国学者均致力于研究对抗肝纤维化的有效药物, 并发现中药及其提取物在肝纤维化的防治方面有着独到的优势. 由于传统中医学诊断肝纤维化属于“积聚”、“胁痛”、“臌胀”的病理范畴, 并无“肝纤维化”一词, 故对此症以湿热、气血蕴结进行治疗, 疗效尤以活血化瘀类中药材和有效单体成分对肝纤维化的效果最佳. 因此目前对于中药抗肝纤维化的研究较为充分, 临床及实验室大量研究证实其疗效显著, 并通过药理实验阐明其治疗作用机制, 为更加深入地研究中药对

抗肝纤维化提供了大量可靠的理论基础.

3 抗肝纤维化单味中药

3.1 活血化瘀类

3.1.1 丹参: 丹参为唇形科多年生草本植物丹参的干燥根及根茎, 据文献记载, 丹参始见于《神农本草经》, 是一种非常常见的中药. 丹参性微寒、味苦、无毒, 归心、肝经, 具备活血化瘀、疏经通络、清心除烦之效. 在大鼠肝纤维化模型的试验中, Wasser等发现[28], 丹参可以在抑制大鼠肝组织TIMP-1 mRNA表达的同时, 促进MMPs mRNA的表达, 达到促进ECM的降解的效果. 刘丽等[29]和王占魁等[30]通过实验发现丹参的一种水溶性活性提取单体IH764-3 在降低大鼠肝脏内胶原沉积的同时, 相较于模型组还能显著下调TIMP-1蛋白表达; 且丹参单体IH764-3组的TGF-β1合成量比模型组降低32.5%, 说明丹参单体IH764-3可能通过抑制TGF-β1的合成下调TIMP-1 mRNA的表达.

3.1.2 菊苣: 菊苣是菊科菊苣属2年生多年生的草本植物, 原产于欧洲地区, 目前在国内较为广泛的分布于新疆南部及其周边的地区, 是维吾尔族和蒙古族的常用药材, 常取其地上干燥部位及根和种子入药, 据记载具有清肝利胆、利尿消肿、健胃消食、清热解毒的医疗功效, 维医将其广泛应用于临床上肝肾疾病的治疗. 菊苣提取物对乙醇引起的肝损伤小鼠的肝肿胀有一定抑制作用, 使血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、CHO、TG、肝组织超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、丙二醛及NO向正常水平恢复, 能改善肝脏病变状况, 提示菊苣对乙醇引起的小鼠肝损伤有一定的保护作用[31]. 此外研究[32,33]表明, 毛菊苣提取物对CCl_4及硫代乙酰胺所致的大鼠肝纤维化具有明显的保肝降酶作用, 对CCl_4及硫代乙酰胺所致大鼠肝纤维化的病理有明显的改善, 可减轻肝细胞浊肿, 气球样变性显著减少, 炎性细胞浸润, 使得肝功能得到一定的改善. 我们在前期的研究[34,35]表明, 毛菊苣萃取物在抗肝细胞损伤、抑制HSC的活化和降低TGF-β1合成分泌方面有着积极的作用, 能有效的防治由于药物诱导所致的大鼠肝纤维化模型在病情上进一步恶化.

3.2 益气养阴类

3.2.1 黄芪: 黄芪为豆科草本植物蒙古黄芪、膜荚黄芪的根, 黄芪性微温, 味甘, 归肺、脾、肝、肾经, 具备升阳固表、排脓生肌、补中益气、利水消肿之效. 徐方明等通过实验发现[36], 对于胆汁淤积型肝纤维化大鼠模型, 经黄芪多糖干预后的大鼠死亡率和肝组织Hyp含量显著降低, 肝纤维组织的增生程度出现明显改善, 证明黄芪多糖对胆汁淤积型肝纤维化具有良好的治疗效果. 孙玉凤等[37]的研究表明, 在使用cl4造肝纤维化的大鼠模型实验中, 黄芪给药组较模型组的肝纤维化程度较轻, 可见有间隙的纤维间隔形成并有少量的胶原纤维沉积. 阎小女等[38]的实验研究表明, 中药丹参和黄芪配伍应用对CCl_4诱导的大鼠肝纤维化模型有非常明显的治疗作用, 使得肝脏内胶原含量有所下降, 纤维化程度较应用单味药有明显减轻. 杜宇琼等[39]亦通过实验发现, 经黄芪灌胃的模型组大鼠肝脏内MMP-1水平明显升高, TIMP-1水平明显下降, 促使ECM降解, 减轻肝纤维化病情.

3.2.2 冬虫夏草: 冬虫夏草简称虫草, 为麦角科真菌寄生在鳞翅目蝙蝠蛾科昆虫蝙蝠蛾上的干燥虫体. 虫草性甘平, 归肾、肺经, 具备滋肝益气、止血化痰、补肺阴益肾阳之效. 吴建良等[40]研究发现, 冬虫夏草能通过下调Smad3和TGF-β的基因表达与蛋白分泌, 抑制ECM在肝脏内的合成和积聚, 从而抑制肝纤维化发展, 在肝纤维化后期, 虫草能够抑制胶原纤维的合成. 在吴建良等[41]的其他研究中也证明, 虫草组Smad3的表达较模型组明显降低, 说明虫草可能通过下调Smad3基因的表达, 抑制肝纤维化的形成. 在吴素体等[42]的研究中显示, 冬虫夏草、发酵虫草菌粉和蛹虫草菌粉胶囊对人HSC(LX-2)有明显的抑制作用.

3.3 清热散结类

3.3.1 苦参: 苦参为豆科苦参属植物的干燥根, 性寒, 味苦, 归心、肝、胃、大肠、膀胱经, 具备清热除湿、抗炎杀菌、利尿之效. 苦参素是从苦参中提取出的混合型生物碱, 临床上常用于慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗. 张建荣等[43]的实验证明, 经苦参素处理的肝硬化模型大鼠的肝组织中MMP-13表达显著增加, 且Ⅰ、Ⅲ型胶原的表达显著降低, 说明苦参素可能通过促进MMP-13的表达来抑制HSC的激活, 减少

应用要点

目前各领域学者对肝纤维化的研究已成为医学界一个热点方向, 本文为更多科研工作者提供研究思路, 为更好地治疗该种疾病提供了大量科学依据.

同行评价
作者查阅大量资料, 对于中药抗肝纤维化的研究做了大量工作, 有一定的学术价值.

Ⅰ、Ⅲ型胶原的合成及分泌, 达到改善肝纤维化的目的. 苦参素还能通过使HSC的增殖和凋亡在肝脏内保持动态平衡, 抑制ECM的产生, 起到其抗肝纤维化的作用. 但目前在临床上, 由于苦参对肝纤维化的研究还需进一步深化, 其有效作用成分也不十分明确, 因此苦参多用于与其他药物联合使用对肝纤维化进行治疗.

3.3.2 胡黄莲: 胡黄莲为玄参科多年生草本植物, 其性寒, 味苦, 无毒, 归心、胃、肝、大肠经, 具备清虚热、除疳热、消湿热之效. 顾伟等发现胡黄连苷Ⅱ为胡黄连中的一种有效成分, 具有明显的保护肝损伤、抗氧化的功效. 他的实验证明, 胡黄连苷Ⅱ通过清除肝细胞(L-02细胞株)内的活性氧对H_2O_2引起的肝损伤具有明显的保护作用[44].

3.3.3 汉防己: 汉防己为防己科植物粉防己的干燥根, 始见于《神农本草经》. 其性寒, 味苦, 入膀胱、脾、肾经, 具备利湿消肿、祛风止痛之效. 汉防己甲素是从粉防己根中提取出的生物碱. 吴国栋等[45]认为, 防己甲素的抗肝纤维化作用可能与其能够使纤维母细胞发生病变相关. 汉防己甲素还能够使病理模型组动物肝内的Ⅰ型胶原含量降低, 而Ⅲ型胶原无明显变化, 说明汉防己甲素能延缓肝纤维化的进展. 此外, 还有动物和临床试验发现[46], 汉防己甲素具有抑制HSC增殖和转化的作用, 并且抑制HBV的复制, 可以用于肝纤维化的防治.

4 中药有效成分抗肝纤维化

4.1 黄酮类

4.1.1 黄芩苷: 黄芩苷是从唇形科植物黄芩根中分离出来的一种黄酮类化合物. 对于CCl_4所致的小鼠亚急性肝纤维化模型, 黄芩苷有明显的保护作用, 其作用机制可能是通过抑制TGF-β1的表达而发挥抗肝纤维化功效[47,48]. 经进一步研究[49]表明, 黄芩苷可能是通过抑制肝纤维化相关因子如TGF-β1、PDGF和TNF-α的表达, 发挥其抗肝纤维化的作用. 黄芩苷还可通过其他途径对肝组织形成保护作用, 在相关实验中, 对CCl_4所致的大鼠慢性肝纤维化模型进行腹腔注射黄芩苷, 能够有效地改善其肝纤维化程度, 分析可能与降低TGF-β1、TNF-α等的含量及抑制PDGF-β受体的表达有关[50,51].

4.1.2 二氢黄酮: 二氢黄酮为一种黄酮类衍生物, 在植物界中常以游离或结合型存在, 如葡萄柚皮、佛手果实及橙皮中均有二氢黄酮的存在. 以柚皮素为例, 对于经二甲基亚硝胺所诱导的大鼠肝损伤模型中, 给予柚皮素后的模型大鼠经肝组织检查后发现其肝脏中HSC的数量明显降低, 说明柚皮素对二甲基亚硝胺所致的肝损伤大鼠具有显著的护肝作用和抗肝纤维化功效[52].

4.1.3 其他黄酮类: 水飞蓟素是从菊科植物水飞蓟的果实中提取的一种黄酮木质素类化合物, 包括4个同分异构体, 其中其主要药理作用的是水飞蓟宾. 相关科学实验的研究[53]表明, 对乙醇性肝纤维化模型大鼠经灌胃给予水飞蓟宾高、中、低剂量组后, 其肝内Hyp含量、Ⅲ型前胶原和Ⅳ型胶原含量对比于模型组有明显的下降, 肝细胞水肿、坏死情况得到明显改善, 汇管区结缔组织增生程度不明显, 说明水飞蓟宾对乙醇性肝纤维化具有良好的治疗效果. 此外, 还有研究[54]表明, 经注射CCl_4所致的肝纤维化模型大鼠灌胃给予水飞蓟宾4 wk和6 wk后, CTGF的表达显著减少, 间接产生抑制HSC增殖和胶原沉积的作用.

4.2 多糖

多糖是由至少10个单糖组成的高聚碳水化合物, 是许多植物药材的主要活性成分之一, 目前临床上已公认多糖具有抗病毒、抗癌、降血糖及免疫调节等诸多功效. 多糖种类繁多, 本文以黄芪多糖和虫草多糖为例介绍其抗肝纤维化的研究进展.

4.2.1 黄芪多糖: 黄芪多糖(astragalus polysaccharide, APS)是植物药黄芪中非常重要的一类有效活性成分, 在张晨等[55]的研究中得出结论, 经APS高剂量组干预后的大鼠肝纤维化程度较模型组有明显的改善, 肝纤维化四项的水平有明显降低, Ⅰ型胶原含量减少, 说明APS对CCl_4所致的大鼠肝纤维化模型有明显的治疗作用, 其机制可能与抑制胶原合成与分泌有关. 秦哲等[56]也在研究中发现, 在皮下注射CCl_4制备大鼠肝纤维化模型的同时给予APS的主要组分FAPS干预8 wk后, 大鼠肝组织中Hyp含量、Ⅳ型胶原水平、血清ALT、AST、ALP活性均显著降低, 说明APS(FAPS)对CCl_4所致大鼠化学性肝纤维化有一定的修复作用.

4.2.2 虫草多糖: 虫草多糖是从冬虫夏草菌丝中提取的一类半乳甘露聚糖, 据现代药理学研究显示, 虫草多糖具有护肝肾、抗氧化、抗癌和免疫调节等功效[57,58], 彭景华[59]的研究表明, 虫

草多糖对二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化有显著的治疗效果, 其肝组织内Hyp的含量和血清肝功能指标显著降低, 胶原染色结果也显示胶原含量较模型组有明显下降, 表明虫草多糖具有抗肝纤维化和缓解肝损伤的功效. 李风华等[60]的研究也能证明上述结论, 并提示其作用机制可能是降低肝组织内Ⅰ、Ⅳ型胶原含量和促使MMP-2的表达增多.

4.3 萜类

4.3.1 倍半萜: 倍半萜如青蒿琥酯, 青蒿琥酯是青蒿素的水溶性衍生物, 青蒿素是从菊科植物黄花蒿中分离纯化得到的倍半萜内酯类化合物, 主要用于疟疾等疾病的治疗. 近来研究表明, 青蒿琥酯可以阻止CCl_4所致肝纤维化小鼠的肝内胶原在肝小叶附近积聚[61], 并抑制活化的HSC持续增殖, 导致TIMP-1的表达减少, 间接增强MMP-1的活性, 加速对胶原的降解[62]. 此外, 杨冬娣等[63]的实验结果表明, 青蒿琥酯有降低Ⅰ、Ⅲ型胶原表达的作用. 由此可见, 青蒿琥酯可以通过多种方式发挥其抗肝纤维化的药理作用.

4.3.2 四环三萜: 三七总皂苷(total saponins of panax notoginseng, PNS)又名三七总苷, 是五加科植物三七Panax notoginseng(Burk.)F.H.Chen的主要有效活性成分. 三七总苷主要包括人参皂苷Rb1、人参皂苷Rg1 以及三七皂苷R1, 属于四环三萜类化合物. 研究[64]表明, 经免疫组织化学观察三七总皂苷能减轻CCl_4造成的小鼠肝纤维化程度, 并提示其可能通过抑制Ⅰ、Ⅲ型胶原和TGF-β1表达发挥作用. 另外从m RNA水平观察, 三七总皂苷能抑制肝纤维大鼠TIMP-1并促进MMP-13的表达, 促进胶原降解[65].

4.3.3 五环三萜: 熊果酸(ursolic acid, UA)又名乌索酸, 是一种广泛分布于植物药材(如连翘、山楂、女贞子等)中的五环三萜类化合物, 具有抗炎杀菌、降血糖、抗胆汁淤积及恢复肝功等作用. 日本学者的研究[66]结果表明, UA在诱导MFB凋亡的同时, 并不会对正常的肝细胞或静息态的HSC产生促凋亡的效果. 此外, UA还可以通过阻止HSC的激活来延缓或改善肝纤维化病情[67].

5 结语

本文综合阐述了肝纤维化的发病机制, 以及近年来被证实具有抗肝纤维化作用的中药及单体的防治机制, 旨在为中药材及单体化合物治疗肝纤维化的研究提供更加明确的理论基础和科学依据. 中医药是中华民族文明传承中的无价瑰宝, 目前其治疗理念及手段正在逐渐地为世界各地所接受, 各类科学研究也证实中药对各类无良好诊治手段的疾病有着积极的治疗效果, 和广阔的应用前景. 但在一定程度上, 中药治疗各类疾病的过程中也存在着一些问题: (1)中药有效部位、有效成分的概念较为笼统, 应对此进行更加深入的研究, 分离提纯并最终确定有效单体, 为临床治疗提供更为直接的方案; (2)药物的毒理学评价及药效学评价不够全面充分; (3)目前实验型所用动物肝纤维化模型较为单一, 而实际的病理过程中由于肝纤维化的诱因种类繁多, 发病机制和程度各不相同, 在这一点上单纯的实验型动物模型并不能满足研究需要; (4)在明确中药对肝纤维化的防治效果之后, 应该采取更有效的治疗手段, 如药物与物理治疗相结合, 中医与西医技术相结合等方式达到更理想的治疗效果.

6 参考文献

1 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250 [PMID: 10644669]

2 Choi JH, Hwang YP, Choi CY, Chung YC, Jeong HG. Anti-fibrotic effects of the anthocyanins isolated from the purple-fleshed sweet potato on hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine administration in rats. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 3137-3143 [PMID: 20728498 DOI: 10.1016/j.fct.2010.08.009]

3 邵祥强, 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 268-274

4 Eng FJ, Friedman SL. Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G7-G11 [PMID: 10898741]

5 Lamireau T, Desmoulière A, Bioulac-Sage P, Rosenbaum J. Mechanisms of hepatic fibronegesis. *J Archives De Pédiatrie Organe Officiel De La Société Franaise De Pédiatrie* 2002; 9: 392

6 Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 231-242 [PMID: 15115333 DOI: 10.1016/j.dld.2004.01.003]

7 高润平, 齐晓艳. 肝纤维化的发生机制与治疗进展. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2263-2269

8 Choi SS, Diehl AM. Epithelial-to-mesenchymal transitions in the liver. *Hepatology* 2009; 50: 2007-2013 [PMID: 19824076 DOI: 10.1002/hep.23196]

9 Friedman SL, Arthur MJP. Reversing hepatic fibrosis. *J Sci Med* 2002

10 Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis:

signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69-d77 [PMID: 12456323]
11 张莎莎, 吕文良, 张旭, 陈兰羽, 杨广栋, 李娟梅, 徐晨光. 肝纤维化的发病机制研究进展. 浙江中医药大学学报 2011; 5: 797-802
12 陈宵瑜, 杨长青. 肝纤维化发生机制研究新进展. 实用肝脏病杂志 2016; 1: 121-124
13 Milani S, Herbst H, Schuppan D, Hahn EG, Stein H. In situ hybridization for procollagen types I, III and IV mRNA in normal and fibrotic rat liver: evidence for predominant expression in nonparenchymal liver cells. *Hepatology* 1989; 10: 84-92 [PMID: 2737606 DOI: 10.1002/hep.1840100117]
14 齐海宇, 孙芳芳, 阴赫宏. 肝纤维化的病因及其发病机制. 中国医刊 2011; 46: 12-14
15 Weiskirchen R, Tacke F. Liver Fibrosis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Dig Dis* 2016; 34: 410-422 [PMID: 27170396 DOI: 10.1159/000444556]
16 Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1064-1074 [PMID: 17397961 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.01.029]
17 Shin HW, Park SY, Lee KB, Shin E, Nam SW, Lee JY, Jang JJ. Transcriptional profiling and Wnt signaling activation in proliferation of human hepatic stellate cells induced by PDGF-BB. *Korean J Hepatol* 2009; 15: 486-495 [PMID: 20037267 DOI: 10.3350/kjhep.2009.15.4.486]
18 Thieringer F, Maass T, Czochra P, Klopcic B, Conrad I, Friebe D, Schirmacher P, Lohse AW, Blessing M, Galle PR, Teufel A, Kanzler S. Spontaneous hepatic fibrosis in transgenic mice overexpressing PDGF-A. *Gene* 2008; 423: 23-28 [PMID: 18598744 DOI: 10.1016/j.gene.2008.05.022]
19 Borkham-Kamphorst E, Herrmann J, Stoll D, Treptau J, Gressner AM, Weiskirchen R. Dominant-negative soluble PDGF-beta receptor inhibits hepatic stellate cell activation and attenuates liver fibrosis. *Lab Invest* 2004; 84: 766-777 [PMID: 15077122 DOI: 10.1038/labinvest.3700094]
20 Gressner OA, Gressner AM. Connective tissue growth factor: a fibrogenic master switch in fibrotic liver diseases. *Liver Int* 2008; 28: 1065-1079 [PMID: 18783549 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01826.x]
21 Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210 [PMID: 18161745 DOI: 10.1002/path.2277]
22 Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10. *J Cell Biol* 1991; 114: 1285-1294 [PMID: 1654338]
23 Attisano L, Wrana JL. Signal transduction by the TGF-beta superfamily. *Science* 2002; 296: 1646-1647 [PMID: 12040180 DOI: 10.1126/science.1071809]
24 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙. TGF-β/smad信号转导通路与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1601-1605
25 孙校男, 王先开, 娄国强. Smad蛋白和肝纤维化. 国外医学流行病学传染学分册 2005; 32: 243-245
26 Saile B, Matthes N, Knittel T, Ramadori G. Transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha inhibit both apoptosis and proliferation of activated rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999; 30: 196-202 [PMID: 10385656 DOI: 10.1002/hep.510300144]
27 付玲珠, 郑婷, 张永生. TGF-β/smad信号转导通路与肝纤维化研究进展. 中国临床药理学与治疗学 2014; 19: 1189-1195
28 Wasser S, Ho JM, Ang HK, Tan CE. Salvia miltiorrhiza reduces experimentally-induced hepatic fibrosis in rats. *J Hepatol* 1998; 29: 760-771 [PMID: 9833914]
29 刘丽, 姜慧卿, 张晓岚. 丹参单体IH764-3对H2O2刺激肝星状细胞增殖和胶原合成的影响及其机制. 中国应用生理学杂志 2003; 19: 78-81
30 王占魁, 姜慧卿, 刘丽, 张晓岚. 丹参单体IH764-3抗肝纤维化作用研究. 中国中西医结合消化杂志 2004; 12: 140-142
31 秦冬梅, 胡利萍, 曹文疆, 王新春, 张永军, 张悦新. 维药菊苣提取物对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用. 中国实验方剂学杂志 2011; 17: 128-131
32 Ahmed B, Bawa S, Siddiqui A B, Alam T, Alam S A. Components from seeds of Cichorium intybus Linn. *J Indian Journal of Chemistry* 2002; 41B: 2701-2705
33 Ahmed B, Khan S, Masood MH, Siddique AH. Anti-hepatotoxic activity of cichotyboside, a sesquiterpene glycoside from the seeds of Cichorium intybus. *J Asian Nat Prod Res* 2008; 10: 223-231 [PMID: 18335337 DOI: 10.1080/10286020701590764]
34 Qin D, Wen Z, Nie Y, Yao G. Effect of Cichorium Glandulosum Extracts on CCl4-Induced Hepatic Fibrosis. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15: e10908 [PMID: 24693382 DOI: 10.5812/ircmj.10908]
35 秦冬梅, 文志萍, 王新春, 曹文江, 陈文. 维药毛菊苣萃取物对肝纤维化大鼠的保护作用. 中国医院药学杂志 2013; 33: 1480-1483
36 徐方明, 过建春, 包剑锋, 王运发, 徐骐. 黄芪多糖对继发性胆汁淤积性肝纤维化大鼠模型TGF-β_1的影响. 中华中医药学刊 2012; 5: 1026-1029
37 孙玉凤, 冯志杰, 孙泽明, 姚希贤. 黄芪抗肝纤维化的实验研究. 河北中医药学报 2008; 23: 9-10
38 阎小女, 王金茹, 韩子岩. 丹参与黄芪配伍干预四氯化碳诱导大鼠肝损害的实验研究. 山西医科大学学报 2014; 45: 450-452
39 杜宇琼, 车念聪, 赵晖, 法振鹏, 季巍巍. 黄芪对肝纤维化大鼠肝组织TIMP-1及MMP-1表达的影响. 北京中医药大学学报 2013; 36: 775-778
40 吴建良, 刘成海. 冬虫夏草对肝纤维化的作用. 中西医结合肝病杂志 2001; 11: 382-384
41 吴建良, 王志勇, 孙丽伟, 郭赟, 付金龙, 刘成海. 冬虫夏草对肝纤维化小鼠Smad3蛋白表达的影响. 中国中医急症 2011; 20: 1786-1788
42 吴素体, 白金霞, 王冶, 戴领, 吕青远, 于超, 韩晋, 袁海龙. 冬虫夏草及人工虫草抗肝纤维化作用谱效关系研究. 环球中医药 2013; 6: 801-805
43 张建荣, 刘志刚, 李丽华, 李玉芳, 韩书霞. 苦参素对肝星状细胞胶原降解蛋白MMP13表达的影响. 河北医科大学学报 2011; 32: 928-929
44 顾伟, 范昕建, 吴疆, 牛智强. 胡黄连苷Ⅱ对H2O2损伤L-02细胞的保护作用. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3274-3278
45 吴国栋, 罗端德. 汉防已甲素阻抑大鼠肝纤维化的实验研究. 中西医结合肝病杂志 2002; 4: 228-230

46 权启镇, 王要军, 权源, 权华, 贾爱芹, 江学良, 孙自勤. 复方汉防己冲剂抗肝纤维化的实验研究. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 873-874
47 刘世杰, 姜宏齐, 马英杰. 黄芩苷通过抑制大鼠转化生长因子β1 的表达发挥抗肝纤维化作用. 哈尔滨医科大学学报 2011; 45: 128
48 刘志勇, 叶军, 薛东英. 黄芩苷对肝纤维化大鼠相关细胞因子表达的影响. 中国当代医药 2013; 20: 18-21
49 吴芙蓉, 姜玲, 何晓丽, 张琼, 李培芳, 王静. 橙皮苷对化学性肝纤维化大鼠的保护作用. 中药材 2015; 38: 2390-2393
50 Peng XD, Dai LL, Huang CQ, He CM, Chen LJ. Correlation between anti-fibrotic effect of baicalin and serum cytokines in rat hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4720-4725 [PMID: 19787836]
51 Wu YL, Lian LH, Wan Y, Nan JX. Baicalein inhibits nuclear factor-κB and apoptosis via c-FLIP and MAPK in D-GalN/LPS induced acute liver failure in murine models. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 526-534 [PMID: 20850421 DOI: 10.1016/j.cbi.2010.09.008]
52 Lee MH, Yoon S, Moon JO. The flavonoid naringenin inhibits dimethylnitrosamine-induced liver damage in rats. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 72-76 [PMID: 14709902]
53 黄静, 龙子江, 李丽, 陆松侠. 水飞蓟宾胶囊对酒精性肝纤维化大鼠的保护作用. 中成药 2016; 38: 229-234
54 宋维芳, 许瑞龄, 王登妮, 王明亮, 宋彬妤, 徐军全. 水飞蓟宾对大鼠实验性肝纤维化发生发展作用机制的研究. 山西医科大学学报 2009; 40: 423-426
55 张晨, 黄进, 詹菲, 张进. 黄芪多糖对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的保护作用. 世界中医药 2015; 6: 887-890
56 秦哲. 黄芪发酵后主要有效成分变化分析及多糖对大鼠实验性肝纤维化影响. 甘肃省: 甘肃农业大学, 2012
57 Ji NF, Yao LS, Li Y, He W, Yi KS, Huang M. Polysaccharide of Cordyceps sinensis enhances cisplatin cytotoxicity in non-small cell lung cancer H157 cell line. *Integr Cancer Ther* 2011; 10: 359-367 [PMID: 21382957 DOI: 10.1177/1534735410392573]
58 Shen W, Song D, Wu J, Zhang W. Protective effect of a polysaccharide isolated from a cultivated Cordyceps mycelia on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in PC12 cells. *Phytother Res* 2011; 25: 675-680 [PMID: 21043033 DOI: 10.1002/ptr.3320]
59 彭景华, 李雪梅, 胡义扬, 冯琴. 虫草多糖对二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化大鼠脂质过氧化及肝细胞再生的影响. 中国中药杂志 2013; 38: 391-396
60 李风华, 刘平, 熊卫国, 徐光福. 虫草多糖逆转DMN诱导大鼠肝纤维化的作用及机制研究. 中国中药杂志 2006; 31: 1968-1971
61 方步武, 来丽娜, 林雅军, 马敏, 甄山林, 林秀珍, 崔志清, 高卫真, 张才丽, 娄建石. 青蒿琥酯抗四氯化碳致大鼠肝纤维化的作用. 中国药理学通报 2005; 21: 762-763
62 陈津岩, 刘金元, 杨冬娣, 何赞厚. 青蒿琥酯对肝纤维化小鼠肝组织中MMP-1及TIMP-1的影响. 中医药信息 2009; 26: 129-131
63 杨冬娣, 刘金元, 张慧婕, 何赞厚. 青蒿琥酯对肝纤维化小鼠肝组织中Ⅰ型、Ⅲ型胶原表达的影响. 河南中医 2009; 29: 654-655
64 石小枫, 徐曼, 刘杞. 三七总皂甙对肝纤维化大鼠Ⅰ、Ⅲ型胶原及TGF－β1的影响. 中药药理与临床 2001; 17: 7-8
65 姜辉, 夏伦祝, 李颖, 李翔, 吴健. 三七总皂苷对肝纤维化大鼠基质金属蛋白酶-13及其抑制因子-1表达的影响. 中国中药杂志 2013; 38: 1206-1210
66 Wang X, Ikejima K, Kon K, Arai K, Aoyama T, Okumura K, Abe W, Sato N, Watanabe S. Ursolic acid ameliorates hepatic fibrosis in the rat by specific induction of apoptosis in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2011; 55: 379-387 [PMID: 21168456 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.040]
67 周娟娟, 朱萱. 熊果酸抗肝纤维化作用及其机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3390-3395

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 966-973

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.966

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

基础研究 BASIC RESEARCH

VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡的作用

叶艳清, 张 蕾, 谢 军, 朱海燕, 谢 云, 曾 斌

背景资料

肝癌是常见的恶性肿瘤, 居恶性肿瘤相关性死因第3位. 目前肝癌的治疗方法为手术、介入及放化疗, 但效果均欠佳. 二甲双胍是一种临床上最常用的降血糖药物, 近年来其抗肿瘤作用及减少肿瘤相关性死亡引起了研究者的关注.

叶艳清, 张蕾, 谢军, 朱海燕, 谢云, 曾斌, 赣南医学院第一附属医院消化内科 江西省赣州市 341000

叶艳清, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床及消化系肿瘤研究.

基金项目: 赣州市指导性科技计划基金资助项目, No. GZ2015ZSF013; 江西省卫生计生委科技计划基金资助项目, No. 20175355.

作者贡献分布: 叶艳清、张蕾、谢军、朱海燕、谢云及曾斌对此文所作贡献均等; 此课题由叶艳清与谢军设计; 研究过程由叶艳清、张蕾及朱海燕操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由谢云与曾斌提供; 数据分析由叶艳清完成; 本论文写作由叶艳清与谢军完成.

通讯作者: 叶艳清, 主治医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院消化内科. gnmu2002@126.com
电话: 0797-8285605

收稿日期: 2016-12-23
修回日期: 2017-03-02
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Role of VEGF in metformin induced apoptosis of HepG2 cells

Yan-Qing Ye, Lei Zhang, Jun Xie, Hai-Yan Zhu, Yun Xie, Bin Zeng

Yan-Qing Ye, Lei Zhang, Jun Xie, Hai-Yan Zhu, Yun Xie, Bin Zeng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

同行评议者

向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院; 许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

Supported by: the Technology Guidance Program of Ganzhou, No. GZ2015ZSF013; and Jiangxi Provincial Health and Family Planning Commission Science and Technology Project, No. 20175355.

Correspondence to: Yan-Qing Ye, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. gnmu2002@126.com

Received: 2016-12-23
Revised: 2017-03-02
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To investigate the molecular mechanism of metformin induced apoptosis of HepG2 cells.

METHODS

HepG2 cells were treated with different concentrations (0-20 mmol/L) of metformin (MET) for 24 h or 10 mmol/L MET for different times (0-48 h), and the effect of MET on cell proliferation was measured by MTT assay. Annexin V-FITC/PI flow cytometry was used to determine the apoptosis rate. RT-PCR was used to analyze the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in HepG2 cells treated with MET.

RESULTS

MET had an obvious inhibitory effect on HepG2 cell proliferation. After treatment with 0, 5, 10, 15, and 20 mmol/L MET for 24 h, the relative cell viability rates of HepG2 cells were 100%, 80.56% ± 0.72%, 71.06% ± 0.70%, 64.73% ± 0.35%, and 54.73% ± 0.40%, respectively, showing a dose-dependent manner. After treatment with 10 mmol/L MET for 0, 12, 24, 36, and 48 h, the relative cell viability rates of HepG2 cells were 100%, 83.40% ± 0.70%, 69.86% ± 0.45%, 60.40% ± 0.88%, and 50.70% ± 0.45%, respectively, showing a time-dependent manner. Annexin V-FITC/PI flow cytometry

revealed that the apoptosis rates of HepG2 cell were increased after treatment with 0, 5, 10, 15, and 20 mmol/L MET for 24 h, and the apoptosis rates were 2.78% ± 0.68%, 9.33% ± 0.22%, 17.13% ± 0.10%, 21.61% ± 0.20%, and 25.26% ± 1.09%, respectively, showing a dose-dependent manner. The apoptosis rates of HepG2 cells were increased after treatment with 10 mmol/L for 0, 12, 24, 36, 48 h, and the apoptosis rates were 2.05% ± 0.04%, 8.10% ± 0.08%, 16.53% ± 0.93%, 20.95% ± 0.16%, and 25.65% ± 0.44%, showing a time-dependent manner. The expression of VEGF decreased after treatment with different concentrations of MET for 24 h or 10 mmol/L MET for different times, showing a dose- and time-dependent manner.

CONCLUSION

MET can inhibit HepG2 cell proliferation via inducing apoptosis, which may involve the expression of VEGF.

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

Key Words: Metformin; Apoptosis; HepG2 cell; Vascular endothelial growth factor

Ye YQ, Zhang L, Xie J, Zhu HY, Xie Y, Zeng B. Role of VEGF in metformin induced apoptosis of HepG2 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 966-973 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/966.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.966

摘要

目的

初步探讨二甲双胍(metformin, MET)诱导人肝癌HepG2细胞凋亡的分子机制.

方法

将不同浓度的MET(0-20 mmol/L)作用于HepG2细胞24 h或10 mmol/LMET作用于HepG2细胞不同时间(0-48 h), 采用MTT法测定MET抑制细胞增殖效应. 将HepG2细胞暴露于不同浓度的MET(0-20 mmol/L)作用24 h或10 mmol/L MET不同时间(0-48 h), 用Annexin V-FITC/PI流式双染来测定其细胞凋亡率; 用RT-PCR检测不同浓度MET作用于HepG2细胞或相同浓度作用于HepG2细胞不同时间后血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达的变化, 以了解MET诱导HepG2细胞凋亡与VEGF的关系.

结果

MET对HepG2细胞生长有明显的抑制作用. 不同浓度MET(0、5、10、15、20 mmol/L)处理HepG2细胞24 h后, 其相对细胞活力分别为100%、80.56%±0.72%、71.06%±0.70%、64.73%±0.35%、54.73%±0.40%, 呈现浓度依赖性; 10 mmol/L MET作用于HepG2细胞0、12、24、36、48 h后, 其相对相对细胞活力分别为100%、83.40%±0.70%、69.86%±0.45%、60.40%±0.88%、50.70%±0.45%, 呈现时间依赖性. 不同浓度MET(0、5、10、15、20 mmol/L)处理HepG2细胞24 h后, Annexin V-FITC/PI流式双染提示细胞凋亡明显增加, 其凋亡率分别为2.78%±0.68%、9.33%±0.22%、17.13%±0.10%、21.61%±0.20%、25.26%±1.09%, 呈现浓度依赖性; 10 mmol/LMET作用于HepG2细胞12、24、36、48 h后, Annexin V-FITC/PI流式双染提示细胞凋亡明显增加, 其凋亡率分别为2.05%±0.04%、8.10%±0.08%、16.53%±0.93%、20.95%±0.16%、25.65%±0.44%, 呈现时间依赖性. 随着MET浓度的升高或作用时间延长, VEGF的表达均减少, 呈现剂量或时间依赖性.

结论

二甲双胍可以通过诱导HepG2细胞凋亡来抑制其增殖, 其过程可能与抑制VEGF的表达有关.

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

关键词: 二甲双胍; 凋亡; HepG2细胞; 血管内皮生长因子

核心提要: 二甲双胍可以减少多种恶性肿瘤的发生及肿瘤相关性死亡已得广泛证实. 本文通过体外实验证实二甲双胍可以诱导HepG2细胞凋亡, 对未来肝癌的治疗提供新思路.

叶艳清, 张蕾, 谢军, 朱海燕, 谢云, 曾斌. VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 966-973 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/966.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.966

0 引言

肝癌的发病率居常见恶性肿瘤第5位, 居恶性肿瘤相关死因第3位[1]. 在发达国家, 由于生活

研发前沿

本研究发现, 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡可能与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)有关, 提示肝癌的发生及发展与VEGF密切相关, 为以后研发新的药物提供一定参考.

相关报道
Zhang等通过大量流行病学证实, 与不服用二甲双胍相比, 服用二甲双胍可以减少糖尿病患者发生肝癌, 但机制不明. 本研究通过体外实验, 拟进一步揭示其可能机制.

水平高及西方生活习惯, 酒精性及非酒精性脂肪性肝病急剧增加, 使肝癌的发病率持续攀升; 而在发展中国家, 则由于乙肝和丙肝病毒的感染率较高, 肝癌的新发病例也持续增加, 其中中国占一半以上. 肝癌的治疗主要分为手术治疗、介入治疗、放射治疗、生物治疗、中医中药治疗及综合治疗等[2]. 手术切除是早期肝癌的唯一有效方法. 但早期肝癌往往没有明显的症状, 而当患者出现症状就诊时大多数已经丧失了手术治疗的机会. 因此, 寻找综合治疗尤其是化学治疗的新方法显得十分重要.

近年来, 由于生活水平的提高, 肥胖、代谢综合征及糖尿病等慢性病成为全世界的常见病、多发病; 大量的流行病学调查表明, 糖尿病不仅与血管病变的发展有关, 而且与多种恶性肿瘤如胰腺癌、乳腺癌、肝癌、结直肠癌发生密切相关[3-6]. 有趣的是, 流行病学与临床观察显示二甲双胍降低多种肿瘤的发病率, 改善合并2型糖尿病的肿瘤患者的预后并能提高生存率[7]. 大量前瞻性及回顾性研究均证实, 与不用二甲双胍的糖尿病患者比较, 用二甲双胍治疗的糖尿病患者发生肝癌、肺癌、胰腺癌等恶性肿瘤风险降低, 还发现二甲双胍应用可减少多种恶性肿瘤死亡风险, 延长生存时间, 改善预后; 另外, 在正常剂量范围内, 使用时间越长及剂量越大, 肿瘤的发生率进一步降低. 因此, 二甲双胍有望成为一个新的肿瘤治疗药物或辅助抗肿瘤药物. 新近, 体外实验也证实, 二甲双胍抑制多种肝癌细胞株如HepG2、SMC-7721、Huh-7、Bel-7402等的增殖, 甚至诱导其凋亡, 其机制却不完全清楚, 可能与细胞周期阻滞、激活MAPK、抑制mTOR通路等相关[8-10]. 肿瘤的主要特征是肿瘤细胞的快速生长并伴有远处转移. 肿瘤的生长、侵袭、转移与肿瘤的新生血管密切相关. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知作用最强的血管生成诱导因子, VEGF有抑制肿瘤细胞凋亡的作用[11]. 例如VEGF可诱导抗凋亡蛋白Bcl-2的表达, 直接抑制肿瘤细胞的凋亡, 同时增强肿瘤细胞对放疗的耐受性及影响免疫功能. 肝癌是典型的富血管肿瘤, 理论上通过抑制VEGF对抗肿瘤意义重大. 大量的临床流行病学研究证实, 二甲双胍可减少肝癌的发生及肝癌相关死亡. 我们早期体外研究也证实, 二甲双胍可抑制HepG2增殖, 但其机制仍不明确.

本研究通过观察不同浓度二甲双胍对肝癌HepG2细胞凋亡、VEGF及相关凋亡蛋白表达的影响, 初步探讨VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡中的作用, 为其成为未来安全有效的肝癌预防与治疗药物提供初步理论依据, 为肝癌的防治及转移提供新思路.

1 材料和方法

1.1 材料 DMEM培养基(GIBCO公司, 美国); 胎牛血清(BI生物有限公司); 二甲双胍(metformin, Amerco公司); 0.25%胰蛋白酶(凯基生物有限公司); Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒(Yeasen, 美国); Zon Reagent TRIzol总RNA提取试剂盒、HiFiScript cDNA第一链合成试剂盒(CWBIO康为世纪).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: HepG2细胞培养于含10%胎牛血清的DMEM培养基(含青、链霉素各100 IU/L)中, 3 d传代1次, 用0.25%的胰酶和0.01%EDTA溶液消化后, 按一比三传代到25 cm^2培养瓶中培养, 单层培养和孵化于培养箱中, 在37 ℃、95%湿度和50 mL/L CO_2的条件下进行培养, 24 h后进行各项预处理. MTT细胞存活力测定则传代于96孔板中.

1.2.2 细胞存活率测定: 细胞按每孔5×10^3个细胞在200 μL培养基中传代至96孔板中, 生长12 h后弃原培养基, 不同浓度组分别加入0、5、10、15、20 mmol/L MET培养基进行培养, 每孔设6个复孔, 并设调零孔; 24 h后每孔分别加入20 μL MTT(5 g/L), 继续孵育4 h后弃培养基, 加入150 μL DMSO, 避光剧烈振荡5 min后, 用酶标仪在492 nm处测吸光值; 不同时间组则分别在培养12 h后弃原培养基后, 每孔设6个复孔, 并设调零孔, 48 h组加入含10 mmol/L MET培养基, 以后每隔12 h分别再次取1组加入后含10 mmol/L MET培养基, 直至48 h后每孔分别加入20 μL MTT(5 g/L), 继续孵育4 h后弃培养基, 加入150 μL DMSO, 避光剧烈振荡5 min后, 用酶标仪在492 nm处测吸光值, 相对细胞活力计算为加药处理组的吸光值与未加药正常组吸光值的比值.

1.2.3 Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪检测细胞凋亡率: 用Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪测定细胞凋亡率, 分不同浓度MET作用

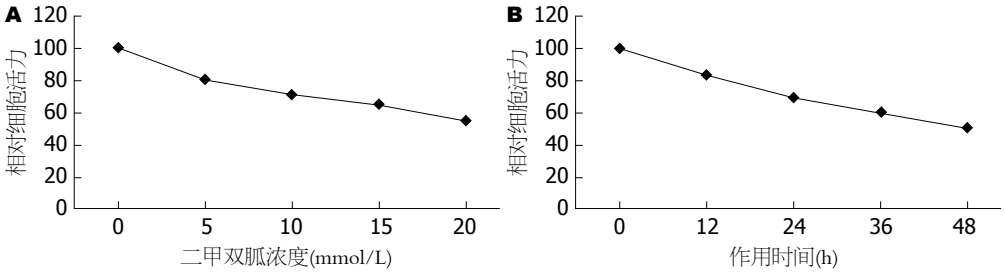


图 1　MTT测定二甲双胍作用HepG2细胞后细胞活力的变. A: 二甲双胍浓度; B: 二甲双胍作用时间.

创新盘点
本文通过实验证实了二甲双胍可以诱导HepG2细胞凋亡后, 再进一步证实此过程可能与VEGF的表达减少有关, 从而为以后的研究提供方向.

24 h组及10 mmol/L处理不同时间组. 按要求对细胞进行预处理后, 用0.25%的胰酶消化细胞后收集细胞. 加入300 μL的1×Binding Buffer悬浮细胞; 加入5 μL的Annexin V-FITC混匀后, 避光, 室温孵育15 min; 上机前5 min再加入5 μL的PI染色; 最后补加200 μL的1×Binding Buffer进行上机检测细胞凋亡率.

1.2.4 荧光定量PCR测定VEGF相对表达量情况: 从UCSC基因组数据库网站(http://genome.ucsc.edu/index.html)检索*VEGF*基因序列, 引物设计使用Primer 3.0在线软件, 并委托上海生工公司合成(序列如下: VEGF正向引物序列: GCACATAGAGAGAATGAGCTTCC; 反向引物序列: CTCCGCTCTGAACAAGGCT; β-actin正向引物序列: ATCGTCCACCGTAAATGC; 反向引物序列: TGAAGTGGTAGTCGGGTG). 不同浓度MET(0、5、10、15、20 mmol/L)与细胞孵育24 h或用10 mmol/L MET处理细胞0-48 h. 在细胞被处理后, 经过以下步骤: 总RNA的提取(Zon Reagent TRIzol总RNA提取试剂盒)、cDNA的合成(HiFiScript cDNA试剂盒)、用合成的cDNA进行荧光定量PCR. 荧光定量PCR步骤: (1)向96孔板中加入反应混合液10 μL、相应引物0.5 μL、cDNA 2 μL、水7.5 μL; (2)每个反应在同一块反应板中至少重复2次; (3)加样后, 在RT-PCR仪中按以下反应: 95 ℃ 3 min、95 ℃ 10 s、50 ℃ 30 s、72 ℃ 30 s、40个循环. 反应完成后, 荧光定量PCR仪反应程序将提供每个反应孔在同一"门槛"下的Ct值.

统计学处理 所有的实验均重复3次, 各组数据均用mean±SD表示, 各组均数用SPSS16.0软件进行非配对*t*检验或单因素方差分析. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 二甲双胍抑制HepG2细胞增殖 MET处理HepG2细胞后, 细胞相对存活率明显下降, 并且呈现剂量和时间依赖性. 从图1可以看出, 0、5、10、15、20 mmol/L MET浓度组细胞相对活力分别为100%、80.56%±0.72%、71.06%±0.70%、64.73%±0.35%、54.73%±0.40%($P<0.05$); 从图1可以看出, 10 mmol/L MET处理细胞0、12、24、36、48 h后, 其细胞相对活力分别为100%、83.40%±0.70%、69.86%±0.45%、60.40%±0.88%、50.70%±0.45%($P<0.05$).

2.2 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡 不同浓度的MET(0、5、10、15、20 mmol/L)处理HepG2细胞24 h后, 随着MET浓度的升高, Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪检测细胞凋亡率明显增加, 其凋亡率分别为2.78%±0.68%、9.33%±0.22%、17.13%±0.10%、21.61%±0.20%、25.26%±1.09%($P<0.05$, 图2), 呈现剂量依赖性; 用10 mmol/L MET处理HepG2细胞不同的时间(0、12、24、36、48 h)后, Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪检测细胞凋亡率明显增加, 其凋亡率分别为2.05%±0.04%、8.10%±0.08%、16.53%±0.93%、20.95%±0.16%、25.65%±0.44%($P<0.05$, 图3), 呈现剂量依赖性.

2.3 二甲双胍对VEGF表达的影响 用荧光定量PCR检测不同浓度MET处理HepG2细胞24 h或10 mmol/LMET处理HepG2细胞不同时间后VEGF相对表达量的变化. 图4表明, 经不同浓度(0、5、10、15、20 mmol/L)MET处理HepG2细胞24 h后, VEGF的相对表达量明显减少, 差别有统计学意义($P<0.05$); 图5表明, 用10 mmol/L MET处理HepG2细胞0-48 h后, VEGF的相对表达量明显减少, 差别有统计学意义($P<0.05$).

3 讨论

二甲双胍作为一种非常有效的降血糖药物, 数十年来广泛用于治疗2型糖尿病. 相对于其他口服降糖药物及胰岛素而言, 二甲双胍具有服

应用要点

本研究通过体外实验证实, 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡可能与VEGF有关, 可能为以后开发相关肝癌治疗药物提供理论参考.

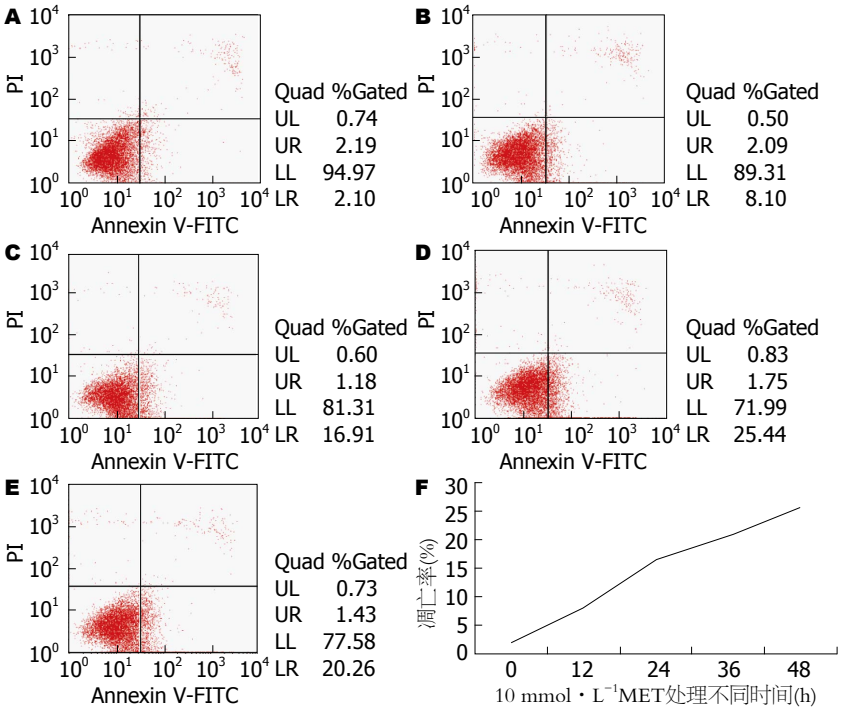


图 2　二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡呈现时间依赖性. HepG2细胞暴露于10 mmol/L二甲双胍处理不同时间后Annexin V-FITC/PI双染流式图. A: 0 h; B: 12 h; C: 24 h; D: 36 h; E: 48 h; F: 统计图.

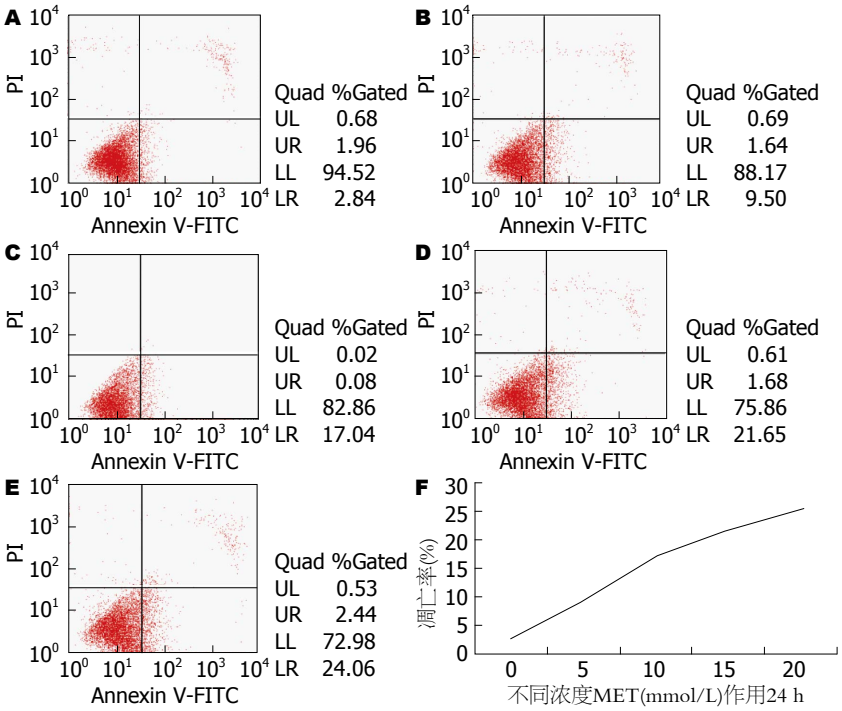


图 3　二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡呈现剂量依赖性. HepG2细胞暴露不同浓度二甲双胍处理24 h后Annexin V-FITC/PI双染流式图. A: 对照组; B: 5 mmol/L; C: 10 mmol/L; D: 15 mmol/L; E: 20 mmol/L; F: 统计图.

用方便、没有低血糖的不良反应及不增加患者体质量等特点. 近年来, 随着临床流行病学研究的广泛兴起, 二甲双胍对多种恶性肿瘤患者可能有一定的保护作用; 其表现为与不服用二甲双胍患者相比, 服用二甲双胍可以减少恶性肿瘤的发生率、延缓恶性肿瘤进展及转移、减少恶性肿瘤相关性死亡或延长恶性肿瘤患者的生命[12,13]. 流行病学调查显示, 使用

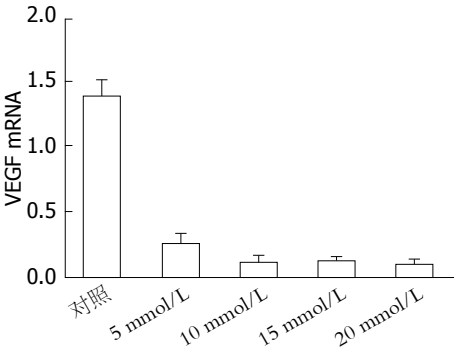


图 4　不同浓度二甲双胍处理HepG2细胞24 h VEGF表达RNA的变化. VEGF: 血管内皮生长因子.

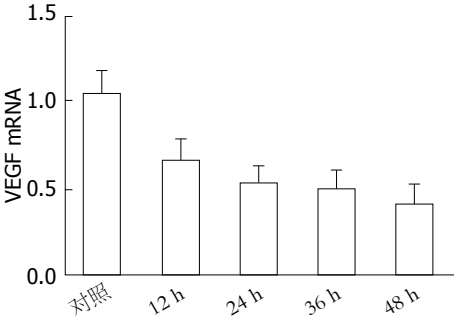


图 5　10 mmol/L二甲双胍处理HepG2细胞不同时间VEGF表达RNA的变化. VEGF: 血管内皮生长因子.

二甲双胍治疗的2型糖尿病患者发生恶性肿瘤风险明显下降, 并对恶性肿瘤患者的预后有所改善[14,15], 研究涉及有前列腺癌, 乳腺癌癌, 胰腺癌, 卵巢癌, 肺癌, 胃癌及肝癌等[16-22]. 体外实验研究也有证实, 二甲双胍可抑制多种恶性肿瘤细胞株如MDA-MB-231[23]、ESCC[24]及Huh7[25]的增殖甚至发生凋亡, 但对HepG2细胞却鲜有报道. 本研究首先通过MTT法证实MET抑制HepG2细胞增殖呈现剂量和时间依赖性, 即表明MET对HepG2细胞具有增殖抑制作用. 抑制细胞增殖作用可分为诱导细胞发生坏死或凋亡, 凋亡细胞可表现为细胞膜磷脂酰丝氨酸由脂膜内侧翻向外侧, 且这一变化早于细胞皱缩、染色质浓缩、DNA片断化和细胞膜的通透性增加等凋亡现象; 本研究中, 我们为了证实抑制细胞增殖是否发生凋亡, 我们用Annexin V-FITC/PI双染处理细胞后, 通过流式细胞仪检测, 结果证实, 二甲双胍处理HepG2细胞后, 凋亡率明显增加, 提示二甲双胍抑制HepG2细胞增殖主要是通过诱导凋亡来实现.

VEGF是目前最强的促进血管生长的细胞因子之一, 在许多恶性肿瘤的发生、进展、转移及预后起重要作用[26,27]. 目前许多研究证实, 肿瘤组织表达VEGF明显较正常组织高; 也有研究证实, 肿瘤的转移患者表达较未转移患者明显高[28]. 因此, 关于VEGF与肿瘤的关系成为近年研究的热点. Ersoy等[29]发现, 二甲双胍可以减少糖尿病患者血清VEGF水平, 提示二甲双胍可能有一定抑制VEGF表达的作用. 同时也有研究[30]发现, 二甲双胍可以增加VEGF的降解来延缓糖尿病肾病的进展. 在胰腺癌细胞中, 二甲双胍可以下调VEGF-B的表达来增强白藜芦醇的抗肿瘤作用[31]; 提示二甲双胍抗肿瘤作用可能与下调VEGF的表达有关. 而我们的研究发现, MET处理后, HepG2细胞表达VEGF减少, 提示VEGF可能参与MET诱导HepG2细胞凋亡过程.

总之, MET可以诱导HepG2细胞凋亡, 其过程可能有抑制VEGF表达的参与, 但其详细机制有待进一步研究.

同行评价

本研究证实二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡可能与VEGF有关, 给未来进一步揭示二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡有一定参考, 甚至对研发相关药物提供了理论依据.

4　参考文献

1 Soldera J, Balbinot SS, Balbinot RA, Cavalcanti AG. Diagnostic and Therapeutic Approaches to Hepatocellular Carcinoma: Understanding the Barcelona Clínic Liver Cancer Protocol. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2016; 9: 67-71 [PMID: 27812296 DOI: 10.4137/CGast.S30190]

2 Pinter M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open* 2016; 1: e000042 [PMID: 27843598 DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000042]

3 Bershteĭn LM, Ievleva AG, Vasil'ev DA, Kovalenko IM, Imianitov EN. [Potential sensitivity to metformin of the diabetics suffering and not suffering with cancer: a pharmacogenetic study]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2013; (12): 58-63 [PMID: 24741944]

4 Aung KL, Moore MJ. Metformin for pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2015; 16: 748-749 [PMID: 26067686 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00029-7]

5 Anisimov VN. Metformin for Prevention and Treatment of Colon Cancer: A Reappraisal of Experimental and Clinical Data. *Curr Drug Targets* 2016; 17: 439-446 [PMID: 25738299]

6 Al Hilli MM, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, Cliby WA, Mc Gree ME, Weaver AL, Dowdy SC, Podratz KC. The effect of diabetes and metformin on clinical outcomes is negligible in risk-adjusted endometrial cancer cohorts. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 270-276 [PMID: 26607780 DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.019]

7 Ma SJ, Zheng YX, Zhou PC, Xiao YN, Tan HZ. Metformin use improves survival of diabetic liver cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 66202-66211 [PMID: 27494848 DOI: 10.18632/oncotarget.11033]

8 Bao B, Azmi AS, Ali S, Zaiem F, Sarkar FH.

Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med* 2014; 2: 59 [PMID: 25333034 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.05]

9 Cai D, Sun H, Qi Y, Zhao X, Feng M, Wu X. Insulin-Like Growth Factor 1/Mammalian Target of Rapamycin and AMP-Activated Protein Kinase Signaling Involved in the Effects of Metformin in the Human Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1667-1672 [PMID: 27654259 DOI: 10.1097/IGC.0000000000000818]

10 Ko JC, Chiu HC, Wo TY, Huang YJ, Tseng SC, Huang YC, Chen HJ, Syu JJ, Chen CY, Jian YT, Jian YJ, Lin YW. Inhibition of p38 MAPK-dependent MutS homologue-2 (MSH2) expression by metformin enhances gefitinib-induced cytotoxicity in human squamous lung cancer cells. *Lung Cancer* 2013; 82: 397-406 [PMID: 24138903 DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.09.011]

11 Ferroni P, Riondino S, Guadagni F, Roselli M. VEGF and VTE Risk in Cancer Patients--Letter. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1295 [PMID: 26933177 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2699]

12 Bayraktar S, Hernadez-Aya LF, Lei X, Meric-Bernstam F, Litton JK, Hsu L, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Effect of metformin on survival outcomes in diabetic patients with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer* 2012; 118: 1202-1211 [PMID: 21800293 DOI: 10.1002/cncr.26439]

13 Jacob L, Kostev K, Rathmann W, Kalder M. Impact of metformin on metastases in patients with breast cancer and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1056-1059 [PMID: 27130560 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.003]

14 Wan G, Yu X, Chen P, Wang X, Pan D, Wang X, Li L, Cai X, Cao F. Metformin therapy associated with survival benefit in lung cancer patients with diabetes. *Oncotarget* 2016; 7: 35437-35445 [PMID: 27105507 DOI: 10.18632/oncotarget.8881]

15 Daugan M, Dufaÿ Wojcicki A, d'Hayer B, Boudy V. Metformin: An anti-diabetic drug to fight cancer. *Pharmacol Res* 2016; 113: 675-685 [PMID: 27720766 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.10.006]

16 Hankinson SJ, Fam M, Patel NN. A review for clinicians: Prostate cancer and the antineoplastic properties of metformin. *Urol Oncol* 2017; 35: 21-29 [PMID: 27836248 DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.10.009]

17 Zou J, Hong L, Luo C, Li Z, Zhu Y, Huang T, Zhang Y, Yuan H, Hu Y, Wen T, Zhuang W, Cai B, Zhang X, Huang J, Cheng J. Metformin inhibits estrogen-dependent endometrial cancer cell growth by activating the AMPK-FOXO1 signal pathway. *Cancer Sci* 2016; 107: 1806-1817 [PMID: 27636742 DOI: 10.1111/cas.13083]

18 De Souza A, Khawaja KI, Masud F, Saif MW. Metformin and pancreatic cancer: Is there a role? *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 235-242 [PMID: 26740120 DOI: 10.1007/s00280-015-2948-8]

19 Zhu J, Zheng Y, Zhang H, Sun H. Targeting cancer cell metabolism: The combination of metformin and 2-Deoxyglucose regulates apoptosis in ovarian cancer cells via p38 MAPK/JNK signaling pathway. *Am J Transl Res* 2016; 8: 4812-4821 [PMID: 27904682]

20 Wink KC, Belderbos JS, Dieleman EM, Rossi M, Rasch CR, Damhuis RA, Houben RM, Troost EG. Improved progression free survival for patients with diabetes and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) using metformin during concurrent chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2016; 118: 453-459 [PMID: 26861738 DOI: 10.1016/j.radonc.2016.01.012]

21 Tseng CH. Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging* (Albany NY) 2016; 8: 1636-1649 [PMID: 27587088 DOI: 10.18632/aging.101019]

22 Seo YS, Kim YJ, Kim MS, Suh KS, Kim SB, Han CJ, Kim YJ, Jang WI, Kang SH, Tchoe HJ, Park CM, Jo AJ, Kim HJ, Choi JA, Choi HJ, Polak MN, Ko MJ. Association of Metformin Use With Cancer-Specific Mortality in Hepatocellular Carcinoma After Curative Resection: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3527 [PMID: 27124061 DOI: 10.1097/MD.0000000000003527]

23 Cabello P, Pineda B, Tormo E, Lluch A, Eroles P. The Antitumor Effect of Metformin Is Mediated by miR-26a in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1298 [PMID: 27517917 DOI: 10.3390/ijms17081298]

24 Kobayashi M, Kato K, Iwama H, Fujihara S, Nishiyama N, Mimura S, Toyota Y, Nomura T, Nomura K, Tani J, Miyoshi H, Kobara H, Mori H, Murao K, Masaki T. Antitumor effect of metformin in esophageal cancer: in vitro study. *Int J Oncol* 2013; 42: 517-524 [PMID: 23229592 DOI: 10.3892/ijo.2012.1722]

25 Miyoshi H, Kato K, Iwama H, Maeda E, Sakamoto T, Fujita K, Toyota Y, Tani J, Nomura T, Mimura S, Kobayashi M, Morishita A, Kobara H, Mori H, Yoneyama H, Deguchi A, Himoto T, Kurokohchi K, Okano K, Suzuki Y, Murao K, Masaki T. Effect of the anti-diabetic drug metformin in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2014; 45: 322-332 [PMID: 24806290 DOI: 10.3892/ijo.2014.2419]

26 Yang Y, Maimaitiyiming X, Jin C, Ahan N, Guo R, Peng C. Influence of Heparanase and VEGF-C mRNA Expressions in Lung Cancer. *Indian J Surg* 2015; 77: 477-480 [PMID: 26884653 DOI: 10.1007/s12262-015-1291-y]

27 Zhao L, Zhang D, Ma H, Jin M, Huang F, Zhang T. High VEGF-A level at baseline predicts poor treatment effect of bevacizumab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Panminerva Med* 2016; 58: 48-58 [PMID: 26763741]

28 Wang J, Li G, Wang Y, Tang S, Sun X, Feng X, Li Y, Bao G, Li P, Mao X, Wang M, Liu P. Suppression of tumor angiogenesis by metformin treatment via a mechanism linked to targeting of HER2/HIF-1α/VEGF secretion axis. *Oncotarget* 2015; 6: 44579-44592 [PMID: 26625311 DOI: 10.18632/oncotarget.6373]

29 Ersoy C, Kiyici S, Budak F, Oral B, Guclu M, Duran C, Selimoglu H, Erturk E, Tuncel E, Imamoglu S. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2

diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 56-60 [PMID: 18358555 DOI: 10.1016/j.diabres.2008.02.006]
30 Yi QY, Deng G, Chen N, Bai ZS, Yuan JS, Wu GH, Wang YW, Wu SJ. Metformin inhibits development of diabetic retinopathy through inducing alternative splicing of VEGF-A. *Am J Transl Res* 2016; 8: 3947-3954 [PMID: 27725874]
31 Zhu M, Zhang Q, Wang X, Kang L, Yang Y, Liu Y, Yang L, Li J, Yang L, Liu J, Li Y, Zu L, Shen Y, Qi Z. Metformin potentiates anti-tumor effect of resveratrol on pancreatic cancer by down-regulation of VEGF-B signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 84190-84200 [PMID: 27705937]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 974-982

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.974

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

基础研究 BASIC RESEARCH

痛泻要方对FD大鼠胃、肠Cajal间质细胞超微结构及缝隙连接蛋白Cx43表达的影响

刘 琼, 贲定严, 陈 威, 文维农, 陈 苇, 刘 霞, 常小荣, 张国山, 袁振仪

背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)属于中医学“胃痞”、“胃脘痛”的范畴. 中医认为肝主疏泄, 条畅气机, 若情志不畅则肝失调达, 久则横逆犯脾, 肝木脾土失调则表现为胃脘部症状. 痛泻要方为和解剂, 具有调和肝脾, 补脾柔肝, 祛湿止泻之功效, 临床常用于治疗胃肠病变. 但是由于作用机制研究较少, 使得临床推广应用受到极大限制. 因此, 探讨痛泻要方治疗FD作用机制, 为临床推广应用提供有力的依据显得十分重要.

刘琼, 贲定严, 刘霞, 常小荣, 张国山, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省长沙市 410208

陈威, 文维农, 陈苇, 袁振仪, 湖南中医药大学中医学院 湖南省长沙市 410208

刘琼, 在读博士, 主要从事针灸治病机制的研究.

基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目, No.14A110.

作者贡献分布: 刘琼与袁振仪对此文所做贡献均等; 此课题由袁振仪与常小荣设计; 研究过程由刘琼、贲定严、陈威、文维农及陈苇共同完成; 数据分析由刘琼、刘霞及张国山完成; 论文写作由刘琼与袁振仪完成.

通讯作者: 袁振仪, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学中医学院.
yuanzhenyi5@126.com
电话: 0731-88458217

收稿日期: 2016-12-14
修回日期: 2017-01-14
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Effect of Tongxie Yaofang on gastrointestinal motility, ultrastructure of interstitial cells of Cajal and connexin 43 expression in rats with functional dyspepsia

Qiong Liu, Ding-Yan Bi, Wei Chen, Wei-Nong Wen, Wei Chen, Xia Liu, Xiao-Rong Chang, Guo-Shan Zhang, Zhen-Yi Yuan

Qiong Liu, Ding-Yan Bi, Xia Liu, Xiao-Rong Chang, Guo-Shan Zhang, Acupuncture and Massage College of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Wei Chen, Wei-Nong Wen, Wei Chen, Zhen-Yi Yuan, College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Scientific Research Project of Hunan Provincial Department of Education, No. 14A110.

Correspondence to: Zhen-Yi Yuan, Professor, College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. yuanzhenyi5@126.com

Received: 2016-12-14
Revised: 2017-01-14
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of Tongxie Yaofang on gastrointestinal motility, the ultrastructure of interstitial cells of Cajal (ICC) and connexin 43 (Cx43) expression in functional dyspepsia (FD) rats.

METHODS

FD was induced in rats by stimulating the rat tail using sponge forceps. FD rats were then treated with different doses of Tongxie Yaofang, with domperidone as a positive control. After treatment, rat appetite and weight were recorded. The rats were then sacrificed, and gastric emptying and intestinal transit were recorded. Transmission electron microscopy was used to observe the ultrastructure of ICC, and immunohistochemistry was used to detect the expression of Cx43 in gastrointestinal tissues of FD rats.

同行评议者

王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心; 王俊平, 教授, 山西省人民医院消化科

RESULTS

After rats were stimulated using sponge forceps, they developed symptoms compatible with those of FD. The appetite and weight of FD rats were lower than those of normal controls, and the gastric emptying rate and intestinal transit rate were also significantly lower ($P < 0.05$ for both). After treatment with high-dose Tongxie Yaofang (3.412 g/kg) or domperidone, rat body weight, appetite, the gastric emptying rate and intestinal transit rate recovered to normal levels, although these were not fully achieved in rats treated with low- or medium dose Tongxie Yaofang (0.853 g/kg and 1.706 g/kg, respectively). Moreover, the altered ultrastructure of ICC and the decreased expression of Cx43 in the stomach and small intestine of FD rats were back to normal after treatment with high-dose Tongxie Yaofang (3.412 g/kg) or domperidone.

CONCLUSION

Tongxie Yaofang (3.412 g/kg) has a positive effect on gastrointestinal motility in FD rats, and the underlying mechanism may be related to the modulation of ICC and Cx43 expression in gastrointestinal tissues.

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

Key Words: Tongxie Yaofang; Functional dyspepsia; Cx43; Interstitial cells of Cajal; Gastrointestinal motility

Liu Q, Bi DY, Chen W, Wen WN, Chen W, Liu X, Chang XR, Zhang GS, Yuan ZY. Effect of Tongxie Yaofang on gastrointestinal motility, ultrastructure of interstitial cells of Cajal and connexin 43 expression in rats with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 974-982 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/974.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.974

摘要

目的

验证痛泻要方对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠胃肠动力障碍的调节作用; 观察痛泻要方对FD大鼠胃、肠Cajal间质细胞超微结构及缝隙连接蛋白Cx43表达的影响.

方法

通过夹尾刺激法制备FD大鼠模型, 以痛泻要方高、中、低不同剂量灌胃为干预手段, 多潘立酮为阳性对照, 观察并记录实验大鼠食量、体质量、胃排空率及小肠推进率的变化; 透射电镜下观察实验大鼠胃、肠Cajal间质细胞超微结构的变化, 免疫组织化学法检测胃、肠组织中缝隙连接蛋白Cx43的表达.

结果

造模结束后, 模型组大鼠精神萎靡, 少动, 皮毛色泽黯淡、枯燥, 粪便稀溏或时干时稀, 食量、体质量与正常组大鼠相比均明显偏低($P<0.01$), 胃排空率及小肠推进率延缓, 提示造模成功. 药物干预后, 痛泻要方高剂量大鼠食量、体质量与模型组大鼠相比均明显升高($P<0.05$), 胃排空率及小肠推进率恢复至正常水平, 而痛泻要方低, 中剂量组相对模型无显著统计学差异. 电镜下, 模型组大鼠胃、肠Cajal间质细胞细胞质内细胞器减少, 粗面内质网脱颗粒, 可见液化、空泡, Cajal间质细胞间及其与周围细胞间的缝隙连接较少; 痛泻要方高剂量组与模型组相比, Cajal间质细胞的超微结构及其与周围细胞间的缝隙连接明显改善. 免疫组织化学结果显示, 模型组大鼠胃肠组织中缝隙连接蛋白的表达明显较少, 而痛泻要方高剂量组大鼠胃肠组织中缝隙链接蛋白的表达与模型组相比明显增高($P<0.01$).

结论

痛泻要方对FD大鼠胃肠动力障碍具有调节作用, 其调节FD胃肠动力障碍的作用机制可能与胃、肠Cajal间质细胞及其缝隙链接蛋白Cx43的表达有关.

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

关键词: 痛泻要方; 功能性消化不良; 缝隙连接蛋白; Cajal间质细胞; 胃肠运动

核心提要: 功能性消化不良为临床常见疾病, 其病发病机制与Cajal间质细胞数量减少、分布异常、Cajal间质细胞网络缺失关系密切. 而痛泻要方具有修复缝隙连接蛋白, 调节Cajal间质细胞运动, 促进功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)胃肠运动恢复, 改善FD引起的一系列症状.

刘琼, 贲定严, 陈威, 文维农, 陈苇, 刘霞, 常小荣, 张国山, 袁振仪. 痛泻要方对FD大鼠胃、肠Cajal间质细胞超微结构及缝隙连接蛋白Cx43表达的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 974-982 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/974.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.974

研发前沿

Cajal间质细胞最早由西班牙神经解剖学家Cajal发现并描述, 被认为是胃肠道运动的起搏细胞. 人类很多种胃肠道动力病发病机制与Cajal间质细胞数量减少、分布异常、Cajal间质细胞网络缺失有关. 而Cajal间质细胞和胃肠平滑肌细胞间电化学信息交流则由缝隙连接蛋白Cx43所介导.

相关报道
雷兆明运用痛泻要方加味治疗FD患者, 总治愈率达到87.3%, 疗效明显. 旺健伟通过观察痛泻要方对小鼠不同机能状态胃肠运动的影响, 发现对小鼠腹泻模型胃肠运动有一定抑制作用, 相反对小鼠便秘模型有促进作用, 证实痛泻要方对胃肠运动的双向调节作用.

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是常见消化系统疾病, 以餐后饱胀不适、上腹部疼痛、上腹烧灼感、早饱、恶心、呕吐等症状为临床表现. 目前, FD发病率呈逐年上升趋势, 占消化系统疾病的20%-40%[1]; 我国的流行病学调查亦显示, 普通人群中有消化不良症状者达18.9%[2]. 现代医学主要采取促胃肠动力、抗幽门螺杆菌、抗焦虑和抗抑郁等药物进行治疗, 虽有一定的疗效, 但长期使用不良反应较多且易反复[3,4]. 近年来大量研究[5-7]证明中医药治疗FD优势明显, 无论是分型治疗, 还是专方专药均取得较好的疗效; 但是其相关机制尚不十分明确, 本课题组前期研究发现痛泻要方具有明显改善FD的作用, 而FD症状的出现主要与胃肠动力障碍相关, 其中Cajal间质细胞在胃肠动力方面扮演着重要角色, 因此本实验着重形态学基础, 从胃肠Cajal间质细胞结构及功能出发, 探索痛泻要方改善胃肠动力障碍的相关机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 *动物与分组*: 健康Wistar大鼠72只, 湖南中医药大学动物实验中心提供(SPF级). 体质量200-250 g, 雌雄各半. 动物合格证号: SCXK(湘) 2009-0012. 实验过程中对动物的处置按照国家科技部颁发的《关于善待实验动物的指导性意见》中动物伦理学标准. 适应性喂养1 wk, 自有饮水、饮食. 实验室通风、采光良好, 温度20-25 ℃, 湿度50%-70%. 将大鼠按照随机数字表法分为空白组、模型组、痛泻要方高剂量组、痛泻要方中剂量组、痛泻要方低剂量组、多潘立酮组, 每组12只, 雌雄分笼饲养.

1.1.2 *主要试剂及仪器*: 多潘立酮(西安杨森制药有限公司, 批号H10910003); 20%乌拉坦(上海化学试剂公司); 营养性半固体糊: 取10 g羧甲基纤维素钠, 溶于250 mL蒸馏水中, 分别加入16 g奶粉, 8 g糖, 8 g淀粉和2 g活性炭末, 搅拌均匀, 配制成300 mL约300 g的黑色半固体糊状物, 冰箱冷藏, 用时恢复至室温; 2%(ϕ)PBS缓冲液; 3%戊二醛、2%(ϕ)锇酸、环氧树脂、乙醇、丙酮、硝酸铅、醋酸铀(均由湘雅生物医学电镜实验室提供); 免疫组织化学检测盒: (丹麦DAKO公司); 羊抗鼠IgG-HRP(美国Pierce); Anti-connexin 43(D-7)antibody(Santa Cruz sc-13558).

ER-182 A型电子天平(日本AND公司)UCT型超薄切片机(德国LEICA公司); JEM-1200 EX型透射电镜(日本JEOL公司); HM550型冷切片机(德国Microm公司); 光学显微镜(日本Olympus公司)显微摄像系统(MoticB5, 麦克奥迪实业集团公司); 图像分析软件(image pro plus); -80 ℃冰箱(日本SANYO公司); 恒温箱(上海跃进医疗仪器厂); 注射器、灌胃针头、长海绵钳等.

1.2 方法

1.2.1 *造模方法*: 依据中医理论和FD病因学理论模拟FD动物模型, 按文献介绍的方法[8]造模大鼠每5只放进同一只笼中, 用长海绵钳(注: 长海绵钳的尖端用薄海绵包裹并用胶布缠紧, 以免夹伤大鼠尾端)夹大鼠尾巴远端1/3处, 以不破皮为度, 令其暴怒、寻衅并与其他大鼠厮打, 以激怒全笼大鼠. 每天8:30、10:30、14:00、16:00各刺激一次, 每次持续刺激30 min, 连续刺激7 d. 造模时正常组大鼠做禁食禁水处理.

1.2.2 *给药途径及方法*: 白术、白芍、陈皮、防风, 用药比例分别为15∶12∶6∶8. 用8倍量水浸泡1 h, 煮沸30 min, 过滤, 残渣再加水煮沸30 min过滤, 合并滤液, 加热浓缩至每毫升约含生药1 g, 低温保存备用. 按人体用药量换算成大鼠等效剂量作为大鼠用药量, 痛泻要方低、中、高剂量组给药量分别为0.853 g/kg•d、1.706 g/kg•d、3.412 g/kg•d, 灌胃容积均为1 mL/100 g体质量.

多潘立酮购于西安杨森制药有限公司, 批号H10910003, 成人用量为30 mg/d. 按动物药量 = 成人剂量×0.018(200 g大鼠与70 kg成人体表面积比), 每只大鼠每天灌服多潘立酮为0.27 mg/100 g. 将多潘立酮片研成细粉末, 配置含药浓度为0.27 mg/mL多潘立酮悬浊液, 用时充分摇匀, 灌胃容积为1 mL/100 g体质量, 1次/d, 连续给药10 d.

1.2.3 *观察指标及检测方法*: 一般状态观察: 每日观察大鼠的精神状态、姿势、皮毛色泽、活动度、对束缚的反应性、眼裂黏膜色泽、耳郭色泽以及粪便等全身情况. 大鼠体质量增长情况测量: 实验开始后隔日上午7:00用电子秤称量大鼠体质量, 并根据体质量调整给药量.

计算第1、20、34天各组大鼠体质量增长情况并进行比较.

第14天干预结束后, 各组大鼠禁食不禁水24 h, 然后给予半固体营养糊1 mL/100 g灌胃. 30 min后, 用20%乌拉坦10 mL/kg腹腔注射麻醉. 开腹, 结扎胃贲门和幽门, 取胃, 用滤纸吸干后称全重, 然后沿胃大弯剪开胃体, 洗去胃内容物后用滤纸吸干上面的水分, 称净重. 以胃全重和胃净重之差为胃内残留物重量. 同时迅速取出小肠, 轻轻剥离后直铺于白纸上, 测量幽门至回盲肠部全长及幽门至黑色半固体糊前沿的距离.

胃内残留率 = (胃全重-胃净重)/所灌半固体糊的重量×100%.

小肠推进率 = 幽门至黑色半固体糊前沿的距离/幽门至回盲部全长×100%.

1.2.4 透射电镜下观察各组大鼠Cajal间质细胞形状、突触连接、细胞缝隙、网络连接: 第14天干预结束禁食不禁水24 h后, 20%乌拉坦10 mL/kg腹腔注射麻醉, 开腹, 摘取距幽门1 cm的胃窦壁和距幽门2 cm的上段小肠组织. 在装有凉Krebs液的容器内, 沿系膜缘剖开胃及小肠, 除去内容物, 然后用滤纸吸干上面的液体, 将其装入3%戊二醛固定液中室温下固定待检. 从3%戊二醛固定液中取出待检样本, 用2% PBS缓冲液冲洗, 2% 锇酸固定1 h, 然后2% PBS缓冲液冲洗, 乙醇、丙酮梯度脱水, 环氧树脂浸透包埋, 精确定位, 超薄切片, 硝酸铅、醋酸铀染色.

1.2.5 免疫组织化学法检测缝隙连接蛋白Cx43表达: 第14天干预结束禁食不禁水24 h后, 20%乌拉坦10 mL/kg腹腔注射麻醉, 开腹, 摘取距幽门1 cm的胃窦壁和距幽门2 cm的上段小肠组织. 然后沿系膜缘剖开胃及小肠, 用冷生理盐水冲洗内容物, 并用滤纸吸干上面的液体, 将其装入0.1 mol/L磷酸盐缓冲液(含4%多聚甲醛、0.05%戊二醛和15%饱和苦味酸, pH 7.4)中室温下固定待检.

常规石蜡包埋后连续切片, 二甲苯脱蜡, 无水乙醇、95%、80%、70%系列乙醇脱水, 蒸馏水冲洗, PBS缓冲液(pH 6.0)冲洗5 min, 蒸馏水冲洗, PBS缓冲液冲洗3次, 微波炉中抗原修复, 滴加一抗Cx43, 37 ℃下孵育60 min, 湿盒中4 ℃过夜, PBS缓冲液冲洗3次, 滴加二抗, 37 ℃孵育40 min, PBS缓冲液冲洗3次, DAB显色液显色3 min, 蒸馏水冲洗, 终止反应, 苏木素复染核, 乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 观察. 显微镜下观察以黄褐色区域为阳性反应, 从每张切片中选取5个高倍镜视野(400×), 采用image pro plus图像分析系统, 计算积分光密度值.

统计学处理 所有数据均使用SPSS20.0统计软件进行统计学分析. 计量资料以mean±SD表示, 首先进行正态性、方差齐性检验. 满足正态性者, 组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), 方差齐时选择LSD法, 方差不齐时选择Dunnett T3法; 不满足正态性时选择秩和检验. 以$P<0.05$为差别有统计学意义.

■创新盘点

本文提出痛泻要方治疗FD的作用机制可能是直接调节了胃、肠Cajal间质细胞超微结构及缝隙连接蛋白Cx43表达, 从而达到改善胃肠动力障碍的作用.

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况的比较 造模20 d后, 与正常组相比, 模型组大鼠精神萎靡, 喜欢蜷缩在角落, 少动, 皮毛色泽黯淡、枯燥, 粪便稀溏或时干时稀; 药物干预14 d后, 与模型组相比, 痛泻药方低、中剂量组大鼠症状无明显改变, 而痛泻要方高剂量组和多潘立酮组大鼠经治疗后上述症状均有所好转, 且两组大鼠之间无明显差别.

2.2 各组大鼠平均食量的比较 造模20 d后, 模型组、痛泻要方高、中、低剂量组和多潘立酮组大鼠的平均食量均低于正常组($P<0.05$); 药物干预2 wk后, 模型组大鼠的平均食量仍低于正常组($P<0.05$), 而痛泻要方高剂量组和多潘立酮组大鼠的平均食量则逐渐趋于正常, 均高于模型组($P<0.05$)(图1).

2.3 鼠平均体质量的比较 造模前各组大鼠的初始体质量基本一致, 无显著性差异. 造模结束后, 模型组、痛泻要方组和多潘立酮组大鼠的平均体质量明显低于正常组($P<0.01$). 药物干预2 wk后, 模型组大鼠的平均体质量仍低于正常组($P<0.01$), 而痛泻要方组和多潘立酮组大鼠的平均体质量则趋于正常, 高于模型组($P<0.01$), 且多潘立酮组大鼠的平均体质量高于痛泻要方组($P<0.01$)(图2).

2.4 胃残留率与肠推进率比较 与正常组相比, 模型组大鼠的胃内残留率升高($P<0.05$)而小肠推进率明显下降($P<0.05$); 与模型组相比, 痛泻要方高剂量组和多潘立酮组大鼠的胃内残留率和小肠推进率均增高($P<0.05$), 且痛泻要方高剂量组和多潘立酮组大鼠的胃内残留率和

应用要点
该文通过对痛泻要方治疗FD的机制探讨, 可以为临床扩大应用痛泻要方治疗FD提供理论依据.

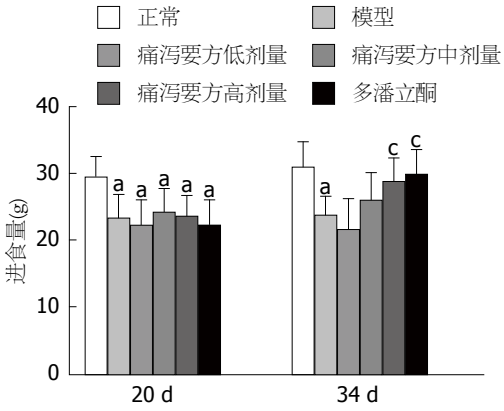


图 1 大鼠平均食量(20 d、34 d)的比较. $^{a}P<0.05$ *vs* 正常组; $^{c}P<0.05$ *vs* 模型组.

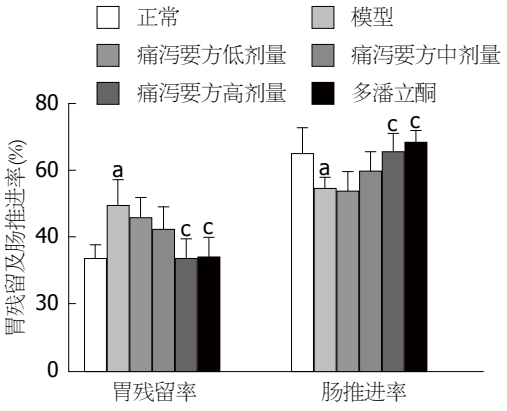


图 3 胃残留率与肠推进率比较. $^{a}P<0.05$ *vs* 正常组; $^{c}P<0.05$ *vs* 模型组.

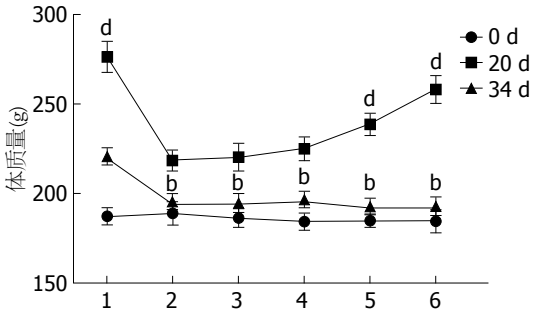


图 2 大鼠平均体质量的比较. $^{b}P<0.01$ *vs* 正常组; $^{d}P<0.01$ *vs* 模型组 1: 正常组; 2: 模型组; 3: 痛泻要方低剂量组; 4: 痛泻要方中剂量组; 5: 痛泻要方高剂量组; 6: 多潘立酮组.

小肠推进率相比均无显著性差异(图3).

2.5 大鼠胃窦、小肠Cajal间质细胞超微结构的比较 大鼠胃窦与小肠Cajal间质细胞超微结构的比较; 由图4A、图5A可以看出, 正常组Cajal间质细胞呈梭形或不规则多边形, 与周围细胞间有大量的突出样连接. 细胞核大, 呈高密度影, 细胞质内细胞器丰富, 含较多的粗面内质网. 图4B、图5B可以看出模型组Cajal间质细胞呈梭形或不规则多边形, 与周围细胞间的突出样连接较少. Cajal细胞质内细胞器减少, 粗面内质网脱颗粒. 由图4(C, D)、图5(C, D)可以看出, 痛泻要方高剂量组和多潘立酮组Cajal间质细胞呈梭形或不规则多边形, 与周围细胞间有较多的突出样连接. 细胞质内细胞器丰富, 含较多的粗面内质网(图4, 5).

2.6 大鼠胃肠组织中缝隙连接蛋白Cx43的表达及比较 大鼠胃窦组织与小肠组织中缝隙连接蛋白Cx43的表达, 由图6A、图7A可以看出, 正常组大鼠在胃窦组织和小肠组织中缝隙连接蛋白Cx43呈强阳性表达, 分布广泛, 相邻细胞通过缝隙连接蛋白Cx43相互连接紧密. 由图6B、图7B可以看出, 模型组大鼠在胃窦组织和小肠组织中缝缝隙连接蛋白Cx43表达较弱, 部分相邻细胞之间缺乏表达, 相邻细胞之间联系不够紧密. 由图6(C, D)、图7(C, D)可以看出, 痛泻要方高剂量组和多潘立酮组大鼠分别在胃窦组织和小肠组织中缝隙连接蛋白Cx43呈强阳性表达, 分布广泛, 相邻细胞通过缝隙连接蛋白Cx43相互连接紧密(图6, 7).

大鼠胃窦组织及小肠组织中缝隙连接蛋白Cx43表达的比较; 与正常组比较, 模型组大鼠胃窦组织的缝隙连接蛋白Cx43积分光密度较低($P<0.05$); 与模型组比较, 痛泻要方高剂量组、多潘立酮组胃窦组织的缝隙连接蛋白Cx43积分光密度明显升高($P<0.05$). 与正常组比较, 模型组大鼠小肠组织的缝隙连接蛋白Cx43积分光密度较低($P<0.01$); 与模型组比较, 痛泻要方高剂量组、多潘立酮组胃窦组织的缝隙连接蛋白Cx43积分光密度明显升高($P<0.001$, $P<0.01$)(图8, 9).

3 讨论

FD是一组表现为餐后上腹部饱胀不适、早饱感、上腹部疼痛或烧灼感的症候群, 可伴嗳气、恶心或呕吐等, 但缺乏能够解释这些症状的任何器质性、系统性或代谢性疾病[9,10]. 属于中医学“痞满”、“胃脘痛”等范畴, 根据其病位病机临证特点又恰属痛泻要方主治范围, 近年来大量临床及实验报到证明痛泻要方用于FD的治疗具有较好疗效[11,12]. 雷兆明等[13]运用痛泻要方加味治疗FD患者, 总治愈率达到87.3%, 疗效明显. 旺健伟等[14]通过观察痛泻要

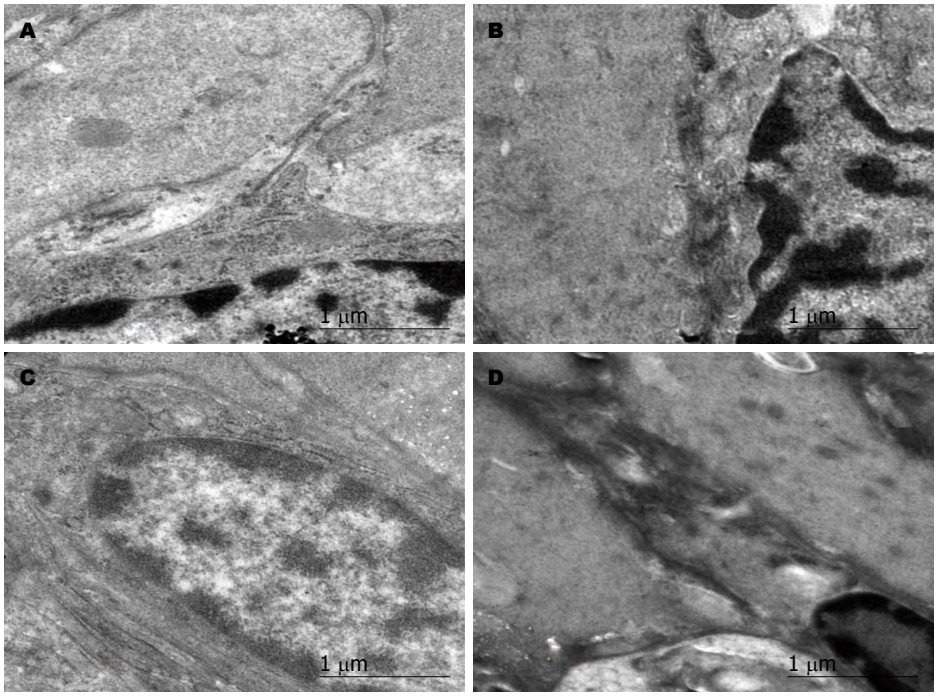


图 4　大鼠胃窦组织Cajal间质细胞超微结构. A: 正常组; B: 模型组; C: 痛泻要方高剂量组; D: 多潘立酮组.

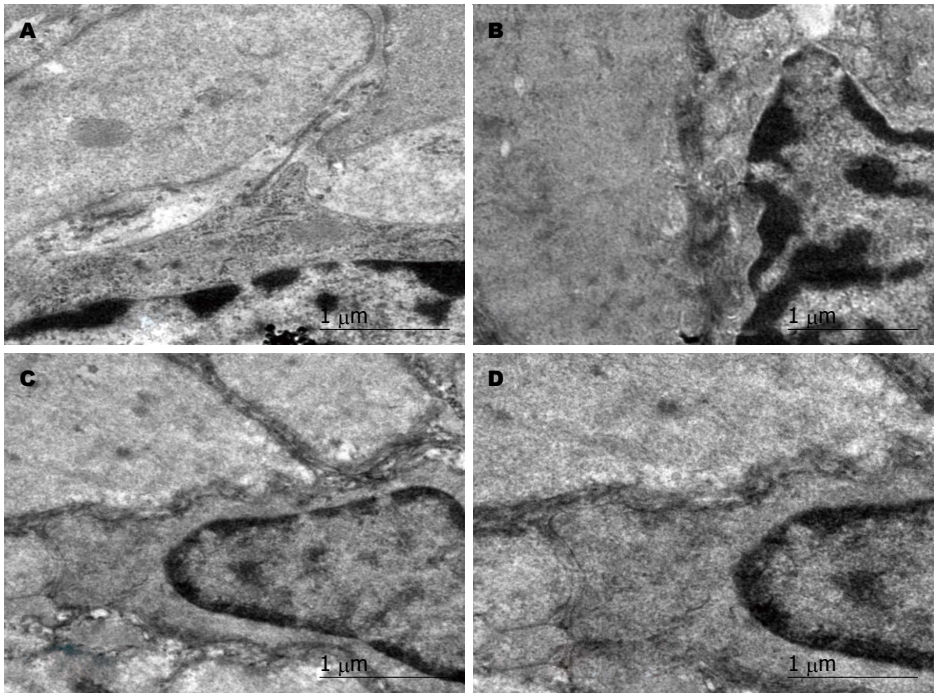


图 5　大鼠小肠组织Cajal间质细胞超微结构. A: 正常组; B: 模型组; C: 痛泻要方高剂量组; D: 多潘立酮组.

方对小鼠不同机能状态胃肠运动的影响, 发现对小鼠腹泻模型胃肠运动有一定抑制作用, 相反对小鼠便秘模型有促进作用, 证实痛泻要方对胃肠运动的双向调节作用.

本研究通过夹尾刺激法制备FD大鼠模型, 以痛泻要方高、中、低不同剂量灌胃为干预手段, 多潘立酮为阳性对照, 观察并记录实验大鼠食量、体质量、胃排空率及小肠推进率的变化; 造模结束后, 模型组大鼠精神萎靡, 少动, 皮毛色泽黯淡、枯燥, 粪便稀溏或时干时稀, 食量、体质量与正常组大鼠相比均明显偏低 (P<0.01), 胃排空率及小肠推进率延缓, 提示造

名词解释

Cajal间质细胞: 最早由西班牙神经解剖学家Cajal发现并描述, 被认为是胃肠道运动的起搏细胞. 人类很多种胃肠道动力病发病机制与Cajal间质细胞数量减少、分布异常、Cajal间质细胞网络缺失有关, 大约2/3FD患者伴随慢波传导和偶联损伤.

同行评价

试验设计的思路正确，采取的方法具有一定的科学性. 论文验证了痛泻要方对FD大鼠胃肠动力障碍具有调节作用，探讨了痛泻要方调节FD大鼠胃肠动力障碍的可能机制，具有一定新颖性. 造模中痛泻要方分高、中、低不同剂量进行试验，并采用多潘立酮为阳性对照，对临床用药有一定参考价值.

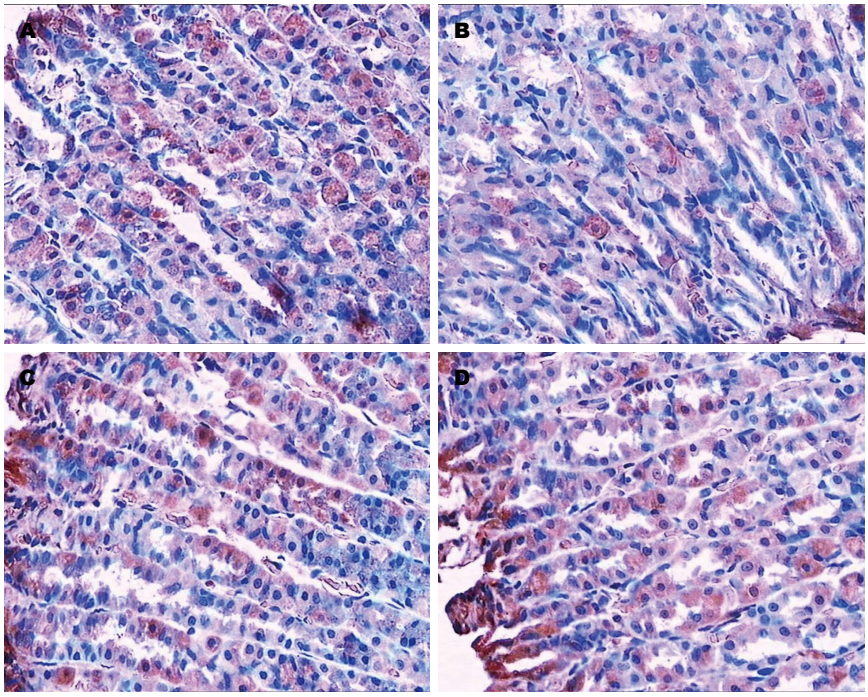


图 6　大鼠胃窦组织中缝隙连接蛋白Cx43的表达. A: 正常组; B: 模型组; C: 痛泻要方高剂量组; D: 多潘立酮组.

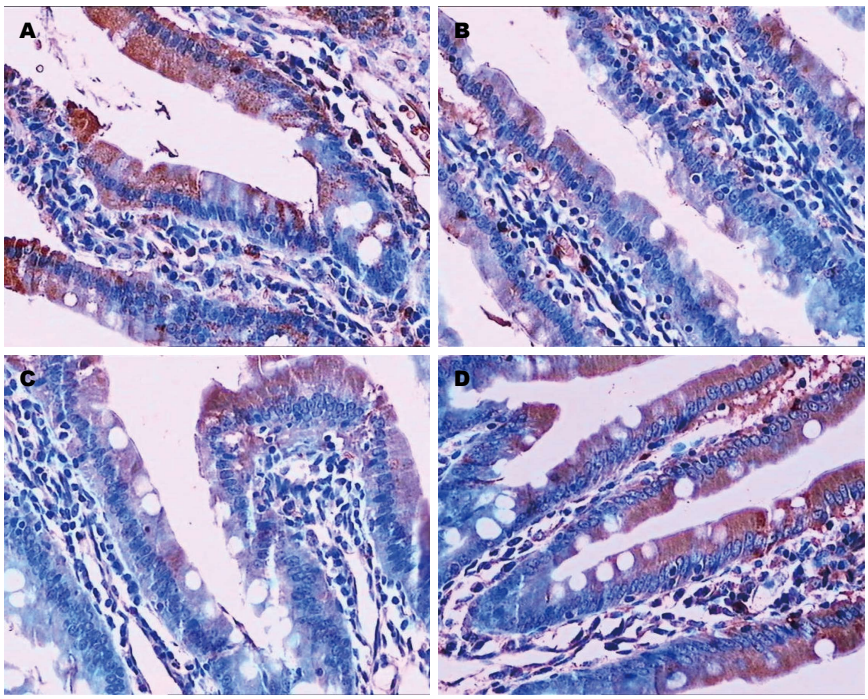


图 7　大鼠胃窦组织中缝隙连接蛋白Cx43的表达. A: 正常组; B: 模型组; C: 痛泻要方高剂量组; D: 多潘立酮组.

模成功. 夹尾刺激法是目前被广泛运用的较为成熟的制备FD模型的方法，大鼠的精神状态，活动程度，毛发、粪便状态以及食量、体质量等是衡量制备FD模型是否成功的重要指标[15]. 课题组前期已经运用夹尾刺激法成功制备大鼠FD模型[16,17]，我们的实验结果也表明通过20 d的夹尾刺激法成功的制备了大鼠FD模型.

药物干预后，痛泻要方高剂量组大鼠精神状态变好，活动度增加，毛发、粪便状态趋于正常，食量、体质量与模型组大鼠相比均明显升高($P<0.05$)，胃排空率及小肠推进率恢复至正常水平，表明痛泻要方具有改善FD模型大鼠

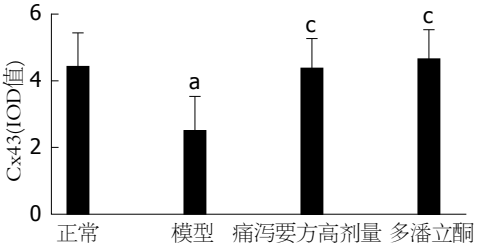


图 8　大鼠胃窦组织中缝隙连接蛋白Cx43表达的比较. [a]P<0.05 *vs* 正常组; [c]P<0.05 *vs* 模型组.

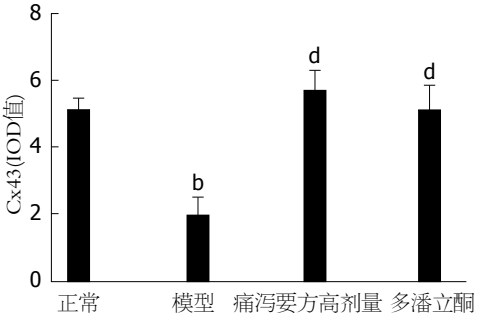


图 9　大鼠小肠组织中缝隙连接蛋白Cx43表达的比较. [b]P<0.01 *vs* 正常组; [d]P<0.01 *vs* 模型组.

症状的作用. 同时, 阳性对照药多潘立酮也发挥了类似痛泻要方高剂量的作用, 进一步佐证了大鼠FD模型制备的成功和明确了痛泻要方高剂量对FD大鼠的疗效[18].

Cajal间质细胞最早由西班牙神经解剖学家Cajal发现并描述[19], 被认为是胃肠道运动的起搏细[20]. 人类很多种胃肠道动力病发病机制与Cajal间质细胞数量减少、分布异常、Cajal间质细胞网络缺失有关, 大约2/3FD患者伴随慢波传导和偶联损伤[21,22]. Cajal间质细胞的发育分化障碍、结构或分布异常、Cajal间质细胞病理损害、衰老时的凋亡或退行性改变都可能是胃肠动力障碍性疾病发生的关键性器官组织学病理机制[23,24]. 缝隙连接(Gap-Junction, GJ)是参与相邻细胞间信息、能量和物质交换, 以及协调细胞间化学和电信号的传递通道[25]. 在胃肠运动活动中, 缝隙连接介导Cajal间质细胞和胃肠平滑肌细胞间电化学信息交流, 使得Cajal间质细胞之间、Cajal间质细胞和平滑肌细胞之间、平滑肌细胞之间形成信号偶联, 为起搏信号传入平滑肌细胞提供了低电阻通道, 保证胃肠平滑肌活动的协调性和同步性. 细胞间缝隙连接通道的基本结构和功能蛋白称缝隙隙连接蛋白. 其中, 缝隙连接蛋白Cx43是膜通道的重要物质基础[26]. 缝隙连接蛋白Cx43的减少或缺失则会抑制电活动的传播, 从而抑制平滑肌细胞的兴奋性, 进而影响胃肠收缩活动[27]. 现有研究[28]发现, 缝隙连接蛋白Cx43与胃肠运动障碍性疾病关系密切, 如糖尿病胃轻瘫大鼠胃体和胃窦、先天性巨结肠病在无神经节分布的先天性巨结肠肠段及其移行区段, 均有缝隙连接蛋白Cx43表达明显减少或缺失. 说明缝隙连接蛋白Cx43是胃肠道网络的重要功能型缝隙连接通道蛋白, 是胃肠运动功能活动整合协调的主要结构之一.

本研究发现模型组胃窦组织和小肠Cx43缝隙蛋白表达较正常组明显降低, 而痛泻要方组和多潘立酮组胃窦组织和小肠组织中的缝隙连接蛋白Cx43积分光密度明显升高, 接近正常组水平, 说明痛泻要方和多潘立酮均能够修复缝隙连接蛋白Cx43, 提高缝隙连接蛋白Cx43的阳性表达. 缝隙连接蛋白Cx43具有介导Cajal间质细胞运动的作用, 为Cajal间质细胞传入平滑肌细胞提供了低电阻通道; 而Cajal间质细胞参与胃肠运动, 当其缺失或异常都能导致胃肠运动障碍.

综上, 我们认为痛泻要方和多潘立酮是通过修复缝隙连接蛋白Cx43, 调节Cajal间质细胞运动来促进FD大鼠胃肠运动功能恢复, 改善FD引起的系列症状.

痛泻要方始处于《丹溪心法》“治痛泻”, 现在临床常用于治疗肠易激综合征, 慢性结肠炎、溃疡性结肠炎及FD等治疗[28,29]. 本文从痛泻要方对FD大鼠胃肠动力障碍具有调节作用, 探讨了痛泻要方调节FD大鼠胃肠动力障碍的可能机制, 为临床用药提供了相关理论依据, 且药物干预中痛泻要方分高、中、低不同剂量进行试验, 并采用多潘立酮为阳性对照, 对临床用药有一定参考价值.

致谢: 感谢钟欢、舒文娜在本试验中给予的大力帮助.

4　参考文献

1　Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, Hou X, Wong BC, Kachintorn U. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 235-244 [PMID: 21860815 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.235]

2　毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒. 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展. 世界华人消

化杂志 2015; 23: 570-576
3 陈荣健, 王垂杰. 功能性消化不良研究进展. 实用中医内科杂志 2013; 27: 150-152
4 罗金波, 琚坚. 功能性消化不良发病机制的研究进展. 医学综述 2011; 17: 3431-3434
5 吕瑶, 郁保生, 常小荣, 刘密. 中医药治疗功能性消化不良的研究进展. 中国中医急症 2012; 21: 94-96
6 陈卫东. 平肝饮子治疗功能性消化不良肝胃不和证45例临床观察. 中华中医药杂志 2016; 31: 2853-2854
7 赵瑞丽. 自拟健脾温中汤治疗功能性消化不良的临床观察. 中国中西医结合消化杂志 2016; 24: 545-547
8 郭海军, 李国成, 陶秀良. 功能性消化不良的动物模型研究. 中国中西医结合消化杂志 2001; 9: 141-142
9 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479 [PMID: 16678560 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059]
10 Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Tack J. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 132-140 [PMID: 27958284 DOI: 10.1038/ajg.2016.499]
11 李晓玲, 张声生, 杨成, 汪正芳, 吴震雨, 储益平, 张恒钰. 仁术健脾理气方对功能性消化不良大鼠胃平滑肌收缩反应及GHSR蛋白表达的影响. 中华中医药杂志 2015; 30: 1039-1042
12 尚莹莹, 吴晓华, 郭召平, 黄天生, 杨伟, 陈利清. 中药离子导入联合中药内服治疗功能性消化不良餐后不适综合征(肝胃不和证)临床研究. 辽宁中医杂志 2016; 43: 1416-1419
13 雷兆明, 王晓华. 痛泻要方加味治疗功能性消化不良126例临床观察. 中医临床研究 2011; 3: 38
14 旺建伟, 赵文静, 历凯, 赵雪莹, 安平. 痛泻要方对小鼠胃肠运动双向调节作用的研究. 中国中医药信息杂志 2008; 15: 32-34
15 钟欢, 郁保生, 邹旭峰, 戴维, 刘未艾, 葛君芸, 刘密, 常小荣. 小柴胡汤对肝郁脾虚型FD大鼠Ghrelin和胃排空的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4542-4547
16 张月, 张国山, 刘雨儿, 胡薇, 谢慎, 刘密, 常小荣. 电针足三里对功能性消化不良大鼠胃电节律的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3953-3957
17 张国山, 刘密, 邱冉冉, 钟欢, 闵安林, 王厚莲, 常小荣, 袁振仪. 艾灸与针刺调节功能性消化不良大鼠胃肠动力障碍的对比研究. 时珍国医国药 2016; 27: 2796-2798
18 郑丹, 夏冰, 施先艳, 宋敏, 吴杰, 王萍, 张姮. 多潘立酮联合复方消化酶治疗功能性消化不良84例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 336-339
19 Choi S, Choi JJ, Jun JY, Koh JW, Kim SH, Kim DH, Pyo MY, Choi S, Son JP, Lee I, Son M, Jin M. Induction of pacemaker currents by DA-9701, a prokinetic agent, in interstitial cells of Cajal from murine small intestine. *Mol Cells* 2009; 27: 307-312 [PMID: 19326077 DOI: 10.1007/s10059-009-0039-6]
20 Rumessen JJ. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal at the colonic submuscular border in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1447-1455 [PMID: 8942722]
21 Zhang H, Xu X, Wang Z, Li C, Ke M. Correlation between gastric myoelectrical activity recorded by multi-channel electrogastrography and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 797-804 [PMID: 16785192 DOI: 10.1080/00365520500469750]
22 刘宁, 李平, 张建英, 楚更五. Cajal间质细胞研究进展. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 418-419
23 Koh SD, Ward SM, Sanders KM. Ionic conductances regulating the excitability of colonic smooth muscles. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 705-718 [PMID: 22726670 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01956.x]
24 Dickens EJ, Edwards FR, Hirst GD. Selective knockout of intramuscular interstitial cells reveals their role in the generation of slow waves in mouse stomach. *J Physiol* 2001; 531: 827-833 [PMID: 11251061]
25 但昭葵, 齐清会. 胃肠ICC网络中连接蛋白Cx43的研究进展. 国际消化病杂志 2010; 30: 139-141
26 代从新, 齐清会. 连接蛋白43与胃肠运动. 国际消化病杂志 2009; 29: 334-336
27 Bloor DJ, Wilson Y, Kibschull M, Traub O, Leese HJ, Winterhager E, Kimber SJ. Expression of connexins in human preimplantation embryos in vitro. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 25 [PMID: 15175102 DOI: 10.1186/1477-7827-2-25]
28 Kostin S. Zonula occludens-1 and connexin 43 expression in the failing human heart. *J Cell Mol Med* 2007; 11: 892-895 [PMID: 17760848 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2007.00063.x]
29 李严生, 党中勤. 加味痛泻要方治疗功能性消化不良伴抑郁状态50例分析. 医药论坛杂志 2015; 36: 172-173
30 燕卓. 痛泻要方加味治疗腹泻型肠易激综合征68例临床观察. 中医临床研究 2015; 7: 82-83

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 983-988

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.983

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

长期被核苷酸类似物完全抑制e抗原阴性CHB患者加用干扰素α-2b的疗效

范彩仙, 李小芳, 詹一飞, 郑秋莹, 冯 倩, 石香玉, 李云静, 谭华炳

范彩仙, 李云静, 谭华炳, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科 肝病研究所 湖北省十堰市 442000

李小芳, 詹一飞, 郑秋莹, 冯倩, 石香玉, 湖北医药学院第三临床学院 湖北省十堰市 442000

范彩仙, 湖北医药学院堰桥医院内科 湖北省十堰市 442000

范彩仙, 主管护师, 从事内科疾病临床护理工作.

基金项目: 2014年十堰市人民医院/湖北医药学院附属人民医院创新团队基金资助项目, 201404; 湖北医药学院校级创新训练基金资助项目, No. 2015XS06.

作者贡献分布: 课题设计、论文定稿及审校工作主要由谭华炳与李云静完成; 范彩仙在谭华炳与李云静的指导下查阅参考文献, 参与论文撰写; 李小芳、詹一飞、郑秋莹、冯倩及石香玉在谭华炳的指导下参与文献的收集与整理、校级大学生创新创业训练计划设计工作.

通讯作者: 谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科, 肝病研究所. renmthb@163.com

收稿日期: 2017-01-21
修回日期: 2017-02-21
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-18

Efficacy and safety of interferon α-2b as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients

Cai-Xian Fan, Xiao-Fang Li, Yi-Fei Zhan, Qiu-Ying Zheng, Qian Feng, Xiang-Yu Shi, Yun-Jing Li, Hua-Bing Tan

Cai-Xian Fan, Yun-Jing Li, Hua-Bing Tan, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Xiao-Fang Li, Yi-Fei Zhan, Qiu-Ying Zheng, Qian Feng, Xiang-Yu Shi, the Third Clinical Medical College, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Cai-Xian Fan, Department of Medicine, Yanqiao Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Hua-Bing Tan, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, 39 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province, China. renmthb@163.com

Received: 2017-01-21
Revised: 2017-02-21
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To evaluate the safety and efficacy of interferon alpha-2b (IFN-α-2b) as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients

METHODS

A total of 31 hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis B on long-term oral nucleotide analogue therapy were randomly divided into either a study group (n = 16) or a control group (n = 15). The patients in the study group was additionally given IFN-α-2b (6000000 U, intramuscle injection), twice a week, for 6 mo. The negative conversion rate of HBsAg, changes of hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels, curative effect, adverse

背景资料

慢性乙型肝炎-肝硬化-肝癌“三部曲”导致乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者巨额医疗费用, 成为国人肝硬化、肝癌主要原因. 实现乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)/乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)转化是阻止HBV感染者发生肝硬化、肝癌的主要手段. 探索实现HBsAg/HBsAb转化的方法是国内外肝病学界研究的热点.

同行评议者

阴颉宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

■研发前沿
乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者发病年龄大于HBeAg阳性患者, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和HBV DNA显著低于HBeAg阳性患者, 发生肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险显著高于HBeAg阳性患者. 欧美及亚太指南将其作为一种特殊类型看待. 欧洲指南指出, HBeAg阴性的患者, 只有获得持续的HBsAg转阴或转换, 才是可靠的停药终点.

reactions and complications were compared between the two groups.

RESULTS
The negative conversion rates of HBsAg was 31.25% (5/16) in the study group and 0% in the control group. After 6 mo of treatment, HBsAg titers decreased significantly in the study group ($P < 0.001$). Alanine aminotransferase (ALT) was maintained within normal limits both before and after treatment in the two groups. The rate of influenza-like symptoms was 100% in the treatment group and 0% in the control group. White blood cell count was significantly decreased in the treatment group, but no side effects were observed in the control group.

CONCLUSION
IFN-α-2b as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients can increase the negative conversion rate of HBsAg and decrease HBsAg titers effectively.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B e antigen; Nucleotide analogue; Interferon α-2b; Hepatitis B surface antigen

Fan CX, Li XF, Zhan YF, Zheng QY, Feng Q, Shi XY, Li YJ, Tan HB. Efficacy and safety of interferon α-2b as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 983-988 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/983.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.983

摘要

目的
观察长期被核苷酸类似物(nucleotide analogue, NA)完全抑制乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者加用重组干扰素α-2b(recombinant interferon, rIFN α-2b)的疗效.

方法
HBeAg阴性CHB患者和HBeAg阴转CHB患者(口服NA出现HBeAg转阴CHB患者)共计31例. 随机被分为治疗组16例, 对照组15例. 治疗组加用rIFN α-2b 600万U肌注2次/wk, 对照组继续口服NA治疗. 观察乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴转率、HBsAg水平变化情况, 观察两组不良反应和并发症发生情况.

结果
(1)HBsAg阴转情况. 治疗组发生HBsAg转换4例(4/16, 25%), 对照组无HBsAg转换病例; (2)HBsAg变化情况. 治疗前治疗组(1148.5 IU/mL±212.3 IU/mL)、对照组(1146.8 IU/mL±217.6 IU/mL), 治疗后治疗组(621.8 IU/mL±282.1 IU/mL)、对照组(1113.6 IU/mL±213.2 IU/mL), 治疗组治疗前后有显著差异($P<0.001$), 治疗后治疗组和对照组比较有显著差异($P<0.001$); (3)丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)变化治疗组对照组治疗过程中ALT均未见异常; (4)不良反应比较. 治疗组"流感样"症状发生率100%; 治疗组有8例患者发生白细胞下降, 经过处理均能完成治疗; 对照组无不良事件发生.

结论
长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用rIFN α-2b可以有效提高HBsAg阴转率, 降低HBsAg滴度, 值得推广使用.

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

关键词: 慢性乙型肝炎; HBeAg阴性; 核苷酸类似物; 人工重组干扰素α-2b; 乙型肝炎表面抗原

核心提要: 实现乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)/乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)转化十分困难. 本文探索在长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用重组干扰素α-2b治疗, 可以有效提高HBsAg/HBsAb转换率, 有效降低HBsAg滴度, 未见明显不良反应, 对改善CHB患者预后、降低终末期肝病的发生、降低医疗费用具有重要意义.

范彩仙, 李小芳, 詹一飞, 郑秋莹, 冯倩, 石香玉, 李云静, 谭华炳. 长期被核苷酸类似物完全抑制e抗原阴性CHB患者加用干扰素α-2b的疗效. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 983-988 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/983.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.983

■相关报道
根据国外指南治愈定义, 国内外多中心研究为实现HBsAg转阴或转换, 均使用NA联合长效干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者. 本研究根据中国国情, 首次前瞻性探索使用NA联合普通干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者, 研究展示了与联合长效干扰素相似的结果.

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染

是我国第一大传染病, HBV感染是严重的社会公共卫生问题[1], HBV感染导致慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), CHB发展至肝硬化(hepatocirrhosis, HC)、肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 既往认为乙型肝炎病毒载量(HBV DNA)高是CHB进展为HC、HCC的危险因素. 经过多年的儿童乙型肝炎疫苗免费预防接种, 大力推进HBV母婴传播阻断技术, 大力推广抗病毒治疗, 我国1-59岁一般人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)携带率为7.18%. 但我国HCC发病率却居高不下, 我国HC和HCC患者中, 由HBV感染引起的比例分别为60%和80%[2], 我国的HCC患者占世界HCC患者的53.5%. 学界一致认为, 导致HBV感染率显著下降而HC、HCC发病率居高不下的原因是由于乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴性患者比率改变的原因. 近年研究[3,4]发现, HBeAg阴性CHB占慢性HBV感染者的比例正逐年升高. 随着对HBeAg阴性HBV感染的认识在加深, 从基因型的角度看, 国内由北向南, 由HBV基因型C占优势至HBV基因型B占优势[5-7], 而基因型B、C是HBeAg阴性CHB高发地区. HBeAg阴性CHB患者与HBeAg阳性CHB相比临床上具有特殊性, 发病年龄显著大于HBeAg阳性CHB患者、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和HBV DNA显著低于HBeAg阳性CHB患者、发生HCC的风险显著高于HBeAg阳性CHB患者[8,9], HBV DNA和ALT水平并不与CHB患者的肝脏纤维化程度呈正比关系[10,11], Nguven等[12]在683例CHB患者的队列研究中发现, 近50%的ALT仅轻度升高的HBeAg阴性CHB患者的肝脏组织存在明显的纤维化病变, 临床上大量的无ALT异常HBeAg阴性HBV感染者, 不能追溯到CHB病史, 但发展至HC、HCC. 未经抗病毒治疗的HBeAg阴性的CHB患者发生HCC的概率高于HBeAg阳性者[1]. 欧洲、美国及亚太地区的相关乙型肝炎指南均将其作为一种特殊的临床类型来看待, 即HBeAg阴性CHB[13-16]. 欧洲指南明确指出, HBeAg阴性的CHB患者, 只有获得持续的HBsAg转阴或转换, 才是可靠的停药终点. 为探索具有中国特色的HBeAg阴性的CHB患者有效治疗方法, 我们开展了本研究, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 根据伦理要求和入选标准, 自2014-01/2015-12入选患者31例(HBeAg阴性CHB患者29例, HBeAg阴转CHB患者即因口服NA出现HBeAg转阴CHB患者2例), 年龄18-50岁, 男18例, 女13例. 将患者分为治疗组16例和对照组15例, 两组患者年龄、性别、病程、HBsAg血清水平等方面差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 重组人工干扰素α-2b(recombinant interferon, rIFN α-2b)(安徽安科生物工程股份有限公司). HBsAg定量检测采用the Elecsys HBsAg II quant assay(Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, United States), HBV DNA水平定量检测采用COBAS Amplicor PCR-ELISA法定量检测(罗氏诊断公司, 检测下线500 IU/mL).

1.2 方法

1.2.1 医学伦理和入选标准: 研究属于临床研究, 研究得到湖北医药学院附属人民医院医学伦理委员会的同意, 并得到患者知情同意, 签署知情同意书. 根据《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》[17]标准临床诊断的CHB患者, 根据科研设计入选病例: (一)HBeAg阴性CHB患者: (1)年龄16-50周岁者, 性别不限; (2)HBsAg阳性、HBeAg阴性CHB患者; (3)正在口服NA经治患者; (4)HBV DNA低于检测下线至少2年(治疗时间不少于3年); (5)血清HBsAg<1500 IU/mL; (6)有强烈停用NA的意愿和接受加用联合治疗者; (二)口服NA出现HBeAg阴转CHB患者: (1)年龄16-50周岁者; (2)HBsAg阳性、HBeAg阴转CHB患者; (3)正在口服NA经治患者; (4)HBV DNA低于检测下线且HBeAg阴转后继续口服NA治疗1年以上者; (5)血清HBsAg<1500 IU/mL; (6)有强烈停用NA的意愿或接受加用联合治疗者; (三)排除以下情况: (1)正在口服替比夫定的患者; (2)有严重心、肺、脑、骨髓、肾等器官、系统疾病者; (3)有自身免疫性疾病史, 包括甲亢、糖尿病病史者; (4)合并其他肝脏疾病者, 包括其他病毒性肝炎、药物性肝炎、酒精性肝炎、脂肪肝、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、慢性血吸虫病、代谢性肝病以及代偿期或失代偿期肝硬化患者; (5)有癫痫、抑郁及其他中枢神经系统疾病者; (6)对干扰素过敏或反应过敏者; (7)合并AIDS等其他

创新盘点

HBeAg阴性的CHB患者的治疗, 国外和国内多中心研究均使用NA联合长效干扰素治疗, 少量的NA联合普通干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者的报道均不是前瞻性研究. 本研究首次在国内前瞻性探索使用NA联合普通干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者.

应用要点

中国CHB患者主要为HBeAg阴性患者, 抑制HBeAg阴性患者发生终末期肝病的关键是实现HBsAg转阴或转换. 本研究探索了一条具有中国特色的HBeAg阴性患者实现HBsAg转阴或转换的方法, 对提高HBeAg阴性患者治疗效果、降低终末期肝病的发生、降低患者医疗负担具有重要意义.

表 1 治疗组、对照组HBsAg治疗前后变化情况

分组	*n*	HBsAg		HBsAg变化(mean ± SD, IU/mL)		ALT变化(mean ± SD, U/L)	
		阳性	阴性	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	16	12	4[b]	1148.5 ± 212.3	621.8 ± 282.1[d]	30.6 ± 6.8	29.1 ± 6.7
对照组	15	15	0	1146.8 ± 217.6	1113.6 ± 201.8	29.9 ± 6.9	30.0 ± 7.0
χ^2/t值		χ^2 = 10.080		t = 1.169	t = 5.132	t = 0.206	t = 1.700
*P*值		*P*<0.001		*P* = 0.262	*P*<0.000	*P* = 0.840	*P* = 0.111

[b]*P*<0.001 *vs* 对照组转阴数; [d]*P*<0.001 *vs* 治疗前后HBsAg水平. HBsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原.

病毒感染者; (8)妊娠者.

1.2.2 治疗方法与治疗周期: 治疗组使用NA联合重组人工干扰素α-2b, 对照组继续使用NA. 治疗周期48 wk. 治疗过程中出现HBsAg阴转者, 使用乙型肝炎疫苗20 μg在三角肌同一部位注射(0、1、6 mo), 并继续使用NA 24 wk, 如果乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)定量>100, 停用NA; 如果HBsAb定量<100, 追加乙型肝炎疫苗20 μg, 直至>100, 停用NA; 如果HBsAb定量阴性, 追加60 μg乙型肝炎疫苗1次, 继续NA治疗24 wk. 对于未发生HBsAg阴转者按照《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》原则结合最新研究进展, 达到疗程的根据患者意愿, 停用NA治疗, 或者建议继续NA治疗.

1.2.3 检测指标和试剂: 检测HBsAg定量、HBV DNA水平. 血常规、尿常规、甲状腺功能检测(放射免疫法)、anti-HAV-IgM、anti-HDV、anti-HEV、anti-HCV、anti-HIV、AFP、心电图、ALT、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、肾功能(BUN、Cr)、血糖、血磷、凝血酶原活动度为湖北医药学院附属人民医院常规检测方法.

1.2.4 检测周期: 研究周期48 wk, 期间随访4次, 分别为12、24、36、48 wk. 随访通过系统病史、体检、辅助检查. 了解有无医学原因需要退出病例, 有无达到治疗终点病例. 因为病情原因需要可以增加随访次数.

1.2.5 疗效评估指标: (1)主要评价指标: 本研究的目的是观察长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用rIFN α-2b的疗效. 因此, 将48 wk时两组HBsAg阴转率作为判定疗效的主要指标; (2)次要评价指标: 比较48 wk时两组HBsAg定量变化作为评价疗效的次要指标; (3)常规观测指标: ALT、AST、TBiL、血常规、甲状腺功能检测变化; 并记录流感样症状发生病例.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件对实验数据进行统计学分析. 对于计量资料, 与筛选期基线值进行比较, 采用配对*t*检验或符号秩和检验比较组内前后的差异. 相对基线的变化, 采用协方差分析模型进行各组比较, 模型中以基线为协变量, 考虑中心、分组的作用. 对于计数资料, 采用χ^2检验或Fisher's精确概率法进行各组比较. 检验水准α = 0.05, 以*P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 HBsAg阴转率和HBsAg定量变化 治疗组有4例患者发生HBsAg阴转(4/16, 25%), 对照组无HBsAg阴转病例. 治疗组HBsAg治疗前后比较有非常显著的下降(*P*<0.001); 对照组HBsAg治疗前后比较有轻微下降, 比较无显著差异(*P*>0.05); 治疗后治疗组与对照组比较有显著差异(*P*<0.001)(表1).

2.2 ALT变化 治疗组和对照组治疗前和治疗后ALT比较均未发生ALT异常改变病例, 比较无显著差异(*P*>0.05).

2.3 “流感样”症状和白细胞变化和研究的安全性 治疗组“流感样”症状发生率为100%, 对照组无“流感样”症状发生; 治疗组发生白细胞(white blood cell, WBC)变化下降8例(8/16, 50.0%), 经过处理均能完成治疗. 沟通到位, 全部病例均按照研究设计完成研究, 没有因并发症或患者原因退出病例.

3 讨论

慢性乙型肝炎防治指南将“HBsAg转换”作为CHB临床治愈的指标. 本研究病例为长期被NA抑制HBeAg阴性CHB患者, HBV DNA处于

不可测水平2年以上(使用NA3年以上), 患者有强烈的达到“HBsAg转换”意愿.

实现HBsAg阴转的临床研究国内外较多, 有在NA治疗基础上加用干扰素实现的, 有先使用NA再替换干扰素实现的, 有单用干扰素实现的; 国外研究以长效干扰素为研究药物, 国内研究既有长效干扰素也有普通干扰素. Mangano等[18]报道1例口服拉米夫定4年的慢性乙型肝炎患者, 实现病毒完全抑制38 mo后加用长效干扰素治疗获得HBsAg阴转. Ouzan等[19]报道10例口服NA的HBeAg阴性、HBV DNA检测不出至少3年的CHB患者, 加用干扰素治疗1年后4例获得HBsAg阴转, 联合治疗2年后6例获HBsAg阴转. 我们在临床上单用或在NA使用的基础上联用干扰素(长效干扰素或普通干扰素), 在一些病例实现HBsAg转换[20-22]. 国内研究[23]证实, 我国CHB患者应用PEG-IFNα-2b的安全性与IFNα-2b相似. 基于此, 我们开展了本研究.

结果发现, 治疗组HBsAg转换4例(4/16, 25%), 对照组没有病例发生HBsAg转换; 治疗后, 治疗组和对照组HBsAg均有下降, 治疗组治疗前后比较有显著差异(P<0.01), 对照组治疗前后比较无显著差异(P>0.05), 治疗后治疗组与对照组比较有显著差异(P<0.01); 治疗组“流感样”症状发生率100%; WBC下降发生率53.33%, 通过处理均可以完成治疗.

HBsAg转换是HBV感染治愈的象征, HBsAg定量是预测干扰素治疗能否取得病毒学应答的重要指标[24,25], 血清HBsAg水平与肝细胞内乙型肝炎共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)水平呈正相关[26,27], 可作为肝内病毒cccDNA水平的替代指标, 亦可反映机体的免疫控制. 而肝细胞中的cccDNA作为转录为HBV RNA的模板, 是造成CHB治疗后反弹的重要因素. 说明HBsAg定量是评估CHB病情控制的必不可少的工具[28-30].

既往研究[31]发现, NA可以降低HBsAg水平, 本研究提示NA降低HBsAg效果不佳. 干扰素通常会导致HBsAg快速下降, 因为干扰素诱导细胞毒T淋巴细胞破坏感染HBV的肝细胞[32], 干扰素诱导的抗病毒蛋白能降解HBV前基因组RNA, 抑制病毒复制和cccDNA补偿, 同时干扰素能诱导碱基切除修复通路, 在不损伤肝细胞情况下消除肝细胞内HBV cccDNA[33].

本研究提示, 长期被NA抑制的HBeAg阴性CHB患者, 使用普通干扰素可以使部分患者实现HBsAg转化, 对不能实现HBsAg转化的患者, 能有效降低HBsAg. 普通干扰素价格便宜, 更适合中国人消费能力. 缺点是“流感样”症状、注射次数较多、WBC减少, 但相比治愈的期望、费用的降低、预后的改善, 这些都是可以克服的缺点. 本研究治疗病例数少、观察周期短是研究缺憾. 未来需要延长治疗时间、延长观察时间、增加研究病例数, 以提高研究质量, 课题组将在本研究的基础上, 对研究加以改进, 以便进一步探讨普通干扰素治疗CHB的效果.

名词解释

HBsAg转阴或转换是HBV感染治愈的象征, HBsAg水平与肝细胞内乙型肝炎闭合环状DNA(cccDNA)水平呈正相关, 可作为肝内病毒cccDNA水平的替代指标. cccDNA作为转录为HBV RNA的模板, 是造成CHB治疗后反弹的重要因素, HBsAg定量是评估CHB病情控制的必不可少的工具.

4 参考文献

1 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]

2 Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]

3 Berg T, Benhamou Y, Calleja JL, Levrero M, Johnson W, Ellis N. A survey of chronic hepatitis B patient management practices in the European Union. *J Viral Hepat* 2010; 17: 624-630 [PMID: 20487257 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01318.x]

4 庄辉. 乙型肝炎流行病学研究进展. 中国医学前沿杂志(电子版) 2009; 2: l8-24

5 蔡颖, 郑凯, 吴晓梅, 陈铭, 李学成, 李彦. 垂直传播对乙型肝炎病毒基因型分布的影响. 免疫学杂志 2013; 29: 337-340

6 Li Z, Hou X, Cao G. Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent HBV infection? *Emerg Microbes Infect* 2015; 4: e30 [PMID: 26060603 DOI: 10.1038/emi.2015.30]

7 申静, 刘薇拉, 王菲. 太原地区乙型肝炎病毒基因分型与临床指标的相关性分析. 中国卫生检验杂志 2015; 25: 2383-2385

8 江杰, 王步还, 武建胜, 李丽. HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者临床特点分析. 西部医学 2014; 26: 788-790, 793

9 严海明, 申淑怡, 叶一农, 梁敏锋, 李宗良, 白红莲. E抗原阴性慢性乙型肝炎临床特征及血清学指标的分析. 热带医学杂志 2013; 13: 878-879, 886

10 Sanai FM, Babatin MA, Bzeizi KI, Alsohaibani F, Al-Hamoudi W, Alsaad KO, Al Mana H, Handoo FA, Al-Ashgar H, Alghamdi H, Ibrahim A, Aljumah A, Alalwan A, Altraif IH, Al-Hussaini H, Myers RP, Abdo AA. Accuracy of international guidelines for identifying significant fibrosis in hepatitis B e antigen--negative patients with chronic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1493-1499.e2 [PMID: 23811251 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.038]

11 Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, Nguyen K, Keeffe EB, Nguyen MH. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels.

同行评价

阻止HBV感染者进展至终末期肝病的主要办法是清除HBV, 指标是在HBV DNA转阴的基础上实现HBsAg/HBsAb转化, 既往认为实现HBsAg/HBsAb转化十分困难. 本文对长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用普通干扰素α-2b治疗, 可以有效提高HBsAg/HBsAb转换率, 有效降低HBsAg滴度, 未见明显不良反应, 对改善CHB患者预后、降低终末期肝病的发生、降低医疗费用具有重要意义.

Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 569-574 [PMID: 18455697 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.037]

12 Nguyen LH, Chao D, Lim JK, Ayoub W, Nguyen MH. Histologic changes in liver tissue from patients with chronic hepatitis B and minimal increases in levels of alanine aminotransferase: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1262-1266 [PMID: 24361419 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.038]

13 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]

14 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]

15 Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-283 [PMID: 19669255 DOI: 10.1007/s12072-008-9080-3]

16 McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-S55 [PMID: 19399792 DOI: 10.1002/hep.22898]

17 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 570-589

18 Mangano C, Squadrito G, Cacciola I, Carpentieri M, Foti G, Raimondo G. Effectiveness of add-on pegylated interferon alfa-2a therapy in a lamivudine-treated patient with chronic hepatitis B. *Ann Hepatol* 2011; 10: 84-87 [PMID: 21301016]

19 Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Khiri H, Pironti A, Halfon P. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs. *J Clin Virol* 2013; 58: 713-717 [PMID: 24183313 DOI: 10.1016/j.jcv.2013.09.020]

20 李金科, 谭华炳. 干扰素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎患者发生表面抗原血清学转换2例. 中国肝脏病杂志(电子版) 2012; 4: 37-38

21 占国清, 谭华炳, 李芳, 李儒贵, 李刚, 张薇薇, 郭鹏. α-干扰素治疗慢性乙型肝炎完全应答后5年随访报告. 实用肝脏病杂志 2014;, 17: 380-383

22 邱华, 雷旭, 张兴文, 徐海涛, 谭华炳. 聚乙二醇化干扰素为主治愈慢性乙型肝炎并非酒精性脂肪性肝病1例. 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 147-148

23 赵鸿, 斯崇文, 魏来, 万漠彬, 尹有宽, 侯金林, 牛俊奇. 聚乙二醇化干扰素α-2b与干扰素α-2b治疗效e抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效和安全性的随机对照多中心研究. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 323-326

24 Chan HL, Wong VW, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1323-1331 [PMID: 21050234 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04474.x]

25 Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, Sanguanmoo P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Low pretreatment serum HBsAg level and viral mutations as predictors of response to PEG-interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2009; 46: 117-123 [PMID: 19651540 DOI: 10.1016/j.jcv.2009.07.005]

26 Li W, Zhao J, Zou Z, Liu Y, Li B, Sun Y, Li X, Liu S, Cai S, Yao W, Xin S, Lu F, Xu D. Analysis of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA and serum viral markers in treatment-naive patients with acute and chronic HBV infection. *PLoS One* 2014; 9: e89046 [PMID: 24551214 DOI: 10.1371/journal.pone.0089046]

27 Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1462-1468 [PMID: 18054753 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.005]

28 Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Correlation between hepatitis B virus surface antigen level and alpha-fetoprotein in patients free of hepatocellular carcinoma or severe hepatitis. *J Med Virol* 2014; 86: 131-138 [PMID: 24123090 DOI: 10.1002/jmv.23790]

29 Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, You SL, Iloeje UH, Chen CJ. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010; 139: 474-482 [PMID: 20434450 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.048]

30 Chan HL, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Wong VW. Viral determinants of hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Infect Dis* 2011; 204: 408-414 [PMID: 21742839 DOI: 10.1093/infdis/jir283]

31 Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Gurel S, Snow-Lampart A, Borroto-Esoda K, Mondou E, Anderson J, Sorbel J, Rousseau F. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140: 132-143 [PMID: 20955704 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.011]

32 Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, Longerich T, Schirmacher P, Metzler F, Zankel M, Fischer C, Currie G, Brosgart C, Petersen J. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 675-684 [PMID: 16941693 DOI: 10.1002/hep.21282]

33 Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, Pediconi N, Volz T, Pollicino T, Petersen J, Raimondo G, Dandri M, Levrero M. IFN-α inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. *J Clin Invest* 2012; 122: 529-537 [PMID: 22251702 DOI: 10.1172/JCI58847]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 989-995

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.989

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

文献综述 REVIEW

以MACC1为中心的肿瘤转移调控网络研究进展

樊建雨, 张 昱, 郭 强

樊建雨, 昆明理工大学医学院 云南省昆明市 650032

张昱, 郭强, 云南省第一人民医院消化内科 云南省昆明市 650032

樊建雨, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤分子机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81502128; 云南省科技厅—昆明医科大学应用基础研究联合专项资金项目, No. 2014FB085.

作者贡献分布: 樊建雨与张昱进行文献整理及综述撰写; 审校由郭强完成.

通讯作者: 郭强, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市金碧路157号, 云南省第一人民医院消化内科. gqkj003@sina.com
电话: 0871-63627396

收稿日期: 2017-02-19
修回日期: 2017-03-06
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-04-18

MACC1 regulatory network in tumor metastasis

Jian-Yu Fan, Yu Zhang, Qiang Guo

Jian-Yu Fan, Department of Medicine, the Science and Technology University of Kunming, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Yu Zhang, Qiang Guo, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81502128; the Joint Foundation of Kunming Medical University and Yunnan Provincial Science and Technology Department, No. 2014FB085.

Correspondence to: Qiang Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, 157 Jinbi Road, Kunming 650032, Yunan Province, China. gqkj003@sina.com

Received: 2017-02-19
Revised: 2017-03-06
Accepted: 2017-03-20
Published online: 2017-04-18

Abstract

The *MACC1* gene was firstly identified in colorectal cancer. Recently, abnormal upregulation of MACC1 has been detected in multiple tumors. The expression of MACC1 is shown to be positively associated with tumor metastasis, but negatively with prognosis of patients, and it represents a potential therapeutic target for anti-tumor strategies. MACC1 has increasingly emerged as a key regulator in metastatic processes, and it has been identified to be able to maintain multiple tumor-associated signaling pathways, transactivate oncogenic genes, and regulate epithelial-mesenchymal transition and tumor vascularization. On the other hand, MACC1 is regulated and influenced by non-coding RNAs and SNPs. The present review will summarize the recent progress in understanding the role of the MACC1 regulatory network in tumor metastasis.

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

Key Words: Colorectal cancer; MACC1; Metastasis

Fan JY, Zhang Y, Guo Q. MACC1 regulatory network in tumor metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 989-995 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/989.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.989

摘要

结肠癌转移相关基因1(metastasis-associated

背景资料

近来基于分子机制研究成果而研发的肿瘤靶向药物陆续进入临床应用, 并获得良好的治疗效果. 结肠癌转移相关基因1(metastasis-associated in colon cancer-1, MACC1)自2009年首次在结直肠癌中被鉴定后, 其在多种肿瘤中的促生长转移作用相继被证实, 而其中的分子调控机制更成为研究热点. MACC1有望成为又一个临床肿瘤治疗的靶点.

同行评议者

刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心; 田华, 副研究员, 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所

研发前沿

目前的研究对MACC1调控肿瘤细胞增殖、侵袭、转移、耐药以及肿瘤血管形成等多种恶性行为的机制已有较深入了解. 新的观点提出MACC1具有转录因子作用参与促癌基因甚至某些促癌性miRNA的转录激活, 但仍缺乏足够的实验证据. 该问题值得深入地研究探讨.

in colon cancer-1, MACC1)最早在结直肠癌中被鉴定. 此后发现其在多种肿瘤中表达异常升高, 且与肿瘤转移呈正相关, 与患者预后呈负相关, 具有明确的促肿瘤转移作用, 是一个潜在的抗肿瘤治疗靶点. 近年来对MACC1调控机制的研究日益深入, 其被发现在维持肿瘤相关信号的活性, 转录激活部分促癌基因, 调控上皮-间质转化, 促进肿瘤血管形成等方面具有重要作用. 而其自身的表达又受到非编码RNA、单核苷酸多态性的调控或影响. 一个以MACC1为中心的肿瘤生长转移调控网络正逐渐浮出水面. 本综述拟对上述研究进展做一综述.

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

关键词: 结直肠癌; 结肠癌转移相关基因1; 肿瘤转移

核心提要: 探明肿瘤复发转移的分子机制是肿瘤靶向治疗策略建立和药物研发的基础. 近期研究发现MACC1基因在维持肿瘤相关细胞信号活性, 调控肿瘤细胞恶性行为等多个方面具有重要作用. 一个以MACC1为中心的肿瘤转移调控网络逐渐清晰起来.

樊建雨, 张昱, 郭强. 以MACC1为中心的肿瘤转移调控网络研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 989-995 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/989.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.989

0 引言

结肠癌转移相关基因1(metastasis-associated in colon cancer-1, MACC1)于2009年由Stein等[1]在结直肠癌中首次鉴定. 由于其具有促进结直肠癌侵袭转移的能力, 故命名为此. 此后, MACC1成为肿瘤研究的热点, 其作为促癌基因的角色在肺癌[2]、胃癌[3]、卵巢癌[4]、食管癌[5]等多种实体肿瘤中被证实. 目前认为, MACC1通过维持肿瘤相关信号途径的活性, 转录激活下游促癌基因, 参与调控上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肿瘤血管形成等肿瘤恶性行为. 而其表达水平则受非编码RNA、单核苷酸多态性的调控方式影响, 从而形成一个以MACC1为中心的调控网络. 本文将从上述方面对MACC1的在肿瘤发生转移中研究进展做一综述.

1 MACC1的结构与生物学功能

MACC1基因定位于人基因组7号染色体(7p21.1), 包含7个外显子和6个内含子. 其编码序列含有2559个核苷酸, 经翻译后形成含821个氨基酸的MACC1蛋白[1,6]. MACC1和早先发现的SH3BP4在核酸和蛋白水平上分别具有49.3%和43.7%的同源性, 因此也被称为SH3BP4L[1]. MACC1蛋白含有一个富含脯氨酸共有序列的SH3结构域, 可通过该结构域识别并结合其他含有SH3结构域的蛋白(R/KXXPXXP). 实际上, 许多酪氨酸激酶或蛋白酶底物均可通过SH3结构域参与细胞信号通路的转导和调控. 一些含有SH3结构域的蛋白则具有活化酪氨酸激酶, 或提高底物特异性的能力. 鉴于此, MACC1被认为可通过其SH3结构域在信号转导中行使重要作用. 除此之外, MACC1蛋白结构中还含有SH2结构域、Eps15同源结构域, 以及多个酪氨酸激酶的磷酸化位点[7]. 这些蛋白质结构上的特点均提示MACC1可能在细胞信号转导调控中具有重要作用.

MACC1最初在人类结肠癌组织中被鉴定, 进一步的对其他组织进行表达分析提供了一些MACC1相关生理功能的线索. Stein等[8]通过对几种数据的综合比较发现在不同的正常组织中MACC1基因的表达水平不同: 肠、胃、垂体, 肾, 气管的表达相对较高, 其次是胰腺, 乳腺, 骨髓, 卵巢, 肺, 心脏, 肝, 和B-淋巴母细胞. 从起源于内胚层的组织开始, 即肠和胃, MACC1具有较高的表达水平, 而起源于中胚层的组织(肾、心脏)或外胚层的垂体和乳腺则表达水平较低. 这提示MACC1可能在内胚层衍生器官的发育过程中发挥重要作用.

2 以MACC1为中心的调控网路

2.1 MACC1促进肿瘤相关信号的活化 MACC1在多种肿瘤中已被证实参与相关信号通路的调控, 其异常高表达往往伴随着相关信号通路的激活进而导致肿瘤的发生和转移. HGF-MET信号是公认的促癌性信号通路, 在细胞生长、上皮间质转化、血管生成、细胞运动、侵袭和转移中起着重要的促进作用. Stein等[1]在最初对MACC1的功能进行研究时发现, MACC1的表达水平与HGF的受体MET的表达水平呈正相关, 提高或敲低MACC1的表达水平, 能够促进或抑制MET的表达. 在结直肠癌转移组织

中, MACC1与MET在胞核中均呈高表达, 而原位肿瘤组织中的MACC1和MET则主要在胞浆中表达[1]. 进一步通过EMSA和ChIP实验发现, MACC1能结合在c-Met启动子区的Sp1结合位点, 启动MET的转录表达[9]. 故而认为, MACC1通过转录激活MET而促进HGF-MET信号的活性, 参与调控肿瘤生长、转移等行为. 此后的研究也相继在胃癌[10-12]、肝癌[13]、卵巢癌[14-16]中证实MACC1对HGF-MET信号通路的正性调控作用. 值得一提的是, 在乳腺癌中同样异常高表达的MACC1却不和c-MET的启动子相结合, 更不诱导c-MET的表达[17,18], 提示乳腺癌中的MACC1可能参与HGF/MET以外的其他肿瘤信号传导.

除去HGF-MET信号通路, 相关研究还发现MACC1可能参与调节其他促癌性信号通路. Zhen等[19]发现结直肠癌中的MACC1能够诱导GSK3β磷酸化, 促进β-catenin入核, 启动cyclin D1、c-Myc和MMP9等下游靶基因的转录. 在鼻咽癌中, MACC1与β-catenin、MET的表达水平, 以及AKT的磷酸化水平呈正相关. 敲低MACC1的表达使得β-catenin表达下调, AKT磷酸化水平下降, 同时鼻咽癌细胞的生长、浸润和转移也被抑制[20]. MACC1还参与调节Ras/ERK信号通路. Wang等[21]在胰腺癌中发现MACC1参与维持RAS/ERK信号通路的活性, 沉默MACC1能够降低RAS和P-ERK1/2表达, 同时还导致衔接蛋白Gab2下调, 而Gab2与RAS/ERK和PI3K/AKT信号活性的维持密切相关.

2.2 MACC1参与调控上皮—间质转化和血管生成 EMT是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程, 使上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力, 是肿瘤细胞侵袭转移能力的重要标志. 在EMT进程中上皮细胞标志物表达降低, 如E-cadherin的降低, 同时间质细胞标志物表达升高, 如属于钙结合蛋白S100家族的S100A4和基质金属蛋白酶(matrix metallopeptidase, MMP)的升高. 相关研究[22-24]证实在结直肠癌、胃癌、肝癌组织中, MACC1 mRNA水平同S100A4和MMP的mRNA水平呈正相关. 细胞学实验发现, 过表达MACC1能够抑制肿瘤细胞中上皮标志如E-cadherin的表达, 同时上调间质标志如vimentin等, 进而促进癌细胞EMT进程, 增强其侵袭和转移能力[25-27]. 进一步研究[28]提示MACC1参与了乙酰胆碱诱导的胃癌细胞EMT变化, 其表达水平能够随乙酰胆碱刺激而上调. MACC1上调后通过激活MET/AKT信号来引起EMT相关标志分子的表达变化[10].

肿瘤血管生成是肿瘤发生、进展转移进程中的重要步骤. 肿瘤细胞、肿瘤基质细胞分泌或释放的各种细胞因子共同构成肿瘤血管生成的调控网络. 肿瘤细胞是肿瘤血管生成的启动子, 他分泌的MMP等水解酶能降解细胞外基质, 促使储存于细胞外基质中的促血管因子如VEGF等释放诱导血管生成, 也可直接表达多种促血管因子促进血管生成. 研究发现, MACC1具有明确的促进肿瘤血管形成等能力. Sun等[29]通过对患者胃癌样本的检测及细胞学实验发现, MACC1过表达等够引起VEGF-C/VEGF-D的表达升高, 沉默MACC1能够抑制HGF-MET信号通路的活性, 从而降低VEGF-C/VEGF-D的表达, 减少新生血管和淋巴管的形成. 该研究组进一步构建MACC1过表达的胃癌细胞株建立小鼠移植瘤模型, 结果表明随着MACC1的表达升高, 肿瘤组织微血管密度也随之增加.

近年来提出的血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是一全新的肿瘤内血管生成模式, 其特点为肿瘤细胞通过自身变形和基质重塑产生血管样通道, 通道内无血管内皮细胞衬覆, 即不需要血管内皮细胞的参与[30]. VM与EMT以及转录因子TWIST的激活关系密切. 一项近期的研究发现, MACC1表达水平与胃癌组织中的VM密度呈正相关. 上调MACC1能够促进TWIST的表达, 并诱导VM. 在HGF的刺激下, 胞浆内的MACC1、TWIST1和TWIST2进入胞核, 提示MACC1对VM的影响可能是通过调控HGF-MET信号途径得以实现[31].

2.3 MACC1参与靶基因的转录调控 Stein等[1]在最初鉴定MACC1基因的研究中即发现, MACC1能够与MET启动子区的Sp1结合位点结合, 启动MET的转录并激活HGF-MET信号途径. 这是有关MACC1转录因子作用的最早报道. 近期, 他们又发现MACC1能够转录激活SPON2——一种细胞基质蛋白的编码基因. SPON2被发现在结直肠癌中的表达水平和MACC1呈正相关, 高表达SPON2的患者, 其无转移生存期较低表达患者平均少8 mo. 体内

相关报道
Schmid等发现SPON2的表达受MACC1的转录调控. 在体内和体外实验中, SPON2都表现出明确地促肿瘤生长转移作用. 临床样本分析中, SPON2在结直肠癌中的异常高表达与患者的预后呈负相关. MACC1/SPON2组合除具有预后评价指标的作用之外, 还可能为未来的靶向治疗提供思路.

创新盘点

本文较详尽地归纳总结了近年来对MACC1促癌分子机制的研究成果, 并指出对于MACC1作为转录因子调控下游基因转录这一方向值得深入研究.

体外实验均证实SPON2具有显著地促进肿瘤侵袭转移的能力[32]. 我国学者也发现MACC1能够转录上调TWIST1/2, 进而促进胃癌中的血管生成拟态过程[31]. 此外, 基于转基因动物模型的研究[33]将过表达MACC1的转基因小鼠vil-MACC1与APC^{min}小鼠杂交获得子代的vil-MACC1/APC^{min}小鼠, 子代小鼠自发形成的肠道除肿瘤体积、数量以及细胞的侵袭表型均较母代显著增加, 更重要的是, 两种肿瘤干细胞标志——Nanog和Oct4的表达水平也明显上调. MACC1是否通过转录调控Nanog、Oct4抑或其他肿瘤干细胞标志, 参与肿瘤干细胞特性的维持, 相信这个问题不久后即能获得答案.

除去行使转录调控功能, MACC1自身表达也受到其他转录因子的调控. Juneja等[34]不久前鉴定MACC1的启动子核心区域位于-426-(-18) bp之间, 该区域包含了AP-1, Sp1和C/EBP等几个转录结合位点. 进一步运用点突变和RNAi技术证实AP-1, Sp1和C/EBP等均可转录调控MACC1的表达.

2.4 MACC1与miRNA MiRNAs是一类细胞内源性的非编码微小RNA, 大约由21-25个核苷酸组成, 在人体组织中广泛表达. 作为机体内固有的一种表观遗传性调控机制, microRNA通过与编码基因3'UTR区的结合, 诱导靶基因mRNA的降解或者阻遏mRNA的翻译过程, 从而负性调节靶基因的表达, 参与多种细胞进程的调控[35-38]. 依据靶基因对肿瘤起促进或抑制作用, 可将调控其表达的miRNAs大致归为抑制或促进肿瘤两个方面[39,40]. 目前已经证实参与调控MACC1表达的miRNAs或与之相关的miRNAs包括miR-143、miR-218、miR-200a、miR-338-3p以及miR-433[41-45]. miR-143、miR-433、miR-218、miR-200a和miR-338-3p分别在结直肠癌、肝癌和胃癌中靶向抑制MACC1的表达, 诱导肿瘤细胞凋亡, 削弱其增殖、侵袭和EMT等恶性表型. 值得注意的是, miR-218在结直肠癌中的表达低下与其编码序列所在的SLIT2基因受启动子甲基化沉默有关[42]. miR-1虽然不直接阻遏MACC1的表达, 但可靶向抑制MET的表达水平[44]. 因此, 结直肠癌组织中miR-1的表达沉默和MACC1的高表达成为促进HGF-MET信号活性的重要因素. 事实上, 上述五种miRNA在相关肿瘤组织中的表达均与MACC1呈负相关, 即处于表达低下或沉默的状态, 亦从另一个方面体现了其抑癌性miRNA的特点. 最新一项研究[46]发现内源性的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)XIST能够竞争性地阻碍抑癌性miR-497与其靶基因MACC1的结合, 成为MACC1在胃癌中异常高表达的原因之一. 该研究首次提出了lncRNA对MACC1的调控作用, 也再次说明来自于非编码RNA的表观遗传学调控是MACC1行使促肿瘤相关作用的重要机制.

理论上, 具有转录因子特性的MACC1除了调控编码基因的表达, 也能够转录调控非编码基因如miRNA的表达. 但相关研究成果尚未有报道.

2.5 MACC1与SNP 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性. 他是人类可遗传的变异中最常见的一种. SNP作为人类基因组计划走向应用的重要步骤, 为疾病高危群体的发现、疾病相关基因的鉴定、药物的设计和测试以及生物学的基础研究等提供了强有力的工具. 目前, 在人类MACC1基因中一些单核苷酸多态性位点相继被发现, 其中的16个单核苷酸位点位于编码区, 而这些单核苷酸多态性大多数发生在弱保守区域[3]. Lang等[47]研究发现*MACC1*基因rs1990172位点G/G和T/G基因型的结直肠癌患者总生存期显著缩短(HR = 1.38, P = 0.023), 在校正了年龄、UICC分期等可变因素后结果依然如此(HR = 1.49, P = 0.007). 同样, 具有rs1990172位点G/G和T/G基因型的乳腺癌患者无病生存期(HR = 2.26, P = 0.004)和总生存期(HR = 3.13, P = 0.001)均显著缩短, 病情进展和死亡的风险显著升高[48]. 此外, 存在rs1990172和rs975263位点SNP的肝癌患者, 其接受肝移植后出现肿瘤复发的危险性显著升高(HR = 2.27, P = 0.001; HR = 2.16, P = 0.001)[49]. 有上述研究结果提示, *MACC1*基因的SNP可作为预测病情进展和判断预后转归的标记发挥作用.

3 小结和展望

MACC1最初在结直肠癌中被鉴定具有促肿瘤生长和转移的能力, 随后这一结论在胃癌、肝癌、食管癌等消化系肿瘤, 以及非小细胞肺癌、乳腺癌、神经胶质瘤等消化道外肿瘤中

陆续被证实. MACC1的表达水平与多种肿瘤的转移进展、生存时间呈负相关, 且有作为独立预测因子的潜力. 以MACC1为核心的肿瘤调控网络是目前相关研究的热点. 随着各项研究的展开, 目前认为MACC1通过转录调控维持HGF-MET、WNT/β-catenin等肿瘤相关信号途径的激活, 参与调控肿瘤生长、EMT、肿瘤血管生成等恶性行为, 促进肿瘤进展和转移. 而其在肿瘤中的异常表达则受非编码RNA、单核苷酸多态性等调控方式影响. 鉴于上述研究成果, MACC1有望成为抗肿瘤治疗的重要靶点. 尽管目前以RNA干扰为主的靶向MACC1治疗尚未取得进展, 但由于MACC1多样性的调控与被调控网络, 仍然能够通过间接方式降低MACC1的促癌作用. 例如靶向HGF-MET信号途径的生物性抗体和化学抑制剂已经陆续进入临床试验阶段[50,51]. 基于此, 未来对以MACC1为中心的肿瘤调控网络继续深入研究, 将不断为抗肿瘤治疗提供新思路, 具有重要临床意义.

4 参考文献

1 Stein U, Walther W, Arlt F, Schwabe H, Smith J, Fichtner I, Birchmeier W, Schlag PM. MACC1, a newly identified key regulator of HGF-MET signaling, predicts colon cancer metastasis. *Nat Med* 2009; 15: 59-67 [PMID: 19098908 DOI: 10.1038/nm.1889]

2 Wang Z, Li Z, Wu C, Wang Y, Xia Y, Chen L, Zhu Q, Chen Y. MACC1 overexpression predicts a poor prognosis for non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 790 [PMID: 24310811 DOI: 10.1007/s12032-013-0790-6]

3 Ge SH, Wu XJ, Wang XH, Xing XF, Zhang LH, Zhu YB, Du H, Dong B, Hu Y, Ji JF. Over-expression of Metastasis-associated in Colon Cancer-1 (MACC1) Associates with Better Prognosis of Gastric Cancer Patients. *Chin J Cancer Res* 2011; 23: 153-159 [PMID: 23483020 DOI: 10.1007/s11670-011-0153-9]

4 张瑞涛, 任芳, 史惠蓉. 不同期别卵巢上皮性癌组织中结肠癌转移相关基因1表达. 中国医学科学院学报 2014; 36: 47-51

5 Zhu M, Xu Y, Mao X, Gao Y, Shao L, Yan F. Overexpression of metastasis-associated in colon cancer-1 associated with poor prognosis in patients with esophageal cancer. *Pathol Oncol Res* 2013; 19: 749-753 [PMID: 23737034 DOI: 10.1007/s12253-013-9638-9]

6 Arlt F, Stein U. Colon cancer metastasis: MACC1 and Met as metastatic pacemakers. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 2356-2359 [PMID: 19666136 DOI: 10.1016/j.biocel.2009.08.001]

7 Wu ZZ, Chen LS, Zhou R, Bin JP, Liao YL, Liao WJ. Metastasis-associated in colon cancer-1 in gastric cancer: Beyond metastasis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6629-6637 [PMID: 27547006 DOI: 10.3748/wjg.v22.i29.6629]

8 Stein U, Dahlmann M, Walther W. MACC1 - more than metastasis? Facts and predictions about a novel gene. *J Mol Med* (Berl) 2010; 88: 11-18 [PMID: 19787327 DOI: 10.1007/s00109-009-0537-1]

9 Stein U, Smith J, Walther W, Arlt F. MACC1 controls Met: what a difference an Sp1 site makes. *Cell Cycle* 2009; 8: 2467-2469 [PMID: 19556890 DOI: 10.4161/cc.8.15.9018]

10 Huang N, Wu Z, Lin L, Zhou M, Wang L, Ma H, Xia J, Bin J, Liao Y, Liao W. MiR-338-3p inhibits epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells by targeting ZEB2 and MACC1/Met/Akt signaling. *Oncotarget* 2015; 6: 15222-15234 [PMID: 25945841 DOI: 10.18632/oncotarget.3835]

11 Ma J, Ma J, Meng Q, Zhao ZS, Xu WJ. Prognostic value and clinical pathology of MACC-1 and c-MET expression in gastric carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2013; 19: 821-832 [PMID: 23812675 DOI: 10.1007/s12253-013-9650-0]

12 Guo T, Yang J, Yao J, Zhang Y, Da M, Duan Y. Expression of MACC1 and c-Met in human gastric cancer and its clinical significance. *Cancer Cell Int* 2013; 13: 121 [PMID: 24325214 DOI: 10.1186/1475-2867-13-121]

13 Yao Y, Dou C, Lu Z, Zheng X, Liu Q. MACC1 suppresses cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting the HGF/c-MET/AKT pathway. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35: 983-996 [PMID: 25660117 DOI: 10.1159/000369754]

14 Li H, Zhang H, Zhao S, Shi Y, Yao J, Zhang Y, Guo H, Liu X. Overexpression of MACC1 and the association with hepatocyte growth factor/c-Met in epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett* 2015; 9: 1989-1996 [PMID: 26137000 DOI: 10.3892/ol.2015.2984]

15 张瑞涛, 史惠蓉, 黄好亮, 陈志敏, 刘惠娜, 苑中甫. MACC1、HGF和C-met蛋白在卵巢上皮性癌中的表达及其意义. 南方医科大学学报 2011; 31: 1551-1555

16 Sheng XJ, Li Z, Sun M, Wang ZH, Zhou DM, Li JQ, Zhao Q, Sun XF, Liu QC. MACC1 induces metastasis in ovarian carcinoma by upregulating hepatocyte growth factor receptor c-MET. *Oncol Lett* 2014; 8: 891-897 [PMID: 25009663 DOI: 10.3892/ol.2014.2184]

17 Huang Y, Zhang H, Cai J, Fang L, Wu J, Ye C, Zhu X, Li M. Overexpression of MACC1 and Its significance in human Breast Cancer Progression. *Cell Biosci* 2013; 3: 16 [PMID: 23497677 DOI: 10.1186/2045-3701-3-16]

18 Sueta A, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, Hayashi M, Takeshita T, Yamamoto S, Omoto Y, Iwase H. Differential role of MACC1 expression and its regulation of the HGF/c-Met pathway between breast and colorectal cancer. *Int J Oncol* 2015; 46: 2143-2153 [PMID: 25738887 DOI: 10.3892/ijo.2015.2907]

19 Zhen T, Dai S, Li H, Yang Y, Kang L, Shi H, Zhang F, Yang D, Cai S, He Y, Liang Y, Han A. MACC1 promotes carcinogenesis of colorectal cancer via β-catenin signaling pathway. *Oncotarget* 2014; 5: 3756-3769 [PMID: 25003996 DOI: 10.18632/oncotarget.1993]

20 Meng F, Li H, Shi H, Yang Q, Zhang F, Yang Y, Kang L, Zhen T, Dai S, Dong Y, Han A. MACC1

应用要点

本文对近期MACC1调控肿瘤进展转移的分子机制的研究进展进行了阶段性地阐述和总结, 将一个以MACC1为中心构成的分子调控网络呈现于读者. 对未来MACC1的深入研究有一定指导意义.

名词解释
转录因子是一群能与基因5'端上游特定序列专一性结合, 从而保证目的基因以特定的强度在特定的时间与空间表达的蛋白质分子.

down-regulation inhibits proliferation and tumourigenicity of nasopharyngeal carcinoma cells through Akt/β-catenin signaling pathway. *PLoS One* 2013; 8: e60821 [PMID: 23573286 DOI: 10.1371/journal.pone.0060821]
21 Wang G, Kang MX, Lu WJ, Chen Y, Zhang B, Wu YL. MACC1: A potential molecule associated with pancreatic cancer metastasis and chemoresistance. *Oncol Lett* 2012; 4: 783-791 [PMID: 23205101 DOI: 10.3892/ol.2012.784]
22 Stein U, Burock S, Herrmann P, Wendler I, Niederstrasser M, Wernecke KD, Schlag PM. Circulating MACC1 transcripts in colorectal cancer patient plasma predict metastasis and prognosis. *PLoS One* 2012; 7: e49249 [PMID: 23166620 DOI: 10.1371/journal.pone.0049249]
23 Burock S, Herrmann P, Wendler I, Niederstrasser M, Wernecke KD, Stein U. Circulating Metastasis Associated in Colon Cancer 1 transcripts in gastric cancer patient plasma as diagnostic and prognostic biomarker. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 333-341 [PMID: 25574109 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.333]
24 Yang YP, Qu JH, Chang XJ, Lu YY, Bai WL, Dong Z, Wang H, An LJ, Xu ZX, Wang CP, Zeng Z, Hu KQ. High intratumoral metastasis-associated in colon cancer-1 expression predicts poor outcomes of cryoablation therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Transl Med* 2013; 11: 41 [PMID: 23414367 DOI: 10.1186/1479-5876-11-41]
25 Montorsi L, Guizzetti F, Alecci C, Caporali A, Martello A, Atene CG, Parenti S, Pizzini S, Zanovello P, Bortoluzzi S, Ferrari S, Grande A, Zanocco-Marani T. Loss of ZFP36 expression in colorectal cancer correlates to wnt/ ß-catenin activity and enhances epithelial-to-mesenchymal transition through upregulation of ZEB1, SOX9 and MACC1. *Oncotarget* 2016; 7: 59144-59157 [PMID: 27463018 DOI: 10.18632/oncotarget.10828]
26 Wang L, Wu Y, Lin L, Liu P, Huang H, Liao W, Zheng D, Zuo Q, Sun L, Huang N, Shi M, Liao Y, Liao W. Metastasis-associated in colon cancer-1 upregulation predicts a poor prognosis of gastric cancer, and promotes tumor cell proliferation and invasion. *Int J Cancer* 2013; 133: 1419-1430 [PMID: 23457029 DOI: 10.1002/ijc.28140]
27 Ding Y, Li X, Hong D, Jiang L, He Y, Fang H. Silence of MACC1 decreases cell migration and invasion in human malignant melanoma through inhibiting the EMT. *Biosci Trends* 2016; 10: 258-264 [PMID: 27488539 DOI: 10.5582/bst.2016.01091]
28 Yang T, He W, Cui F, Xia J, Zhou R, Wu Z, Zhao Y, Shi M. MACC1 mediates acetylcholine-induced invasion and migration by human gastric cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 18085-18094 [PMID: 26919111 DOI: 10.18632/oncotarget.7634]
29 Sun L, Duan J, Jiang Y, Wang L, Huang N, Lin L, Liao Y, Liao W. Metastasis-associated in colon cancer-1 upregulates vascular endothelial growth factor-C/D to promote lymphangiogenesis in human gastric cancer. *Cancer Lett* 2015; 357: 242-253 [PMID: 25444928 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.035]
30 Hendrix MJ, Seftor EA, Hess AR, Seftor RE. Vasculogenic mimicry and tumour-cell plasticity: lessons from melanoma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 411-421 [PMID: 12778131 DOI: 10.1038/nrc1092]
31 Wang L, Lin L, Chen X, Sun L, Liao Y, Huang N, Liao W. Metastasis-associated in colon cancer-1 promotes vasculogenic mimicry in gastric cancer by upregulating TWIST1/2. *Oncotarget* 2015; 6: 11492-11506 [PMID: 25895023]
32 Schmid F, Wang Q, Huska MR, Andrade-Navarro MA, Lemm M, Fichtner I, Dahlmann M, Kobelt D, Walther W, Smith J, Schlag PM, Stein U. SPON2, a newly identified target gene of MACC1, drives colorectal cancer metastasis in mice and is prognostic for colorectal cancer patient survival. *Oncogene* 2016; 35: 5942-5952 [PMID: 26686083 DOI: 10.1038/onc.2015.451]
33 Lemos C, Hardt MS, Juneja M, Voss C, Förster S, Jerchow B, Haider W, Bläker H, Stein U. MACC1 Induces Tumor Progression in Transgenic Mice and Colorectal Cancer Patients via Increased Pluripotency Markers Nanog and Oct4. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2812-2824 [PMID: 26758557 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1425]
34 Juneja M, Ilm K, Schlag PM, Stein U. Promoter identification and transcriptional regulation of the metastasis gene MACC1 in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2013; 7: 929-943 [PMID: 23800415 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.05.003]
35 Filipowicz W. RNAi: the nuts and bolts of the RISC machine. *Cell* 2005; 122: 17-20 [PMID: 16009129 DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.023]
36 Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431: 350-355 [PMID: 15372042 DOI: 10.1038/nature02871]
37 Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 228-234 [PMID: 19255566 DOI: 10.1038/ncb0309-228]
38 Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 259-269 [PMID: 16557279 DOI: 10.1038/nrc1840]
39 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838 [PMID: 15944708 DOI: 10.1038/nature03702]
40 Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866 [PMID: 17060945 DOI: 10.1038/nrc1997]
41 Zhang Y, Wang Z, Chen M, Peng L, Wang X, Ma Q, Ma F, Jiang B. MicroRNA-143 targets MACC1 to inhibit cell invasion and migration in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2012; 11: 23 [PMID: 22533346 DOI: 10.1186/1476-4598-11-23]
42 Ilm K, Fuchs S, Mudduluru G, Stein U. MACC1 is post-transcriptionally regulated by miR-218 in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 53443-53458 [PMID: 27462788 DOI: 10.18632/oncotarget.10803]
43 Feng J, Wang J, Chen M, Chen G, Wu Z, Ying L, Zhuo Q, Zhang J, Wang W. miR-200a suppresses cell growth and migration by targeting MACC1 and predicts prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2015; 33: 713-720 [PMID: 25482402 DOI: 10.3892/or.2014.3642]
44 Migliore C, Martin V, Leoni VP, Restivo A, Atzori

L, Petrelli A, Isella C, Zorcolo L, Sarotto I, Casula G, Comoglio PM, Columbano A, Giordano S. MiR-1 downregulation cooperates with MACC1 in promoting MET overexpression in human colon cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 737-747 [PMID: 22179665 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1699]

45 Li J, Mao X, Wang X, Miao G, Li J. miR-433 reduces cell viability and promotes cell apoptosis by regulating MACC1 in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2017; 13: 81-88 [PMID: 28123526 DOI: 10.3892/ol.2016.5445]

46 Ma L, Zhou Y, Luo X, Gao H, Deng X, Jiang Y. Long non-coding RNA XIST promotes cell growth and invasion through regulating miR-497/MACC1 axis in gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 4125-4135 [PMID: 27911852 DOI: 10.18632/oncotarget.13670]

47 Lang AH, Geller-Rhomberg S, Winder T, Stark N, Gasser K, Hartmann B, Kohler B, Grizelj I, Drexel H, Muendlein A. A common variant of the MACC1 gene is significantly associated with overall survival in colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2012; 12: 20 [PMID: 22251819 DOI: 10.1186/1471-2407-12-20]

48 Muendlein A, Hubalek M, Geller-Rhomberg S, Gasser K, Winder T, Drexel H, Decker T, Mueller-Holzner E, Chamson M, Marth C, Lang AH. Significant survival impact of MACC1 polymorphisms in HER2 positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2134-2141 [PMID: 24910416 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.05.007]

49 Zheng Z, Gao S, Yang Z, Xie H, Zhang C, Lin B, Wu L, Zheng S, Zhou L. Single nucleotide polymorphisms in the metastasis-associated in colon cancer-1 gene predict the recurrence of hepatocellular carcinoma after transplantation. *Int J Med Sci* 2014; 11: 142-150 [PMID: 24465159 DOI: 10.7150/ijms.7142]

50 Spigel DR, Edelman MJ, O'Byrne K, Paz-Ares L, Mocci S, Phan S, Shames DS, Smith D, Yu W, Paton VE, Mok T. Results From the Phase III Randomized Trial of Onartuzumab Plus Erlotinib Versus Erlotinib in Previously Treated Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: METLung. *J Clin Oncol* 2017; 35: 412-420 [PMID: 27937096 DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2160]

51 Hirsch FR, Govindan R, Zvirbule Z, Braiteh F, Rittmeyer A, Belda-Iniesta C, Isla D, Cosgriff T, Boyer M, Ueda M, Phan S, Gandara DR. Efficacy and Safety Results From a Phase II, Placebo-Controlled Study of Onartuzumab Plus First-Line Platinum-Doublet Chemotherapy for Advanced Squamous Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18: 43-49 [PMID: 27461773 DOI: 10.1016/j.cllc.2016.05.011]

同行评价

作者从MACC1调控肿瘤相关信号通路活化、调控上皮-间质转化和血管生成、调控靶基因转录以及MACC1的SNP等方面对MACC1的促肿瘤侵袭转移调控机制做了相对全面的综述. 文章思路清晰, 语言表达通顺, 逻辑性较强, 有助于读者更好地了解有关研究进展.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 996-1001

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.996

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

文献综述 REVIEW

四种蛋白类肿瘤标志物对结直肠癌筛查的价值

王 敏, 崔博豪, 孙舒雅, 杨 舒, 张 雷

背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见恶性肿瘤之一, 早期诊断可有效提高治疗效果和患者生存率, 改善预后. 而目前应用广泛的影像学检查和肠镜因操作复杂, 价格昂贵不适宜作为筛查手段, 而肿瘤标志物检测具有简便, 快速, 无创等优点.

王敏, 崔博豪, 孙舒雅, 杨舒, 天津医科大学基础医学院 天津市 300070

张雷, 天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤科 天津市 300060

王敏, 本科在读, 主要从事结直肠癌、肿瘤标志物方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由王敏、崔博豪、孙舒雅及杨舒设计; 文献收集由崔博豪与孙舒雅完成; 综述写作由王敏、崔博豪、孙舒雅及杨舒完成; 王敏负责修改; 张雷负责审校.

通讯作者: 张雷, 副主任医师, 300060, 天津市河西区体院北环湖西路, 天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤科.
tmuchzl@163.com
电话: 0472-4357307

收稿日期: 2017-01-14
修回日期: 2017-02-16
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Value of four protein tumor markers in colorectal cancer screening

Min Wang, Bo-Hao Cui, Shu-Ya Sun, Shu Yang, Lei Zhang

Min Wang, Bo-Hao Cui, Shu-Ya Sun, Shu Yang, School of Basic Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Lei Zhang, Department of Thoracic Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Correspondence to: Lei Zhang, Associate Chief Physician, Department of Thoracic Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Huanhuxi Road, Hexi District, Tianjin 300060, China. tmuchzl@163.com

Received: 2017-01-14
Revised: 2017-02-16
Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-18

同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科; 高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科; 鞠少卿, 教授, 南通大学附属医院检验医学中心, 南通大学附属医院外科综合实验室; 刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the common malignant tumors worldwide and the fourth most common cancer in China. In recent years the incidence of CRC is still on the rise. It is of great significance to carry out effective screening for CRC with regard to improving prognosis and reducing mortality. Among many screening methods currently available, the detection of tumor markers in feces and serum is easy to operate, inexpensive, and noninvasive, thus becoming the focus of research. In view of the great significance of tumor marker detection for CRC screening, this article discusses the value of four protein tumor markers in CRC screening, with an aim to provide a theoretical basis for their clinical use.

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

Key Words: Plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1; Transferrin; M2 pyruvate kinase; Colorectal cancer; Screening

Wang M, Cui BH, Sun SY, Yang S, Zhang L. Value of four protein tumor markers in colorectal cancer screening. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 996-1001 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/996.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.996

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤之一, 占我国恶性肿瘤的第4位, 且

近年来发病率仍有不断上升的趋势. 开展有效的结CRC筛查工作能改善预后, 显著降低患者的死亡率, 具有重大意义. 在众多筛查方式中, 粪便与血清中的肿瘤标志物检测技术操作简单, 患者痛苦小, 费用低, 成为研究关注的热点. 鉴于肿瘤标志物检测对CRC癌筛查的重要意义, 本文对四种主要蛋白质类肿瘤标志物在CRC筛查中的研究现状作一文献综述, 以期为临床提供理论依据.

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

关键词: 金属蛋白酶1组织抑制剂; 转铁蛋白; M2型丙酮酸激酶; 结直肠癌; 筛查

核心提要: 结直肠癌筛查具有重要意义, 肿瘤标志物检测具有无创等优点成为研究热点, 癌胚抗原和转铁蛋白在联合筛查中意义较大, 金属蛋白酶1组织抑制剂和M2型丙酮酸激酶兼具高灵敏度和高特异度, 与其他肿瘤标志物或粪便潜血试验联合检测时筛查效果更为显著, 有望应用于临床.

王敏, 崔博豪, 孙舒雅, 杨舒, 张雷. 四种蛋白类肿瘤标志物对结直肠癌筛查的价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 996-1001 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/996.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.996

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤之一, 2010年中国市县登记CRC发病粗率50/10万, 死亡率20/10万[1], 且发病率逐年上升[2]. 定期筛查可以及早发现病变早期治疗, 对降低CRC死亡率有重要意义. 而目前应用广泛的影像学检查因操作复杂, 价格昂贵不适宜作为筛查手段, 诊断CRC的“金标准”肠镜为患者带来的痛苦亦亟待解决[3], 而肿瘤标志物检测具有简便、快速、无创等优点成为研究热点. DNA[4]、信使RNA(messenger RNA, mRNA)、微小RNA[5]、蛋白质[6]、糖蛋白抗原724、金属蛋白酶1组织抑制剂(plasmatissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)、血清肿瘤相关物质[7,8]、胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin like growth factor bindingprotein 2, IGFBP2)、Dickkopf-3等[9], 但以癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA), TIMP-1为代表, 而转铁蛋白(transferrin, TF)和M2型丙酮酸激酶(M2 pyruvate kinase, M2-PK)则常与粪便潜血试验联合检测. 针对DNA及mRNA检测应用于CRC筛查的综述较多, 极少文章单独对蛋白质类肿瘤标志物用于CRC筛查中的价值进行探讨. 鉴于蛋白质是功能单位, 致癌因素可能直接作用于蛋白质本身, 检测蛋白费用较低等情况, 本文即对近年关于以上蛋白质类标志物的研究现状展开综述.

研发前沿
各种蛋白类肿瘤标志物及其相互组合后的效果正在被研究, 尤以M2型丙酮酸激酶(M2 pyruvate kinase, M2-PK)为热点, 未来亟待解决的一个问题就是需要更多研究证据证明某些蛋白类肿瘤标志物在CRC筛查中的作用, 以及需要进行更多无症状人群实验为临床应用提供可能.

1 血清肿瘤标志物

癌细胞不论在原发部位还是转移部位都会分泌一些特异的肿瘤蛋白质或糖蛋白进入外周血[10], 并且血清肿瘤标志物的浓度与患者的预后结果有强烈的相关性[11]. 此类方法兼有易获取、非侵袭性等优点.

1.1 CEA CEA又称癌胚抗原, 是一种高度糖基化的细胞表面糖蛋白, 出生后在人体中的浓度极低, 但在CRC的分化过程中起重要的标志作用, 临床上主要用于CRC患者预后的判断以及复发和转移的监测. 大量研究[12-15]表明, CEA的表达水平和CRC有明显相关性, 因而很多研究[16]关注CEA在CRC的早期诊断中的作用. Liu等[17]的研究结果显示CEA在87%的健康人血清中检测结果为阴性, 阳性结果的浓度亦都很低, 而在CRC患者中显著升高(P<0.0001). 虽然新的研究结果显示血清CEA检测CRC的阳性率高于80%[18], 但CEA的浓度随CRC的分期升高而升高, 因而当用于早期CRC筛查中敏感性不高[19]. Thomas等[20]的研究表明虽然CEA在潜伏期CRC个体中的比例明显升高, 但仍不可单独作为筛选工具. 虽然CEA单独用于CRC筛查时效果不理想, 但很多研究都将其作为联合筛查的一部分[21].

1.2 TIMP-1 已经证实TIMP-1与肿瘤的侵袭和转移相关, 其机制可能是由于TIMP1与基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP2)的失衡造成细胞外基质的快速降解[22]. Holten-Andersen等[23]报告了TIMP-1和CRC患者的分期相关, 随后又发现了TIMP-1用于区分CRC患者和健康个体时灵敏度达63%、特异度为98%, 区分早期结肠癌患者(Duke分期A和B)时灵敏度为56%, 特异度为98%[24]. 我国学者梁彬等得到了相似的发现[25]. Waas等[26]以结直肠患者和健康个体为研究对象, 分别检测血清中

相关报道

《血液蛋白生物标志物组合检测结直肠癌》一文中“采用Logistic回归分析, 作者确定了一组三个标志物, 应用于结直肠癌组与对照组显示出了73%的灵敏度与95%的特异度. 该组标志物包括胰岛素样生长因子结合蛋白2、Dickkopf 3、丙酮酸激酶M2.”该报道提供了一种包括M2-PK在内的联合其他标志物的筛查方案.

TIMP-1和MMP2的浓度, MMP2以70%灵敏度和95%的特异度显示出了用于CRC筛查的潜力. 联合TIMP-1和MMP2可将灵敏度提高到84%, 然而实验样本较少. 随后Niewiarowska等[27]虽证实了上述结论, 但也存在样本量较少的局限性. 为了明确TIMP-1用于CRC早期诊断是否有效, Nielsen等[28]于2011年进行了前瞻性研究, 试验纳入了4509例有CRC症状的个体, 先检测血清中TIMP-1和CEA的浓度后进行结肠镜检查, 多元分析显示TIMP-1和CEA均为诊断CRC独立且有意义的检测指标(TIMP-1, OR = 1.8, 95%CI: 1.4-2.2) , 并且敏感性高于CEA. Christensen等[29]加入无症状人群做了前瞻性试验得到相似结果. 一般认为TIMP-1在CRC筛查的效果不及粪便潜血实验, 但与粪便潜血试验联合检测时显示出更大的价值[30]. 虽然大部分研究[24-28]表明TIMP-1具有较高的灵敏度和特异度, 但是也有研究表明用于筛查时效果并不理想, 鉴于检测血清无创方便的优越性, 更多关于TIMP-1的研究需要开展.

一般而言, 大多数实验均抽取小量静脉血, 经过冰箱保存后采用免疫标记法进行检测及定量分析, 其中又以酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)为主, 再根据相关物质增加一些方法, 比如, Waas等[26]的试验, 明胶酶谱法用于测定明胶酶MMP-2及基质金属蛋白酶9蛋白水解活性, 而ELISA用于测定免疫反应性以得到相关数据. 最近也有学者使用分离血浆并在-20 ℃罗氏E601化学发光法检测[11], 比酶联免疫吸附灵敏度高, 特异性强[31-33]. 随着方法学的进展, 标志物检测会更灵敏, 更有望用于临床.

2 粪便肿瘤标志物

由于CRC和消化道的特殊关系, 利用细胞试验和免疫学方法可以从粪便中检测到肿瘤标志物, 与传统结直肠镜筛查方式相比, 对患者造成的创伤及心理压力更小, 显示出优越性.

2.1 TF TF是一种由肝脏分泌的铁转运蛋白. 应用TF检测常取患者的粪便化验, 在肠道中比血红蛋白更稳定, 因而比粪便潜血试验检测率更佳. 2012年的一项对CRC高患病风险人群展开的研究[34]显示其敏感性为92%, 特异性为72%. Thorsen等[35]将患有CRC、结直肠瘤、非瘤大肠疾病和健康个体的血清组成病例对照样本集, 从74种不同生物标志物筛选适用于临床的标志物, 最终选出了5种包括转铁蛋白受体在内的标志物, 但是以上研究仅针对了有症状患者, 对无症状患者是否有效尚需后期研究. 近年来, 研究人员更多地把研究方向转向TF和粪便潜血的联合筛查上. Takashima等[36]对1232位受试者用粪便免疫化学检测(fecal immunochemical test, FIT)检查血红蛋白和转铁蛋白, 粪便标本预处理后, FIT指免疫学胶态金凝集法, 被胶态金标记的TF抗体与粪便中TF反应, 抗原抗体结合使得胶态金凝集显色, 显色程度表示了粪便中TF的含量. 结果发现额外的TF检测可以改善FIT不可避免的假阳性结果, 提高其特异度. 我国学者收集1943例无症状人群的粪便标本, 均进行TF和免疫化学粪便潜血试验(immunochemical fecal occult blood tests, iFOBT)检测, 若有任何一项阳性即做肠镜, 结果发现与单独使用iFOBT相比, TF联合iFOBT检测明显提高了CRC和进展期腺瘤(2.6 % *vs* 1.6 %, $P = 0.034$)[37]. 近年, 值得注意的是, 与其他以CRC患者作为研究对象的研究相比, 后三项研究是以无症状受试者作为研究对象, 因此该研究有重要的意义, 可更真实地预测出TF应用于大规模的人口筛查中的情况.

2.2 M2-PK 肿瘤细胞比正常细胞摄取更多糖, 且糖酵解过程更活跃, 丙酮酸激酶参与了糖酵解途径, 而M2-PK为丙酮酸激酶的同工酶, 科学家发现在肿瘤细胞中会表达特异的M2-PK, 这是其用于CRC筛查的机制[38]. 以M2-PK作为肿瘤标志物的研究比较成熟. 一直以来人们使用粪便潜血试验(guaiac-based fecal occult blood tests, gFOBT)来筛查消化系肿瘤, 然而gFOBT会受多种食物药物的影响使准确率不高, 改进的iFOBT是检测粪便中人类特异血红蛋白抗体, 但是会因为胃肠道炎症、溃疡而导致假阳性. M2-PK能以高的灵敏度和特异度检测到出血或非出血的肿瘤, 弥补了临床检查中iFOBT的不足[39]. 大部分研究[39]表明M2-PK用于CRC筛查可达80%的灵敏度. Sithambaram等[40]的研究表明M2-PK快速检测用于CRC筛查时灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值, 整体准确率都可达90%以上, 受到广泛关注. Kim等[41]发现粪便中免疫层析粪便M2型丙酮酸激酶(immunochromatographic M2 pyruvate kinase test, iM2-PK) 用于CRC筛查时敏感度为92.8%,

优于iFOBT (47.5%, P<0.0001). 最新研究[42]确认了iM2-PK可作为粪便潜血试验(fecal occult blood tests, FOBT)的替代筛查方式. 在粪便肿瘤M2型丙酮酸激酶检测对CRC诊断价值的Meta分析中, 8个研究的汇总灵敏度为79%, 特异度为80%, 准确度为0.85, 结果提示粪便M2-PK对CRC的诊断特异性相对较高, 准确性高, 该非侵入性检测方法可作为CRC诊断的一种辅助方法[43], 另一个对14个研究共包含1990位研究对象的Meta分析得到了相似的结果[44]. 为了明确M2-PK用于无症状人群筛查CRC是否有效, Caviglia等[45]做了相关研究, 但由于样本数量过小没有得到让人信服的结果. 有人认为当M2-PK应用于iFOBT阳性个体的二次筛查时可以显著降低假阳性率, 减少不必要的结肠镜检[19,45-47].

由于CRC的异质性, 单一肿瘤标志物检测可能无法达到满意效果, 最新研究尝试进行肿瘤标志物的联合检测, 结果发现包括M2-PK在内的一组肿瘤标志物(M2-PK, IGFBP2, Dickkopf-3)在确诊CRC时具有73%的灵敏度和95%的特异度, 并能在不同的TNM分期以相似的敏感度区分试验组和对照组, 更重要的是, 在早期确诊CRC方面比粪便潜血实验更优越(例如Ⅰ、Ⅱ期灵敏度为57%和76%, 特异度为95%)[9]. 我国学者的试验表明联合M2-PK, FOBT, CEA可提高CRC筛查的敏感度[48]也有学者推荐使用M2-PK, iFOBT, 和粪便钙卫蛋白联合检测[49]. M2-PK的检测一般有两种, ELISA和免疫层析法. ELISA取新鲜粪便置于-20 ℃冰箱保存后进行酶联免疫吸附测定, 免疫层析法无需处理粪便标本, 可直接检测. 韩国科学家使用免疫层析的方法(标本为新鲜粪便, 不用预处理)检测粪便中M2-PK的浓度, 使得检测时间和粪便潜血试验相近, 而花费是潜血试验的一半, 解决了M2-PK用于筛查的限制. 更重要的是检测敏感度是粪便潜血试验的两倍, 且特异性83%仅比一篇文献报道的潜血试验特异度低[41]. 虽然但仍需大规模研究来验证M2-PK对无症状人群的实际筛出功效[50], 但大部分的研究和Meta分析均显示M2-PK敏感性极高为理想的标志物, 有望大规模用于临床实践.

3 结论

大部分研究表明TIMP-1和M2-PK兼具高灵敏度和高特异度, 但与其他肿瘤标志物或粪便潜血试验联合检测时筛查效果更为显著. 肿瘤标志物虽以诸多优势得到了广泛关注, 然而距大规模应用于CRC筛查仍需大量以无症状人群为研究对象的试验. 在未来, 肿瘤标志物可能与目前的筛查手段连用去降低假阳性率或避免漏诊, 也可能用于初筛后阳性结果的二次筛查以减少有创检查的侵入.

创新盘点

本文单独针对蛋白类肿瘤标志物用于CRC筛查中的价值进行探究, 而其他同类文章大部分针对DNA、mRNA等其他筛查标志物.

4 参考文献

1 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. 中国肿瘤 2014; 23: 1-10

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Ghanouni A, Plumb A, Hewitson P, Nickerson C, Rees CJ, von Wagner C. Patients' experience of colonoscopy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2016; 48: 232-240 [PMID: 26841268 DOI: 10.1055/s-0042-100613]

4 Shah R, Jones E, Vidart V, Kuppen PJ, Conti JA, Francis NK. Biomarkers for early detection of colorectal cancer and polyps: systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1712-1728 [PMID: 25004920 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0412]

5 Wu CW, Ng SS, Dong YJ, Ng SC, Leung WW, Lee CW, Wong YN, Chan FK, Yu J, Sung JJ. Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. *Gut* 2012; 61: 739-745 [PMID: 21930727 DOI: 10.1136/gut.2011.239236]

6 Meng W, Zhu HH, Xu ZF, Cai SR, Dong Q, Pan QR, Zheng S, Zhang SZ. Serum M2-pyruvate kinase: A promising non-invasive biomarker for colorectal cancer mass screening. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 145-151 [PMID: 22737276 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i6.145]

7 李培龙, 张欣, 张义, 王洪春, 王延磊, 杨咏梅, 杜鲁涛, 王丽丽, 李娟, 王传新. 博新血清肿瘤相关物质(BXTM)检测在结直肠癌诊断中的价值. 临床检验杂志 2014; 32: 126-129

8 邹雄, 张晓时, 孙玲, 王洪春, 纪志鹏. 血清肿瘤相关物质(BXTM)检测用于肿瘤辅助早期诊断的价值. 医学检验与临床 2004; 15: 4-6

9 Fung KY, Tabor B, Buckley MJ, Priebe IK, Purins L, Pompeia C, Brierley GV, Lockett T, Gibbs P, Tie J, McMurrick P, Moore J, Ruszkiewicz A, Nice E, Adams TE, Burgess A, Cosgrove LJ. Blood-based protein biomarker panel for the detection of colorectal cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0120425 [PMID: 25793510 DOI: 10.1371/journal.pone.0120425]

10 Wang JY, Wu CH, Lu CY, Hsieh JS, Wu DC, Huang SY, Lin SR. Molecular detection of circulating tumor cells in the peripheral blood of patients with colorectal cancer using RT-PCR: significance of the prediction of postoperative metastasis. *World J Surg* 2006; 30: 1007-1013 [PMID: 16736329 DOI: 10.1007/s00268-005-0485-z]

应用要点

癌胚抗原作为广谱蛋白质标志物, 在任一联合检测中均有重要作用; 金属蛋白酶1组织抑制剂(plasmatissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)常与粪便潜血联合进行早期筛查; 转铁蛋白、M2-PK与粪便潜血联合检测可改善粪便潜血的假阳性率, 且此研究可作用于无症状受试者, 可考虑其在大规模的人口筛查中的作用.

11 Wang RF, Song BR, Peng JJ, Cai GX, Liu FQ, Wang MH, Cai SJ, Ye X. The Prognostic Value of Preoperative Serum CEA and CA19-9 Values in Stage I-III Colorectal Cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 994-999 [PMID: 26158155]

12 Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, Bijedic N, Bjelogrlic I, Gogov B, Mehmedovic A. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arch* 2013; 67: 397-401 [PMID: 25568506 DOI: 10.5455/medarh.2013.67.397-401]

13 Raeisossadati R, Farshchian M, Ganji A, Tavassoli A, Velayati A, Dadkhah E, Chavoshi S, Mehrabi Bahar M, Memar B, Rajabi Mashhadi MT, Naseh H, Forghanifard MM, Moghbeli M, Moaven O, Abbaszadegan MR. Quantitative analysis of TEM-8 and CEA tumor markers indicating free tumor cells in the peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1265-1270 [PMID: 21573768 DOI: 10.1007/s00384-011-1230-8]

14 Rahman MR, Sheikh SH, Lima IJ, Islam MR, Faisal M, Islam MS, Faruk MO, Jalal MT. Correlation of the Serum Level of Carcinoembryonic Antigen and Prolactin with Different Stages of Colorectal Carcinoma According to Dukes' Staging. *Mymensingh Med J* 2016; 25: 61-65 [PMID: 26931251]

15 Wang W, Li Y, Zhang X, Jing J, Zhao X, Wang Y, Han C. Evaluating the significance of expression of CEA mRNA and levels of CEA and its related proteins in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 2014; 109: 440-444 [PMID: 24783267]

16 Wild N, Andres H, Rollinger W, Krause F, Dilba P, Tacke M, Karl J. A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6111-6121 [PMID: 20798228 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0119]

17 Liu ZP, Li LM, Liu XL, Zhang DX. Comparative Analysis of Tumor Markers and Evaluation of Their Predictive Value in Patients with Colorectal Cancer. *Onkologie* 2012; 35: 108-113 [DOI: 10.1159/000336816]

18 Wang YR, Yan JX, Wang LN. The diagnostic value of serum carcino-embryonic antigen, alpha fetoprotein and carbohydrate antigen 19-9 for colorectal cancer. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: 307-309 [PMID: 25693941 DOI: 10.4103/0973-1482.151538]

19 Fung KY, Nice E, Priebe I, Belobrajdic D, Phatak A, Purins L, Tabor B, Pompeia C, Lockett T, Adams TE, Burgess A, Cosgrove L. Colorectal cancer biomarkers: to be or not to be? Cautionary tales from a road well travelled. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 888-898 [PMID: 24574763 DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.888]

20 Thomas DS, Fourkala EO, Apostolidou S, Gunu R, Ryan A, Jacobs I, Menon U, Alderton W, Gentry-Maharaj A, Timms JF. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples. *Br J Cancer* 2015; 113: 268-274 [PMID: 26035703 DOI: 10.1038/bjc.2015.202]

21 吕忠船, 陈红兵, 姜立新. 应用肿瘤标志物进行筛查结直肠癌的方法的建立及评价. 中国医学工程 2013; 21: 133-133

22 张慧, 李平原, 韩路英. MMP-11及TIMP-1在结直肠癌组织中的表达及意义. 中国医学工程 2014; 22: 9-10

23 Holten-Andersen MN, Stephens RW, Nielsen HJ, Murphy G, Christensen IJ, Stetler-Stevenson W, Brünner N. High preoperative plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are associated with short survival of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4292-4299 [PMID: 11106246]

24 Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Nielsen HJ, Stephens RW, Jensen V, Nielsen OH, Sørensen S, Overgaard J, Lilja H, Harris A, Murphy G, Brünner N. Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 156-164 [PMID: 11801553]

25 梁彬, 郭政东, 李云慧. 血清中基质金属蛋白酶-9和基质金属蛋白酶组织抑制因子-1在结直肠癌中的诊断价值. 广东医学 2012; 33: 2932-2934

26 Waas ET, Hendriks T, Lomme RM, Wobbes T. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 correlate with disease stage and survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 700-710 [PMID: 15906450]

27 Niewiarowska K, Pryczynicz A, Dymicka-Piekarska V, Gryko M, Cepowicz D, Famulski W, Kemona A, Guzińska-Ustymowicz K. Diagnostic significance of TIMP-1 level in serum and its immunohistochemical expression in colorectal cancer patients. *Pol J Pathol* 2014; 65: 296-304 [PMID: 25693084]

28 Nielsen HJ, Brünner N, Jorgensen LN, Olsen J, Rahr HB, Thygesen K, Hoyer U, Laurberg S, Stieber P, Blankenstein MA, Davis G, Dowell BL, Christensen IJ. Plasma TIMP-1 and CEA in detection of primary colorectal cancer: a prospective, population based study of 4509 high-risk individuals. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 60-69 [PMID: 20799911 DOI: 10.3109/00365521.2010.513060]

29 Christensen IJ, Brünner N, Dowell B, Davis G, Nielsen HJ, Newstead G, King D. Plasma TIMP-1 and CEA as Markers for Detection of Primary Colorectal Cancer: A Prospective Validation Study Including Symptomatic and Non-symptomatic Individuals. *Anticancer Res* 2015; 35: 4935-4941 [PMID: 26254391]

30 Tao S, Haug U, Kuhn K, Brenner H. Comparison and combination of blood-based inflammatory markers with faecal occult blood tests for non-invasive colorectal cancer screening. *Br J Cancer* 2012; 106: 1424-1430 [PMID: 22454079 DOI: 10.1038/bjc.2012.104]

31 王宇, 沈玉栋, 雷红涛, 刘文字, 王弘, 孙远明. 免疫分析标记技术研究进展. 食品工业科技 2007; 28: 221-225

32 刘瑶, 田亚平. 免疫标记技术的现状和发展. 中华临床医师杂志: 电子版 2013; 7: 3536-3539

33 张莹, 冯海, 吴秋平, 谈增, 贺加贝. 胶体金免疫层析技术的研究进展. 现代生物医学进展 2015; 15: 2349-2351

34 Chen JG, Cai J, Wu HL, Xu H, Zhang YX, Chen C, Wang Q, Xu J, Yuan XL. Colorectal cancer

screening: comparison of transferrin and immuno fecal occult blood test. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2682-2688 [PMID: 22690078 DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2682]
35 Thorsen SB, Lundberg M, Villablanca A, Christensen SL, Belling KC, Nielsen BS, Knowles M, Gee N, Nielsen HJ, Brünner N, Christensen IJ, Fredriksson S, Stenvang J, Assarsson E. Detection of serological biomarkers by proximity extension assay for detection of colorectal neoplasias in symptomatic individuals. *J Transl Med* 2013; 11: 253 [PMID: 24107468 DOI: 10.1186/1479-5876-11-253]
36 Takashima Y, Shimada T, Yokozawa T. Clinical benefit of measuring both haemoglobin and transferrin concentrations in faeces: Demonstration during a large-scale colorectal cancer screening trial in Japan. *Diagnosis* 2015; 2: 53-59 [DOI: 10.1515/dx-2015-0011]
37 金鹏, 武子涛, 李爱琴. 粪便转铁蛋白和免疫粪隐血试验在结直肠癌筛查中效能的比较. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 858-860
38 Das MR, Bag AK, Saha S, Ghosh A, Dey SK, Das P, Mandal C, Ray S, Chakrabarti S, Ray M, Jana SS. Molecular association of glucose-6-phosphate isomerase and pyruvate kinase M2 with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in cancer cells. *BMC Cancer* 2016; 16: 152 [PMID: 26911935 DOI: 10.1186/s12885-016-2172-x]
39 Tonus C, Sellinger M, Koss K, Neupert G. Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4004-4011 [PMID: 22912551 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4004]
40 Sithambaram S, Hilmi I, Goh KL. The Diagnostic Accuracy of the M2 Pyruvate Kinase Quick Stool Test--A Rapid Office Based Assay Test for the Detection of Colorectal Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0131616 [PMID: 26158845 DOI: 10.1371/journal.pone.0131616]
41 Kim YC, Kim JH, Cheung DY, Kim TH, Jun EJ, Oh JW, Kim CW, Chung WC, Kim BW, Kim SS, Kim JI, Park SH, Kim JK. The Usefulness of a Novel Screening Kit for Colorectal Cancer Using the Immunochromatographic Fecal Tumor M2 Pyruvate Kinase Test. *Gut Liver* 2015; 9: 641-648 [PMID: 25473070 DOI: 10.5009/gnl13457]
42 Bond AD, Burkitt MD, Sawbridge D, Corfe BM, Probert CS. Correlation between Faecal Tumour M2 Pyruvate Kinase and Colonoscopy for the Detection of Adenomatous Neoplasia in a Secondary Care Cohort. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016; 25: 71-77 [PMID: 27014756 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.m2p]
43 Uppara M, Adaba F, Askari A, Clark S, Hanna G, Athanasiou T, Faiz O. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of pyruvate kinase M2 isoenzymatic assay in diagnosing colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 48 [PMID: 25888768 DOI: 10.1186/s12957-015-0446-4]
44 Huang JX, Zhou Y, Wang CH, Yuan WW, Zhang ZD, Zhang XF. Tumor M2-pyruvate kinase in stool as a biomarker for diagnosis of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: C225-C228 [PMID: 25450288 DOI: 10.4103/0973-1482.145886]
45 Caviglia GP, Cabianca L, Fagoonee S, Gili FM. Colorectal cancer detection in an asymptomatic population: fecal immunochemical test for hemoglobin vs. fecal M2-type pyruvate kinase. *Biochem Med* (Zagreb) 2016; 26: 114-120 [PMID: 26981025 DOI: 10.11613/BM.2016.012]
46 Battaglia P, Baritono E, Remo A, Vendraminelli R, Conti A. KRAS mutations and M2PK upregulation in stool samples from individuals with positive fecal occult blood tests screened for colorectal cancer. *Tumori* 2014; 100: 122-127 [PMID: 24852854 DOI: 10.1700/1491.16391]
47 Leen R, Seng-Lee C, Holleran G, O'Morain C, McNamara D. Comparison of faecal M2-PK and FIT in a population-based bowel cancer screening cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 514-518 [PMID: 24699725 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000025]
48 李勇, 王俊江. 联合检测肿瘤M2-PK与CEA和FOBT对结直肠癌早期发现的意义. 华南国防医学杂志 2011; 25: 479-482
49 Rutka M, Bor R, Bálint A, Fábián A, Milassin Á, Nagy F, Szepes Z, Szűcs M, Tiszlavicz L, Farkas K, Molnár T. Diagnostic Accuracy of Five Different Fecal Markers for the Detection of Precancerous and Cancerous Lesions of the Colorectum. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 2492081 [PMID: 27413251 DOI: 10.1155/2016/2492081]
50 Pox CP. Controversies in colorectal cancer screening. *Digestion* 2014, 8: 274-281 [PMID: 25034478 DOI: 10.1159/000363287]

同行评价

作者阅读了大量关于CRC筛查指标的参考文献, 尤其是TIMP-1和M2-PK两种肿瘤标志物在CRC早期筛查中的临床意义, 信息获取可靠, 作者对此方面内容有深入的了解. 发现早期、非侵袭性、高灵敏度和特异度的检测指标, 对指导临床筛查早期CRC有重要的临床意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 1002-1005

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.1002

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘的相关探讨

张瑞杰, 蔡奕欣, 张 霓, 付圣灵, 祖育昆, 付向宁

背景资料
三切口食管癌根治术, 颈部吻合口瘘发生率较高, 防治重点在于防.

张瑞杰, 蔡奕欣, 张霓, 付圣灵, 祖育昆, 付向宁, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科 湖北省武汉市 430030

张瑞杰, 主治医师, 主要从事肺癌基因靶向治疗方向的研究.

作者贡献分布: 此课题由张瑞杰与付向宁设计; 蔡奕欣、张霓、付圣灵、祖育昆及付向宁是主要的手术操作者; 蔡奕欣、张霓、付圣灵及祖育昆负责术后吻合口漏的观察与处理; 论文写作由张瑞杰完成.

通讯作者: 付向宁, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科. fuxn2006@aliyun.com
电话: 027-83665211
传真: 027-83663482

收稿日期: 2016-11-07
修回日期: 2016-11-30
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-04-18

Asymptomatic anastomotic leakage after esophagectomy and gastric pull-up

Rui-Jie Zhang, Yi-Xin Cai, Ni Zhang, Sheng-Ling Fu, Yu-Kun Zu, Xiang-Ning Fu

Rui-Jie Zhang, Yi-Xin Cai, Ni Zhang, Sheng-Ling Fu, Yu-Kun Zu, Xiang-Ning Fu, Department of Thoracic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiang-Ning Fu, Professor, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, China. fuxn2006@aliyun.com

Received: 2016-11-07
Revised: 2016-11-30
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-04-18

同行评议者
陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院; 耿庆, 教授, 主任医师, 武汉大学人民医院胸外科, 湖北省人民医院; 伊力亚尔•夏合丁, 教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科

Abstract

AIM

To summarize our improvements to the surgical technique of esophagectomy and gastric pull-up and explore the diagnosis, treatment, and prognosis of asymptomatic anastomotic leakage following this surgical technique.

METHODS

Clinical data for 62 patients who underwent esophagectomy and gastric pull-up at Department of Thoracic Surgery, Tongji Hospital between February 2014 and January 2015 were retrospectively reviewed to analyze the diagnosis, treatment, and prognosis of asymptomatic anastomotic leakage following this surgical technique.

RESULTS

Seven (11.3%) patients developed anastomotic leakage, of whom five (8.1%) had asymptomatic anastomotic leakage and 2 had classical anastomotic leakage. The mean healing time of asymptomatic anastomotic leakage was 6.4 d, and that of classical anastomotic leakage was 14.5 d. All patients were followed for 6-12 mo, and no anastomotic stenosis was observed.

CONCLUSION

The presence of asymptomatic anastomotic leakage with faster healing time reflects the improvements of the surgical technique of esophagectomy and gastric pull-up.

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

Key Words: Asymptomatic anastomotic leakage; Esophagectomy; Gastric pull-up

Zhang RJ, Cai YX, Zhang N, Fu SL, Zu YK, Fu XN. Asymptomatic anastomotic leakage after esophagectomy and gastric pull-up. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 1002-1005 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1002.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1002

摘要

目的

总结华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科对三切口食管癌根治术手术方法的改进以及术后无症状吻合口瘘的诊断、处理及预后.

方法

回顾华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科2014-02/2015-01颈胸腹三切口食管癌根治术患者62例, 分析颈部吻合口瘘的发生、诊断、处理及预后.

结果

62例患者手术顺利, 吻合口瘘者7例(11.3%), 其中典型吻合口瘘2例(3.2%), 无症状吻合口瘘5例(8.1%). 愈合时间, 典型瘘为14.5 d, 无症状瘘为6.4 d. 出院后随访半年至1年半, 均未见明显吻合口狭窄形成.

结论

颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘, 愈合快, 对病程及患者影响较小, 是胃食管吻合技术及围手术期管理方法的改进的体现.

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

关键词: 无症状吻合口瘘; 食管切除术; 胃引体向上

核心提要: 颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘, 愈合快, 对病程及患者影响较小, 是胃食管吻合技术及围手术期管理方法的改进的体现.

张瑞杰, 蔡奕欣, 张 霓, 付圣灵, 祖育昆, 付向宁. 颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘的相关探讨. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 1002-1005 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1002.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1002

0 引言

颈部吻合口瘘是颈胸腹三切口食管癌根治术后严重的并发症之一, 如何防治也是目前的难点之一. 典型的颈部吻合口瘘多发生于术后2-8 d[1], 一般伴有低热、血象高、颈部伤口红肿热痛、局部积气积液等症状, 行食管碘水造影检查或口服亚甲蓝溶液可予以证实. 而有部分患者不伴上述临床表现, 食管碘水造影检查或口服亚甲蓝溶液亦可未见瘘形成, 我们称之为无症状吻合口瘘. 相对于典型吻合口瘘, 该部分患者处理相对简单, 愈合更快, 对患者一般情况及心理状态影响较小[2,3]. 在总体瘘的比例不变或者降低的情况下, 无症状吻合口瘘比例的提高, 从侧面反映了吻合技术等围手术期处理方法与细节的提高和改进. 本文总结了华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科2014-02/2015-01颈胸腹三切口食管癌根治术62例患者手术方法的改进, 以及术后无症状吻合口瘘的诊断与处理, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾分析华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科2014-02/2015-01颈胸腹三切口食管癌根治术患者62例, 术前均已经行胃镜及超声胃镜明确病理诊断及局部TN分期, 其中鳞癌60例, 腺癌2例; 全身骨显像、头部CT/MRI、腹部彩超/CT未见远处转移, 心肺等评估无手术禁忌证.

1.2 方法 全麻妥后, 行双腔气管插管, 左侧卧位, 右侧开胸或胸腔镜, 游离食管, 并清扫食管周围淋巴结, 预防性结扎胸导管, 以近食管裂孔处缝闭离断食管, 以微乔线连接两食管断端, 留置胸管. 平卧位, 正中进腹或腹腔镜游离胃, 保留血管弓, 清扫周围淋巴结, 拖出腹腔, 以直线切缝制作管状胃, 微乔线行浆肌层包埋. 左颈切口探及颈部食管, 经食管床上提食管及其连接的管状胃. 次全切食管, 于左颈部行管胃-食管端侧吻合术, 吻合方式为机械吻合, 术后留置胃肠减压、空肠造瘘管、胸腔引流管、腹腔及颈部引流管.

术后处理: 抗感染、肠内、肠外营养支持治疗, 术后7 d后行碘水造影检查. 无症状吻合口瘘诊断标准: 食管碘水造影一般未见瘘, 患者不伴有低热、血象高、颈部伤口红肿热痛、局部积气积液等症状, 进食后开始出现相关症状. 颈部吻合口瘘的治疗: 原则为尽早、充分的引流. 发现后尽早敞开伤口, 小口即可,

研发前沿
以无症状吻合口瘘的新概念指导颈部吻合口瘘的预防和治疗.

相关报道
贲晓松等报道侧侧机械吻合法可降低吻合口瘘及狭窄的发生率, 但不作为常规手术方式, 引起价格昂贵、上段食管癌易残留、细管胃不适用等不足.

创新盘点
无症状吻合口瘘是新的概念, 吻合技术的改进是根本.

表 1 典型与无症状吻合口瘘对比 [*n*(%)]

	发生率(*n* = 62)	食管碘水阳性率	愈合时间/d
口瘘	2(3.2)	2(100)	14.5
无症状吻合口瘘	5(8.1)	1(20)	6.4
无吻合口瘘	55(88.7)		

如引流管仍在, 可适当调整引流管位置, 如引流管已拔, 可经管口置入引流条, 保证伤口从内到外的愈合. 甲硝唑和庆大霉素盐水口服, 左倾位, 充分冲洗瘘口及伤口, 纱布覆盖. 禁食水, 加强肠内营养, 加强胃肠动力, 半卧位, 防止胃液反流.

2 结果

62例患者手术顺利, 出现吻合口瘘者7例(11.3%), 其中典型吻合口瘘2例(3.2%), 无症状吻合口瘘5例(8.1%). 食管碘水阳性率, 典型瘘(2/2, 100%), 无症状瘘(1/5, 20%), 总体为(3/7, 43%); 愈合时间, 典型瘘为14.5 d, 无症状瘘为6.4 d. 出院后随访半年至1年半, 均未见明显吻合口狭窄形成(表1).

3 讨论

根治性切除目前仍是食管癌的主要治疗手段, 因食管癌的发生发展具有病灶多点起源和淋巴结双向跳跃性转移的特点, 颈胸腹三切口手术食管次全切除, 对病灶及上纵隔淋巴结的清扫更加彻底, 尤其对中上段食管癌, 是常规术式[4].

三切口食管癌根治术, 吻合口位于颈部, 空间小, 血供相对较差, 易受挤压, 吻合口瘘的发生率, 明显高于胸内吻合口瘘, 国内文献报道[5,6]为10%-20.6%; 虽然后续处理相对简单, 病死率低, 但同样会明显延长患者住院时间、增加住院费用、增加不适感、增加术后吻合口狭窄的发生率等, 是食管癌术后比较严重的并发症之一, 如何减少其发生是目前的研究重点. 文献[7-15]认为食管癌术后吻合口瘘的发生主要和胃及食管的血运及吻合口张力有关, 提高手术技巧及加强围手术期管理可以减少吻合口瘘的发生. 我们的经验是以预防为主, 早期发现, 早期干预, 总结我科上述62例患者, 总体瘘的比例(11%)与国内文献报道相当, 且为较低水平, 而典型吻合口瘘仅为3.2%, 多为无症状吻合口瘘, 同时没有术后吻合口狭窄的发生. 现将我们的经验具体总结如下:

应用要点
本文对吻合技术介绍详细, 即读即用.

吻合口瘘的预防措施: (1)术前: 控制糖尿病等危险因素; 补液、适当静脉营养, 改善基础营养状态; 半流质饮食, 减少肿瘤周围食管组织的刺激与水肿; 口服消炎药, 控制肿瘤周围炎症等; (2)术中: 术中的关键是吻合技术的改进, 重点是保证吻合口血供、减少张力, 同时注意避免吻合口狭窄的发生; (3)术后: 加强营养; 抗感染治疗; 定期换药, 密切观察伤口及颈部引流变化.

术中吻合技术改进的具体处理细节如下: (1)充分游离胃, 注意保留血管弓, 保证管胃长度, 减少吻合口张力; (2)浆肌层包埋管状胃切缘, 防止缝钉交界处渗漏导致术后管胃瘘; (3)管胃经由食管床路径拖出颈部, 路线最短, 且减少压迫, 保证管状胃的血供, 并减少张力; (4)充分打开胸廓入口, 保证至少2指宽, 适度打开食管裂孔, 以减少对管胃的压迫; (5)食管-管胃端侧机械吻合, 改进钉枪头置入方法: 不使用荷包线, 置入钉枪头, 以中圆针、7#丝线全层缝合食管一周, 保证黏膜的完整性, 打结固定, 裁剪多余的食管组织; 管胃放入吻合器, 行胃食管端侧吻合, 闭合器修剪胃残端; (6)吻合后行食管胃(浆)肌层包埋加固, 尤其注意侧壁及后壁, 多层面、全面充分的加固, 打结松紧适度: 小圆针、1#丝线间断缝合包埋胃残端, 完成后不剪线, 血管钳夹持向左上提起吻合口, 行右侧壁及右侧后壁包埋, 然后同样方法向右提起吻合口, 包埋左侧壁及左后壁; (7)摈弃网膜包埋, 以减少周围组织压迫, 影响血供; (8)放置颈部皮下引流, 防止积液存留, 影响吻合口生长.

吻合口瘘的诊断与处理, 颈部吻合口瘘的诊断: (1) 密切观察颈部伤口及引流情况, 如发现唾液或脓性分泌物, 则高度怀疑瘘; (2) 术后7-9 d行食管碘水造影检查.

无症状吻合口瘘因无明显症状, 且大多碘水造影为阴性, 诊断较为困难, 我们的经验是

碘水造影如正常, 则开始进食流食, 如观察到颈部伤口红肿、唾液或分泌物自引流管口流出, 则基本可诊断为吻合口瘘, 可口服亚甲蓝予以证实.

颈部吻合口瘘的治疗, 无症状吻合口瘘一般无需敞开引流, 经过禁食水、营养支持、换药多可愈合, 部分分泌物较多患者的可经引流管口置入引流条以通畅引流. 营养支持以肠内营养为主, 符合生理、耐受性良好, 我科采用的是百普力(肠内营养混悬液), 明显促进了瘘口的愈合. 此次所有无症状吻合口瘘的患者仅2例置入引流条, 所有病例均7 d左右愈合.

颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘, 愈合快, 对病程及患者影响较小, 是胃食管吻合技术及围手术期管理方法的改进的体现, 但我们仍需不断技术与理念革新, 不断降低吻合口瘘的发生率.

4 参考文献

1 洪江, 葛棣. 食管切除术后胃食管吻合口漏的流行病学及其诊疗进展. 上海医学 2009; 32: 637-641
2 张效公. 食管贲门外科学. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 9-11
3 Lindenmann J, Matzi V, Porubsky C, Anegg U, Sankin O, Gabor S, Neuboeck N, Maier A, Smolle-Juettner FM. Self-expandable covered metal tracheal type stent for sealing cervical anastomotic leak after esophagectomy and gastric pull-up: pitfalls and possibilities. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 354-356 [PMID: 18154853 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.044]
4 段红兵. 63例食管癌三野根治术临床分析. 福建医药杂志 2005: 27: 59
5 王敬华, 刘增坤, 辛绍平. 食管贲门癌切除吻合方式与吻合口并发症关系的研究. 肿瘤防治杂志 2002; 9: 74-75
6 宋宣克, 张天玉, 贾云龙, 苏彦河, 杨鲲鹏, 张灿宇, 崔新征. 改良法与传统法治疗食管癌颈部吻合口瘘的对比分析. 重庆医学 2014; 19: 2481-2482
7 贲晓松, 陈刚, 唐继鸣. 食管-胃颈部侧侧机械吻合法在三切口食管癌切除术中的应用. 中国癌症杂志 2010; 20: 130-133
8 张仁泉, 王云海, 左剑辉, 刘伟, 韩锋, 潘华光, 葛威, 于在诚. 电视胸腔镜联合腹腔镜食管癌根治性切除术15例. 安徽医学 2010; 31: 1056-1058
9 吴庆琛. 管状胃与全胃代食管的食管癌切除术后患者生活质量比较. 实用医院临床杂志 2011; 8: 3-7
10 郭江泽. 食管癌患者术后吻合口瘘并发症预防和治疗的临床研究. 山西医药杂志(下半月刊) 2013; 42: 798-799
11 武玉兵, 张京楠, 孙毅, 王向东. 食管胃颈部侧侧全机械性吻合法在食管癌切除中的临床应用研究. 中国医药指南 2015; 7: 112-113
12 杨增, 王永岗, 雷文东. 上中段食管癌患者手术治疗的临床效果及预后分析. 河北医药 2016; 38: 1548-1550
13 吴汉生, 郑育举, 谢泽锋, 王伟森. 颈部负压引流对食管癌术后吻合口瘘的影响. 汕头大学医学院学报 2016; 2: 101-102
14 Raz DJ, Tedesco P, Herbella FA, Nipomnick I, Way LW, Patti MG. Side-to-side stapled intrathoracic esophagogastric anastomosis reduces the incidence of leaks and stenosis. *Dis Esophagus* 2008; 21: 69-72 [PMID: 18197942 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00736.x]
15 Dan HL, Bai Y, Meng H, Song CL, Zhang J, Zhang Y, Wan LC, Zhang YL, Zhang ZS, Zhou DY. A new three-layer-funnel-shaped esophagogastric anastomosis for surgical treatment of esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 22-25 [PMID: 12508344 DOI: 10.3748/WJG.v9.i1.22]

同行评价
研究内容为无症状吻合口瘘, 有一定新颖性.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 1006-1011

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.1006

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

胃癌患者血清IL-4、IFN-γ、TNF-α水平与病理特征的关系

王凤梅, 李 玲, 刘永琦, 伍志伟, 任春贞, 卢志伟, 苏 韫, 聂 蓬

背景资料

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上发病率和肿瘤相关死亡率均靠前的肿瘤. 目前研究发现其发病与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、环境、致癌基因等因素均有关, 其中*H. pylori*感染与GC的发生关系密切, *H. pylori*感染后引发持续的炎症, 引起炎症因子的释放. 其中这些炎性因子与GC病理特征的相关性尚未见报道.

王凤梅, 李玲, 刘永琦, 伍志伟, 任春贞, 卢志伟, 苏韫, 甘肃中医药大学 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究省级重点实验室 甘肃省兰州市 730000

刘永琦, 甘肃中医药大学基础医学院 甘肃省兰州市 730000

刘永琦, 伍志伟, 苏韫, 敦煌医学与转化省部共建教育部重点实验室 甘肃省兰州市 730000

聂蓬, 甘肃省武威肿瘤医院 甘肃省武威市 733000

王凤梅, 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤中医药防治方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81660744; 甘肃省中医药管理局科研项目, No. GZK-2016-4.

作者贡献分布: 此课题由王凤梅与刘永琦设计; 研究过程由王凤梅、李玲、任春贞、卢志伟及聂蓬完成; 数据收集、分析由王凤梅、李玲、伍志伟及苏韫完成; 论文写作由王凤梅与刘永琦完成.

通讯作者: 刘永琦, 教授, 博士生导师, 730000, 甘肃省兰州市城关区定西东路35号, 甘肃中医药大学基础医学院.
liuyongqi73@163.com
电话: 0931-8765600

收稿日期: 2017-01-04
修回日期: 2017-01-24
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Feng-Mei Wang, Ling Li, Yong-Qi Liu, Zhi-Wei Wu, Chun-Zhen Ren, Zhi-Wei Lu, Yun Su, Peng Nie

Feng-Mei Wang, Ling Li, Yong-Qi Liu, Zhi-Wei Wu, Chun-Zhen Ren, Zhi-Wei Lu, Yun Su, Provincial-Level Key Laboratory for Molecular Medicine of Major Diseases and Study on Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Yong-Qi Liu, Basic Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Yong-Qi Liu, Zhi-Wei Wu, Yun Su, Key Laboratory for Translation of Dunhuang Medicine at Provincial and Ministerial Level, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Peng Nie, Gansu Wuwei Tumor Hospital, Wuwei 733000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81660744; Scientific Research Project of Gansu Provincial Administration of Chinese Medicine, No. GZK-2016-4.

Correspondence to: Yong-Qi Liu, Professor, Basic Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, 35 Dingxi East Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. liuyongqi73@163.com

Received: 2017-01-04
Revised: 2017-01-24
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

同行评议者

孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合临床教研室; 沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

Correlation of serum levels of IL-4, IFN-γ and TNF-α with clinicopathologic features in patients with gastric cancer

Abstract

AIM

To detect the serum levels of interleukin-4 (IL-4), interferon-γ (IFN-γ) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in gastric cancer (GC) patients and analyze their correlation with clinicopathologic features.

METHODS

A total of 50 GC patients and 50 healthy

subjects were included in this study. We detected their serum levels of IL-4, IFN-γ and TNF-α by enzyme-linked immunosorbent assay and collected their clinicopathological data. Then we analyzed the correlation between the serum levels of IL-4, IFN-γ, TNF-α and the clinicopathologic features by spearman correlation analysis.

RESULTS

Compared to healthy subjects, serum levels of IL-4 and TNF-α significantly increased (57.62 pg/mL *vs* 42.63 pg/mL, $P < 0.05$; 315.08 pg/mL *vs* 34.21 pg/mL, $P < 0.05$), but serum level of IFN-γ significantly decreased (14.95 pg/mL *vs* 24.92 pg/mL, $P < 0.05$) in GC patients. There was a positive correlation between serum level of IL-4 and the depth of tumor invasion($r = 0.571$, $P < 0.05$), but there was a negative correlation between serum level of IFN-γ and the number of metastatic lymph nodes ($r = -0.526$, $P < 0.05$) and depth of tumor invasion ($r = -0.671$, $P < 0.05$). Serum level of TNF-α was positively correlated with tumor differentiation ($r = 0.816$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

GC patients have altered serum levels of IL-4, IFN-γ and TNF-α, and they may be related to the occurrence and development of GC, and have certain clinical value in predicting the biological behavior of GC and in developing treatment strategies.

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

Key Words: Gastric cancer; Cytokines; Clinicopathologic features

Wang FM, Li L, Liu YQ, Wu ZW, Ren CZ, Lu ZW, Su Y, Nie P. Correlation of serum levels of IL-4, IFN-γ and TNF-α with clinicopathologic features in patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 1006-1011 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1006.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1006

摘要

目的

通过检测胃癌(gastric cancer, GC)患者血清白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)的水平, 探讨其与GC病理特征的关系.

方法

酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测50例GC患者, 50例正常对照者血清IL-4、IFN-γ、TNF-α水平并比较, 同时获取GC患者的病理诊断资料, 用spearman相关分析法分析IL-4、IFN-γ、TNF-α三者水平与GC临床病理特征的相关性.

结果

GC患者IL-4水平较正常对照组升高(57.62 *vs* 42.63, $P<0.05$), TNF-α水平较正常对照组升高(315.08 *vs* 34.21, $P<0.05$), 两者差异有统计学意义; GC患者IFN-γ水平较正常对照组降低(14.95 *vs* 24.92, $P<0.05$), 差异有统计学意义. Spearman相关分析结果表明IL-4与GC的浸润深度呈正相关($r = 0.571$, $P<0.05$), IFN-γ与GC的浸润深度($r = -0.671$, $P<0.05$)、淋巴结转移数量呈负相关($r = -0.526$, $P<0.05$), TNF-α与肿瘤的分化程度呈正相关($r = 0.816$, $P<0.05$), 三者与其他病理指标无相关($P>0.05$).

结论

GC患者存在IL-4、IFN-γ、TNF-α表达紊乱, 且三者变化与病理学特征密切有关, 参与GC的发生、发展, 对预测GC生物学行为及制定治疗策略有一定的临床价值.

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

关键词: 胃肿瘤; 细胞因子类; 病理特征

核心提要: 国内外多项研究证实白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)与炎症、肿瘤的发生有关, 胃癌(gastric cancer, GC)是一种与慢性炎症关系密切的肿瘤, 本研究用ELISA方法测定IL-4、TNF-α、IFN-γ在GC患者血清中的水平, 并分析三者与GC病理特征的关系, 进一步揭示三者在GC发生中的作用.

王凤梅, 李玲, 刘永琦, 伍志伟, 任春贞, 卢志伟, 苏韫, 聂蓬. 胃癌患者血清IL-4、IFN-γ、TNF-α水平与病理特征的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 1006-1011 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1006.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1006

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是第五大常见肿瘤性

研发前沿

白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4), 干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)在GC患者血清中表达异常, 且与GC的临床病理指标有相关性, 为GC的预防与治疗提供依据.

相关报道 近年来关于GC与*H. pylori*感染以及IL-4、TNF-α、IFN-γ关系研究相关的重要文献均已经被收录在本文中, 这些成果为本文的研究结果提供了理论支持, 也大大丰富了GC病因学的研究.

疾病, 肿瘤相关死亡率排名第3位[1]. 在世界范围内GC的类型和发病率根据年龄、性别、种族、社会经济地位、地理位置等的不同有很大的差异[2]. GC发生是一个多因素、逐步转变的过程, 涉及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与外界环境、内在遗传因素之间复杂的相互作用[3]. 持续*H. pylori*感染, 导致慢性炎症, 在GC发生前有一个漫长的癌前病变过程, 通过多个连续步骤促进癌变的发生发展, 在GC发生中起着重要的作用[4]. 由Th1细胞和Th2细胞产生的细胞因子被称为Th1型细胞因子, 如IFN-γ、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2), 和Th2型细胞因子, 如IL-4[5]. TNF-α是一种前炎症因子, 在癌症恶性转化的病理过程中有重要的作用[6]. 本研究用Elisa方法检测GC患者血清中IL-4、IFN-γ和TNF-α水平, 以探讨GC临床病理特征与细胞因子的相关性, 为预测GC的生物学行为和防治GC提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选取甘肃省武威肿瘤医院2015-09/2016-08期间经病理组织学确诊[根据世界卫生组织(2010)消化系肿瘤分类诊断]的50例GC患者, 同时选择同期在该院进行体检(已行胃镜检查排除GC)的正常对照50例.

1.1.2 纳入标准: (1)经内镜黏膜活检确诊的GC患者; (2)尚未接受手术、内镜下切除治疗、放疗、化疗和分子靶向药物治疗; (3)签署知情同意书同意进行本实验的患者.

1.1.3 排除标准: (1)患有严重的心脏、肝脏、肾脏功能不全及其他急慢性疾病者; (2)已经参与其他临床实验的患者; (3)无法取得病理检查结果的患者; (4)无法获取完整资料的患者; (5)患有免疫系统疾病者. 本实验经甘肃省武威肿瘤医院伦理委员会审核批准在该医院实施.

1.1.4 标本收集: 所有GC患者在入院后治疗前采集清晨7-8点空腹血3 mL, 所有体检者体检之日采清晨7-8点空腹血3 mL, 均于室温放置60 min, 离心20 min, 分离血清, 置于-80 ℃冰箱保存待检测.

1.2 方法 IL-4、TNF-α、IFN-γ均采用ELISA测定, 检测方法严格按试剂盒说明书进行, 试剂盒由深圳欣博盛生物科技有限公司提供, 多标记分析仪由上海伯乐生命医学产品公司生产, 离心机由湖南赫西仪器装备有限公司生产. 病理诊断资料由甘肃省武威肿瘤医院病理科提供.

统计学处理 用SPSS21.0软件进行数据统计处理. 计量资料数据采用mean±SD表示. 计量资料采用*t*检验, 计数资料采用χ^2检验, 相关分析用Spearman相关分析法, 取检验水准$\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 入组研究对象基本情况 筛选后纳入GC患者50例, 其中男性38例, 女性12例, 年龄为38-65岁, 平均年龄为52.82岁±7.35岁; GC组根据TNM分期Ⅰ期6例, Ⅱ期16例, Ⅲ期28例, 按分化程度分: 高分化8例, 中分化30例, 低分化12例. 正常对照组50例, 均为健康体检者, 其中男性34例, 女性16例, 年龄40-70岁, 平均年龄为53.02岁±7.47岁. 正常对照组和GC组两组在年龄、性别构成比、吸烟、饮酒习惯方面无显著差异, $P>0.05$(表1).

2.2 GC组及正常对照组血清细胞因子检测结果 GC组IL-4、TNF-α水平高于正常对照组($P<0.05$); GC组IFN-γ水平低于正常对照组($P<0.05$, 表2).

2.3 GC组血清IL-4、TNF-α、IFN-γ水平与临床病理特征相关性 GC组血清TNF-α水平与肿瘤分化程度正相关($P<0.05$), IFN-γ与GC患者淋巴结转移、肿瘤浸润深度呈负相关($P<0.05$), IL-4与肿瘤浸润深度呈正相关($P<0.05$, 表3).

3 讨论

本研究结果显示: GC患者IL-4、TNF-α较正常对照组升高, IFN-γ较正常对照组下降; spearman相关分析结果表明IL-4与GC的浸润深度呈正相关, IFN-γ与GC的浸润深度、淋巴结转移数量呈负相关, TNF-α与肿瘤的分化程度呈正相关, 与其他病理指标无相关. 表明三者参与了GC发生、发展过程, 由于三者均与炎症关系密切, 考虑与GC发生过程中炎症及机体免疫调节变化有关.

炎性微环境往往存在于恶性病变或并发原发性肿瘤, 包括胃、肠、前列腺、甲状腺、卵巢癌[7]. 有近15%的恶性肿瘤发生与特殊的慢性炎症有关, 如*H. pylori*感染与GC[8]. *H. pylori*定植在胃黏膜内引起一系列前炎症因子,

表 1　胃癌组及正常对照组基线信息 (n = 50)

分组	男/女	年龄(岁)	吸烟/不吸烟(人)	饮酒/不饮酒(人)
正常对照组	34/16	53.02 ± 7.47	44/6	46/4
胃癌组	38/12	52.82 ± 7.35	46/4	47/3
t/χ^2值	0.794	0.135	0.444	0.000
P值	0.373	0.893	0.505	1.000

表 2　胃癌组及正常对照组血清细胞因子检测结果 (n = 50, mean ± SD, pg/mL)

分组	IL-4	IFN-γ	TNF-α
正常对照组	42.63 ± 5.94	24.92 ± 3.52	34.21 ± 7.85
胃癌组	57.62 ± 3.80[a]	14.95 ± 1.40[a]	315.08 ± 32.75[a]

[a]P<0.05 *vs* 正常体检者. IL-4: 白细胞介素-4; IFN-γ: 干扰素-γ; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

表 3　胃癌组血清IL4、TNF-α、IFN-γ水平与临床病理特征相关性

病理指标	IL-4		IFN-γ		TNF-α	
	r	P值	r	P值	r	P值
分化程度	0.021	0.929	−0.166	0.485	0.816	0.000
淋巴结转移	0.052	0.827	−0.526	0.017	−0.088	0.712
肿瘤浸润深度	0.571	0.009	−0.671	0.011	0.140	0.555
肿瘤临床分期	−0.249	0.289	0.158	0.507	0.035	0.883

IL-4: 白细胞介素-4; IFN-γ: 干扰素-γ; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

创新盘点

本文检测并对照了正常对照组与GC患者血清IL-4、TNF-α、IFN-γ, 并检测三者与GC临床病理特征的相关, 为GC的防治提供依据.

如TNF-α、IFN-γ等的释放, 刺激中性粒细胞的迁移和黏附分子的表达[9-11]. 前炎症因子的刺激, 组织损伤, 以及引起的炎症, 促进了细胞增殖[8]. 迁延数十年的慢性损伤或炎症导致不断的组织增殖和恶性肿瘤的进展[12]. Th1和Th2两型免疫应答失衡是*H. pylori*感染后慢性炎症持续存在的重要原因, *H. pylori*感染导致TH1型细胞因子表达减少, 机体感染*H. pylori*后不能完全清除, 胃黏膜炎症迁延活动造成组织不断损伤修复进而促进癌的发生[13]; 同时, 机体对肿瘤的免疫反应以Th1型为主, 若机体Th1和Th2应答失衡, 形成Th2型免疫应答, 将导致免疫抑制, 抗肿瘤免疫削弱, 易导致肿瘤发生、发展[13-15].

本研究中GC患者血清IFN-γ低于正常对照组, 张晨[16]对胰腺癌患者研究中也发现同样的现象, 而IL-4较正常对照组升高, 提示GC患者存在Th1和Th2应答失衡, 免疫应答向Th2方向漂移. IFN-γ是Th1型$CD4^+$细胞的标志性细胞因子, 而Th1型$CD4^+$细胞具有抗肿瘤和免疫调节的作用[17], 同时IFN-γ在肿瘤微环境中有抑制肿瘤细胞增殖和血管生成的作用[18,19]. IFN-γ通过上调肿瘤抑制因子如Fas和Fas配体、p53、半胱天冬酶, 和主要组织相容性复合体分子的表达水平, 通过抑制细胞生长、细胞毒作用发挥抗肿瘤作用[20-22]. 而IL-4是一种抗炎症因子, 体内、外实验均证实可以抑制多种肿瘤的生长, 如肠癌、肾癌、GC、乳腺癌[23]. IL-4还可激活巨噬细胞, 同时可以抑制促进GC细胞生长的前炎症因子如IL-6、IFN-γ的分泌, 从而抑制肿瘤的发生、发展[24]. IL-4还通过下调Th1型细胞因子, 如IFN-γ、IL-2的表达, 以及使肿瘤微环境中对肿瘤细胞起免疫反应的$CD8^+$T细胞质量和数量下降而抑制细胞介导的免疫反应[25], 因此过量的IL-4可能导致由于细胞介导的免疫反应消失而导致肿瘤细胞的免疫逃逸[26], 反而促进肿瘤的发生发展. 该结果与Wang等[27]的研究结果一致. 过量的IL-4下调IFN-γ, Th细胞平衡向Th2方向漂移, 与陈远崇等[28]在结肠癌中的研究结果一致, 可能导致细

应用要点

IL-4、TNF-α、IFN-γ在GC患者中表达异常, 与GC的临床病理特征密切相关, 可以为GC的诊断、预防及治疗药物开发提供依据.

胞介导的免疫反应被抑制, 肿瘤细胞发生免疫逃逸, 促进GC发生发展.

本研究结果显示TNF-α在GC患者血清中水平显著高于正常对照组, 且与GC的分化程度呈正相关, 与Gabitass等[29]研究结果一致. TNF-α是一种自分泌肿瘤生长因子[30], 参与细胞的生长、分化和凋亡[31,32], 发挥致癌作用[32]. Wang等[27]发现在GC模型小鼠血清中TNF-α、IL-4表达上升; 叶卫丰等[33]发现在膀胱癌患者血清中TNF-α升高, 且其上升与膀胱癌的病理进展有关, 与本文结果一致. TNF-α在GC患者中显著升高, 且与GC的病理进展密切相关, 与GC的发生发展过程密切相关. TNF-α水平增高可能与肿瘤细胞直接刺激单核巨噬细胞产生、释放TNF-α以及肿瘤细胞的自分泌作用等因素有关[34]. 肿瘤干细胞理论认为GC的发生与干细胞突变有关, GC干细胞(gastric cancer stem cells, GCSC)是GC发生、发展、浸润、转移和复发的重要因素[35]. 有研究[36]表明TNF-α可诱导肿瘤细胞上皮间充质转化表型表达, 从而赋予其肿瘤干细胞功能和特性. 李朵等[37]研究发现用TNF-α联合肿瘤坏死因子-β处理卵巢癌OVCAR-3细胞后卵巢癌细胞的自我更新能力增强, 还可促成卵巢癌干样细胞表型的表达.

综合上述结果, GC患者体内IL-4、TNF-α、IFN-γ表达失调, 三者参与了GC的发生、发展过程, 同时影响机体抗肿瘤免疫应答, 与GC的病理学特征密切相关, 检测IL-4、TNF-α、IFN-γ对预测GC生物学行为及制定治疗策略有一定的临床价值.

4 参考文献

1 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. GLOBOCAN 2012 v1.0. Available from: URL: http: //globocan.iarc.fr

2 Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 467-477 [PMID: 19107449 DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0_23]

3 Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 633-649 [PMID: 16997150]

4 Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2007; 133: 659-672 [PMID: 17681184 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.026]

5 Chang WJ, Du Y, Zhao X, Ma LY, Cao GW. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4586-4596 [PMID: 24782611 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4586]

6 Patel HJ, Patel BM. TNF-α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci* 2017; 170: 56-63 [PMID: 27919820 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.11.033]

7 Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1073-1081 [PMID: 19468060 DOI: 10.1093/carcin/bgp127]

8 Zou M, Wang F, Jiang A, Xia A, Kong S, Gong C, Zhu M, Zhou X, Zhu J, Zhu W, Cheng W. MicroRNA-3178 ameliorates inflammation and gastric carcinogenesis promoted by Helicobacter pylori new toxin, Tip-α, by targeting TRAF3. *Helicobacter* 2016 Aug 5. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27493095 DOI: 10.1111/hel.12348]

9 Hammond CE, Beeson C, Suarez G, Peek RM, Backert S, Smolka AJ. Helicobacter pylori virulence factors affecting gastric proton pump expression and acid secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G193-G201 [PMID: 26045613 DOI: 10.1152/ajpgi.00099.2015]

10 Siddique I, Al-Qabandi A, Al-Ali J, Alazmi W, Memon A, Mustafa AS, Junaid TA. Association between Helicobacter pylori genotypes and severity of chronic gastritis, peptic ulcer disease and gastric mucosal interleukin-8 levels: Evidence from a study in the Middle East. *Gut Pathog* 2014; 6: 41 [PMID: 25279005 DOI: 10.1186/s13099-014-0041-1]

11 Skiba MA, Szendzielorz K, Mazur B, Król W. The inhibitory effect of flavonoids on interleukin-8 release by human gastric adenocarcinoma (AGS) cells infected with cag PAI (+) Helicobacter pylori. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41: 229-235 [PMID: 27833438 DOI: 10.5114/ceji.2016.63119]

12 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867 [PMID: 12490959 DOI: 10.1038/nature01322]

13 孟立娜, 吕宾, 骆丰, 项柏康. 幽门螺杆菌阳性消化性溃疡血清白介素-2、白介素-4、干扰素-γ变化. 中华消化杂志 2000; 20: 359-360

14 Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 776-780 [PMID: 10690890 DOI: 10.1210/jcem.85.2.6333]

15 Murakami H, Ogawara H, Hiroshi H. Th1/Th2 cells in patients with multiple myeloma. *Hematology* 2004; 9: 41-45 [PMID: 14965867 DOI: 10.1080/10245330310001652437]

16 张晨, 王美玲, 马华. 胰腺癌患者化疗前后外周血自然杀伤T细胞、T细胞亚群及γ干扰素等细胞因子的变化. 中国普通外科杂志 2015; 24: 1315-1318

17 Blankenstein T, Qin Z. The role of IFN-gamma in tumor transplantation immunity and inhibition of chemical carcinogenesis. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 148-154 [PMID: 12633663]

18 Masuda Y, Matsumoto A, Toida T, Oikawa T, Ito K, Nanba H. Characterization and antitumor effect of a novel polysaccharide from Grifola frondosa. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 10143-10149

[PMID: 19839588 DOI: 10.1021/jf9021338]
19 Wang PY, Zhu XL, Lin ZB. Antitumor and Immunomodulatory Effects of Polysaccharides from Broken-Spore of Ganoderma lucidum. *Front Pharmacol* 2012; 3: 135 [PMID: 22811667 DOI: 10.3389/fphar.2012.00135]
20 Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 749-795 [PMID: 9143706 DOI: 10.1146/annurev.immunol.15.1.749]
21 Parmar S, Platanias LC. Interferons: mechanisms of action and clinical applications. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 431-439 [PMID: 14624225]
22 Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 163-189 [PMID: 14525967 DOI: 10.1189/jlb.0603252]
23 Luo C, Wu XG. Lycopene enhances antioxidant enzyme activities and immunity function in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-enduced gastric cancer rats. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3340-3351 [PMID: 21686188 DOI: 10.3390/ijms12053340]
24 Wang T, Tian L, Gao M, Song H, Wei Y, Xue Y. Interleukin (IL)-4 -590C& gt; T polymorphism is not associated with the susceptibility of gastric cancer: An updated meta-analysis. *Ann Med Surg* (Lond) 2016; 9: 1-5 [PMID: 27284401 DOI: 10.1016/j.amsu.2016.05.011]
25 Nakashima H, Miyake K, Inoue Y, Shimizu S, Akahoshi M, Tanaka Y, Otsuka T, Harada M. Association between IL-4 genotype and IL-4 production in the Japanese population. *Genes Immun* 2002; 3: 107-109 [PMID: 11960309 DOI: 10.1038/sj.gene.6363830]
26 Bhayal AC, Krishnaveni D, Rao KP, Kumar AR, Jyothy A, Nallari P, Venkateshwari A. Significant Association of Interleukin4 Intron 3 VNTR Polymorphism with Susceptibility to Gastric Cancer in a South Indian Population from Telangana. *PLoS One* 2015; 10: e0138442 [PMID: 26383107 DOI: 10.1371/journal.pone.0138442]
27 Wang N, Yang J, Lu J, Qiao Q, Wu T, Du X, Bao G, He X. A polysaccharide from Salvia miltiorrhiza Bunge improves immune function in gastric cancer rats. *Carbohydr Polym* 2014; 111: 47-55 [PMID: 25037328 DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.04.061]
28 陈远崇, 陈竹雨. 结直肠癌患者血清Th1/Th2细胞因子水平变化及其临床意义研究. 中国全科医学 2011; 14: 4136-4138
29 Gabitass RF, Annels NE, Stocken DD, Pandha HA, Middleton GW. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 1419-1430 [PMID: 21644036 DOI: 10.1007/s00262-011-1028-0]
30 Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1605-1621 [PMID: 16889756 DOI: 10.1016/j.bcp.2006.06.029]
31 Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor in infectious disease. *J Pathol* 2013; 230: 132-147 [PMID: 23460469 DOI: 10.1002/path.4187]
32 Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood* 2012; 119: 651-665 [PMID: 22053109 DOI: 10.1182/blood-2011-04-325225]
33 叶卫丰, 贺敏, 吴志斌. 膀胱癌患者外周血中IL-2、IFN-γ、TNF-α的表达及临床意义. 临床和实验医学杂志 2016; 15: 1064-1067
34 宋敏, 李宗林, 向成玉, 黄丽. 血清TNF-α、CEA、CA242联合检测对直肠癌诊疗的临床价值. 中华全科医学 2016; 1: 1379-1381
35 周林, 张伟. 幽门螺杆菌感染在胃癌干细胞形成中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2767-2777
36 Kong FF, Zhu YL, Yuan HH, Wang JY, Zhao M, Gong XD, Liu F, Zhang WY, Wang CR, Jiang B. FOXM1 regulated by ERK pathway mediates TGF-β1-induced EMT in NSCLC. *Oncol Res* 2014; 22: 29-37 [PMID: 25700356 DOI: 10.3727/096504014X14078436004987]
37 李朵, 彭耀金, 陈阿, 崔迎红, 孙姝雯, 曹建国. 白杨素对TNF-α诱导慢性暴露TGF-β卵巢癌OVCAR-3细胞系球形成的影响. 中国药理学通报 2016; 32: 1133-1137

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

同行评价

本研究实验对照的设计合理可靠, 统计学处理方法使用恰当, 能够反映实验结果数据. 手稿具有一定科学性、创新性和可读性.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 1012-1015

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.1012

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

PCI治疗术后应用质子泵抑制剂预防消化道出血效果

黄健雄, 刘晓凯

黄健雄, 刘晓凯, 浙江省象山第一人民医院心内科 浙江省宁波市 315700

黄健雄, 副主任医师, 主要从事冠心病、心力衰竭及心律失常等方向的研究.

作者贡献分布: 本文主要由黄健雄完成; 研究过程由黄健雄与刘晓凯完成; 试剂提供与数据分析由黄健雄与刘晓凯完成; 本论文写作由黄健雄完成.

通讯作者: 黄健雄, 副主任医师, 315700, 浙江省宁波市东谷路291号, 象山第一人民医院心内科. huangjianxiongxh@sina.com
电话: 0574-65001234

收稿日期: 2017-02-06
修回日期: 2017-03-01
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

背景资料
冠心病是临床上常见的疾病, 尤其是心肌梗死, 严重威胁人类健康和生活质量, 而动脉粥样硬化则是冠心病的病理基础, 患者多以经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)质量为主, 如何用更好的方法降低术后消化道出血发生率在临床中具有重要的意义.

Proton pump inhibitor therapy for prevention of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention

Jian-Xiong Huang, Xiao-Kai Liu

Jian-Xiong Huang, Xiao-Kai Liu, Department of Cardiology, the First People's Hospital of Xiangshan, Ningbo 315700, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Xiong Huang, Associate Chief Physician, Department of Cardiology, the First People's Hospital of Xiangshan, 291 Donggu Road, Xiangshan County, Ningbo 315700, Zhejiang Province, China. huangjianxiongxh@sina.com

Received: 2017-02-06
Revised: 2017-03-01
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To observe the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in the prevention of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention (PCI).

METHODS

From April 2015 to July 2016, 90 patients undergoing PCI were randomly divided into a control group (n = 45) and an observation group (n = 45). Both groups were treated with clopidogrel and aspirin for antiplatelet therapy, and the observation group was additionally given lansoprazole, a proton pump inhibitor. The therapeutic effects in the prevention of gastrointestinal hemorrhage were compared between the two groups.

RESULTS

The rate of gastrointestinal bleeding was 2.22% and the rate of gastrointestinal discomfort was 4.44% in the observation group, both of which were significantly lower those of the control group (11.11% and 13.33%, respectively; $P < 0.05$). The incidence of cardiovascular events did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). Before surgery, there was no significant difference in the levels of prostaglandin E_2 (PGE_2) and platelet aggregation between the two groups ($P > 0.05$); however, after intervention, the levels of PGE_2 and platelet aggregation in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Lansoprazole combined with proton pump inhibitor lansoprazole for patients undergoing PCI is better than conventional therapy in decreasing the incidence of postoperative gastrointestinal hemorrhage.

同行评议者
李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部; 沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 严兴科, 教授, 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心

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

Key Words: Percutaneous coronary intervention; Conventional therapy; Proton pump inhibitor; Lansoprazole; Gastrointestinal bleeding

Huang JX, Liu XK. Proton pump inhibitor therapy for prevention of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 1012-1015 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1012.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1012

摘要

目的

观察经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后应用质子泵抑制剂预防消化道出血的临床治疗效果.

方法

取2015-04/2016-07医院收治PCI术患者90例, 随机分为对照组(n = 45)和观察组(n = 45). 对照组术后采用氯吡格雷、阿司匹林抗血小板治疗, 观察组在对照组基础上联合质子泵抑制剂兰索拉唑治疗, 比较2组预防消化道出血的治疗效果.

结果

观察组PCI术后消化道出血率为2.22%, 消化道不适率为4.44%, 低于对照组的11.11%和13.33%(P<0.05); 组心血管事件发生率比较差异无统计学意义(P>0.05). 2组术前前列腺素2(prostaglandin E_2, PGE_2)、血小板聚集率水平比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后PGE_2、血小板聚集率水平, 低于对照组(P<0.05).

结论

PCI术患者术后在常规治疗基础上联合质子泵抑制剂兰索拉唑治疗效果理想, 能降低消化道出血发生率, 值得推广应用.

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

关键词: 经皮冠状动脉介入治疗; 常规治疗; 质子泵抑制剂; 兰索拉唑; 消化道出血

核心提要: 临床中对于经皮冠状动脉介入治疗患者术后消化道出血的预防采用质子泵抑制剂可以降低消化道出血发生率. 同时, 该方法的实施能提高术后恢复, 临床应用价值高.

黄健雄, 刘晓凯. PCI治疗术后应用质子泵抑制剂预防消化道出血效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 1012-1015 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1012.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1012

0 引言

冠心病是临床上常见的疾病, 尤其是心肌梗死, 严重威胁人类健康和生活质量, 而动脉粥样硬化则是冠心病的病理基础, 炎症反应则是其重要的机制[1]. 患者发病早期如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 严重者将威胁其生命[2]. 目前, 临床上对于冠心病以经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗为主, 该方法能有效地改善患者症状, 提高临床治疗效果, 促进患者早期恢复[3]. 但是, 为了降低支架内血栓发生率, 需要给予氯吡格雷或阿司匹林抗血小板治疗, 药物虽然能降低支架内血栓发生率, 但是却增加了上消化道出血发生率, 增加患者痛苦, 不利于患者术后恢复[4]. 近年来, 质子泵抑制剂在部分PCI术后消化道出血预防中得到应用, 且效果理想. 为了探讨PCI术后应用质子泵抑制剂预防消化道出血的临床治疗效果. 取2015-04/2016-07医院收治PCI术患者90例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-04/2016-07医院收治PCI术患者90例, 随机分为对照组和观察组. 对照组45例, 男27例, 女18例, 年龄45.2岁-76.7岁, 平均67.7岁±12.2岁, 体质量指数(body mass index, BMI): 19.8-25.4 kg/m^2, 平均24.3 kg/m^2±2.4 kg/m^2. 观察组45例, 男25例, 女20例, 年龄45.0-77.2岁, 平均69.3岁±12.3岁, BMI: 20.0-26.3 kg/m^2, 平均23.9 kg/m^2±2.3 kg/m^2. 纳入标准: (1)入选患者均符合心绞痛、心肌梗死临床诊断标准[5]; (2)入院后患者检查具有典型的心绞痛、心肌梗死病史; (3)患者均经过冠脉造影术并植入药物洗脱支架、生化指标检查得到确诊. 排除标准: (1)排除不符合心绞痛、心肌梗死临床诊断标准者; (2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (3)排除合并严重肝、肾功能异常者. 药物: 阿司匹林(赛诺菲(杭州)制药有限公司, 国药准字J20130083); 氯吡格雷(阿司匹林-拜耳医药保健公司国药准字J20130078); 兰索拉

研发前沿
PCI患者术后消化道出血的预防一直以来是临床中关注的重点, 尤其对合并多种疾病患者的预防方案的选择存在众多问题, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床护理过程中需要考虑的问题.

相关报道
PCI患者术后消化道出血的预防已经有相关的报道, 多数研究均以氯吡格雷、阿司匹林抗血小板为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用质子泵抑制剂效果理想, 能获得更好的预防效果.

创新盘点
本研究对PCI患者术后消化道出血的预防方法进行分析, 并且认为质子泵抑制剂在整体治疗中具有显著的效果.

表 1　2组PCI术后消化道出血及消化道不适发生率情况 [n = 45, n(%)]

分组	消化道出血			消化道不适
	轻度出血	重度出血	合计	
观察组	1(2.22)	0(0.00)	1(2.22)	2(4.44)
对照组	3(6.67)	2(4.44)	5(11.11)	6(13.33)
χ^2值			6.936	5.712
P值			<0.05	<0.05

PCI: 经皮冠状动脉介入治疗.

表 2　2组心血管不良事件发生率比较 [n = 45, n(%)]

分组	心肌梗死	靶血管重建	其他	发生率
观察组	1(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.22)
对照组	1(2.22)	1(2.22)	0(0.00)	2(4.44)
χ^2值				0.491
P值				>0.05

表 3　2组术前、术后PGE_2、血小板聚集率水平 (mean ± SD)

分组		PGE_2	血小板聚集率
观察组	治疗前	96.9 ± 21.4	55.8 ± 13.6
	治疗后	77.1 ± 11.2	37.9 ± 5.3
对照组	治疗前	95.6 ± 20.7	56.4 ± 14.1
	治疗后	87.5 ± 15.3	36.8 ± 5.4

PGE_2: 前列腺素2.

唑(湖北华世通潜龙药业有限公司, 国药准字H20084570).

1.2 方法 对照组术后采用氯吡格雷、阿司匹林抗血小板治疗方法: 患者手术前完善相关检查, 术前均应用阿司匹林300 mg/d及氯吡格雷75 mg/d, 持续 4 d以上或300 mg负荷的强化抗血小板治疗), 患者手术后口服75 mg/d氯吡格雷, 连续服用12 mo, 服用100 mg/d阿司匹林, 终身服用[6,7]. 观察组在对照组基础上联合质子泵抑制剂兰索拉唑治疗方法: 患者行PCI之前口服30 mg兰索拉唑手术后口服15 mg/d兰索拉唑, 连续服用12 mo(1个疗程)[8,9].

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对PCI患者术后消化道出血的预防具有指导作用, 且临床中应用质子泵抑制剂能取得理想的预防效果, 临床应用前景也比较广泛.

1.3 观察指标 (1)消化道出血及消化道不适. 观察2组PCI术后消化道出血及消化道不适发生率情况, 采用自拟问卷调查表进行统计、调查[10]; (2)心血管不良事件发生率. 观察2组心血管不良事件发生率, 包括: 心肌梗死、靶血管重建及其他; (3)前列腺素2(prostaglandin E_2, PGE_2)、血小板聚集率. 观察2组术前、术后PGE_2、血小板聚集率水平.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组PCI术后消化道出血及消化道不适发生率情况 观察组PCI术后消化道出血率为2.22%, 消化道不适率为4.44%, 低于对照组的11.11%和13.33%(P<0.05, 表1).

2.2 2组心血管不良事件发生率比较 观察组与对照组的心血管事件发生率比较(2.22% *vs* 4.44%), 差异无统计学意义(P>0.05, 表2).

2.3 2组术前、术后PGE_2、血小板聚集率水平 2组术前PGE_2、血小板聚集率水平比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后PGE_2、血小板聚集率水平低于对照组(P<0.05, 表3).

3 讨论

PCI术是冠心病患者中最为常用的手术治疗方法, 该方法能有效地改善患者症状, 提高临床治疗效果[11]. 但是, 患者术后均需要给予阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗, 药物能减少心源性猝死风险, 降低患者再次发生心梗率. 但是, 单一的采用阿司匹林联合氯吡格雷治疗药物安全性较差, 不良反应发生率较高, 难以

达到预期的治疗效果[12].

近年来, 质子泵抑制剂在PCI术患者术后消化道出血预防中得到应用, 且效果理想[13]. 本研究中, 观察组PCI术后消化道出血率为2.22%, 消化道不适率为4.44%, 低于对照组的11.11%和13.33%(P<0.05). 兰索拉唑属于临床上常见的质子泵抑制剂, 患者用药后药物能有效的抑制胃酸分泌, 从而能提高胃内PH值, 能有效的降低胃蛋白酶活性, 从而能有效的降低和预防消化道出血发生率[14]. 同时, 兰索拉唑的运用能激活机体内的凝血系统, 可以促进血小板在出血部位的聚集, 加速止血速度, 从而能减少出血量, 可以有效地降低心血管事件发生率, 提高患者手术效果, 促进患者早期恢复[15]. 本研究中, 2组心血管事件发生率比较差异无统计学意义(P>0.05).

总之, PCI术患者术后在常规治疗基础上联合质子泵抑制剂兰索拉唑治疗效果理想, 能降低消化道出血发生率, 值得推广应用.

4 参考文献

1 李元学. 质子泵抑制剂治疗上消化道出血的临床效果分析. 中国当代医药 2014; 21: 79-80, 83
2 张丽新, 樊蓉, 任天舒. 泮托拉唑钠与雷贝拉唑钠预防经皮冠状动脉介入术后消化道出血的疗效和安全性比较. 药物不良反应杂志 2015; 17: 11-14
3 王娟. 质子泵抑制剂应用于PCI术后抗血小板治疗致上消化道出血的临床价值. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 2074-2076
4 付翠平. 质子泵抑制剂对经皮冠状动脉介入治疗术后双联抗血小板治疗致消化道出血的影响分析. 心血管病防治知识 2014; 13: 65-66
5 葛海生. 质子泵抑制剂对经皮冠状动脉介入术后双联抗血小板治疗所致上消化道出血的影响. 实用临床医药杂志 2013; 17: 145-146
6 胡小武, 惠杰, 刘丹, 杨向军, 蒋文平. 质子泵抑制剂对急诊PCI术后预防消化道出血的临床观察. 浙江临床医学 2013; 15: 1802-1804
7 O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: e362-e425 [PMID: 23247304 DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742c84]
8 齐乐, 陈洪. 不同质子泵抑制剂与抗血小板药物联用时心血管安全性Meta分析. 东南大学学报(医学版) 2013; 32: 308-316
9 陈国钦, 区彩文, 宋明才, 张稳柱, 李健豪, 黄惠敏, 梁伟杰, 张在勇. 老年冠心病患者介入术后联用氯吡格雷及质子泵抑制剂的安全性和有效性研究. 中国医学前沿杂志(电子版) 2013; 5: 77-80
10 王艳, 孔令武, 司瑞, 魏丽萍, 石小朋, 李春红, 张广平, 白怀生, 郭文怡. 急性冠状动脉综合征冠状动脉支架术后氯吡格雷联用胃黏膜保护剂的临床观察. 中国心血管杂志 2013; 18: 245-248
11 胡小武, 惠杰, 刘丹, 杨向军, 蒋文平. 质子泵抑制剂对急诊PCI术后预防消化道出血的临床观察. 浙江临床医学 2013; 15: 1802-1804
12 Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 787-796 [PMID: 20653354 DOI: 10.1592/phco.30.8.787]
13 邱洪, 陈珏, 杨跃进, 胡小莹, 宋雷, 谭晓燕, 张峻, 吴元高, 润霖. 经皮冠状动脉介入治疗后消化道出血的治疗经验. 中国循环杂志 2013; 28: 250-253
14 Ducrocq G, Schulte PJ, Becker RC, Cannon CP, Harrington RA, Held C, Himmelmann A, Lassila R, Storey RF, Sorbets E, Wallentin L, Steg PG. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and long-term mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial. *EuroIntervention* 2015; 11: 737-745 [PMID: 25254357 DOI: 10.4244/EIJY14M09_11]
15 Levine GN, Jeong YH, Goto S, Anderson JL, Huo Y, Mega JL, Taubert K, Smith SC. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 597-606 [PMID: 25154978 DOI: 10.1038/nrcardio.2014.104]

名词解释

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)手术: 也被称为心脏支架手术, 是通过穿刺血管, 使导管在血管中前行, 到达冠状动脉开口处, 用特殊的传送系统将支架输送到需要安放的部位, 然后放置、撤出导管结束手术. 该手术具有疗程短、创伤小、疗效显著等优点.

同行评价

本研究内容可靠, 临床应用价值比较高.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 1016-1020

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.1016

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

中风患者并发应激性溃疡的联合治疗探索

姚弘毅, 柳湘洁, 程 凯, 刘 平, 许俊萍, 江冬莲

姚弘毅, 柳湘洁, 程凯, 许俊萍, 江冬莲, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院康复医学科 湖北省武汉市 430077

刘平, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院骨科 湖北省武汉市 430077

姚弘毅, 主治医师, 主要从事脑卒中和骨科疾病康复方面的研究.

作者贡献分布: 本文由姚弘毅写作完成; 实验设计由柳湘洁完成; 病例收集由程凯与许俊萍完成; 数据分析由刘平完成; 江冬莲负责论文审阅.

通讯作者: 江冬莲, 主治医师, 430077, 湖北省武汉市武昌区沿湖大道39号, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院康复医学科. 2983467837@qq.com

收稿日期: 2017-02-09
修回日期: 2017-03-02
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

背景资料
应激性溃疡是脑卒中患者常见的并发症之一, 随着医学模式的不断进步, 人们对脑卒中治疗过程中并发症的控制提出了更高的要求, 因此如何有效的预防脑卒中并发应激性溃疡, 改善患者预后成为临床学者研究的重点.

同行评议者
李勇, 教授, 河北医科大学第四医院普外科, 河北省肿瘤研究所; 刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外六科; 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心; 钟英强, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

Early enteral nutrition combined with omeprazole for prevention of stress ulcer in patients with cerebral apoplexy

Hong-Yi Yao, Xiang-Jie Liu, Kai Cheng, Ping Liu, Jun-Ping Xu, Dong-Lian Jiang

Hong-Yi Yao, Xiang-Jie Liu, Kai Cheng, Jun-Ping Xu, Dong-Lian Jiang, Department of Rehabilitation Medicine, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Ping Liu, Department of Orthopedics, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Correspondence to: Dong-Lian Jiang, Attending Physician, Department of Rehabilitation Medicine, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 39 Yanhu Avenue, Wuchang District, Wuhan 430077, Hubei Province, China. 2983467837@qq.com

Received: 2017-02-09
Revised: 2017-03-02
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To evaluate the preventive effect of early enteral nutrition combined with omeprazole on stress ulcer in patients with cerebral apoplexy.

METHODS

Fifty-two patients with cerebral apoplexy treated at our hospital from June 2013 to June 2016 were selected and randomly divided into a treatment group and a control group. The control group was given early enteral nutrition alone, and the treatment group was given early enteral nutrition combined with omeprazole. Gastric pH at 1 wk after treatment, length of hospital stay, bleeding time, stress ulcer incidence, mortality, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

Compared with the control group, mean nocturnal gastric pH and 24-h mean gastric pH were significantly increased and the incidence rates of nocturnal gastric pH < 4.0 and pH < 4.0 significantly decreased ($P < 0.05$); the length of hospital stay was significantly shorter; bleeding was significantly postponed; the incidence rates of stress ulcer and mortality were significantly decreased ($P < 0.05$); and the percentages of patients with fecal occult blood

and gastric occult blood were significantly decreased ($P < 0.05$) in the observation group. There was no significant difference in the incidence of insomnia, headache, or abnormal liver function between the two groups ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in SAS score between the two groups ($P > 0.05$); however, after treatment, SAS score was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Early enteral nutrition combined with omeprazole can effectively reduce the incidence of stress ulcer in patients with cerebral apoplexy.

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

Key Words: Early enteral nutrition; Omeprazole; Cerebral apoplexy; Stress ulcer

Yao HY, Liu XJ, Cheng K, Liu P, Xu JP, Jiang DL. Early enteral nutrition combined with omeprazole for prevention of stress ulcer in patients with cerebral apoplexy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 1016-1020 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1016.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1016

摘要

目的

探讨早期肠道营养联合奥美拉唑预防中风(脑卒中)患者并发应激性溃疡的效果.

方法

选取2013-06/2016-06华中科技大学附属梨园医院康复医学科收治的脑卒中患者52例为研究对象, 随机分为治疗组与对照组, 对照组患者单纯给予早期肠道营养预防, 治疗组给予早期肠道营养联合奥美拉唑预防治疗, 对比两组患者治疗1 wk后胃内pH值、住院时间、出血发生时间, 并观察两组患者应激性溃疡发生率、死亡率, 同时观察两组患者不良反应发生情况.

结果

与对照组对比, 观察组患者夜间平均胃内pH、24 h平均胃内pH均明显升高, 且夜间pH<4.0及pH<4.0的发生率明显减少(P<0.05); 与对照组对比, 观察组患者的住院时间明显缩短, 出血发生时间明显推后, 应激性溃疡发生率及死亡率明显降低(P<0.05); 与对照组对比, 观察组患者的大便潜血率及胃液潜血率均明显降低(P<0.05); 观察组与对照组患者失眠、肝功能异常、头痛的发生率对比无明显差异(P>0.05); 治疗前, 观察组与对照组患者的SAS评分无明显差异(P>0.05), 治疗后, 观察组患者的SAS评分明显低于对照组(P<0.05).

结论

在早期肠道营养的基础上联用奥美拉唑可有效降低脑卒中患者并发应激性溃疡的发生率, 效果显著, 值得临床推广.

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

关键词: 早期肠道营养; 奥美拉唑; 脑卒中; 应激性溃疡

核心提要: 本文通过对脑卒中患者给予早期肠内营养支持治疗的基础上, 同时联用奥美拉唑进行全身支持治疗, 改善胃黏膜血液循环, 进而达到预防脑卒中患者并发应激性溃疡的效果.

姚弘毅, 柳湘洁, 程凯, 刘平, 许俊萍, 江冬莲. 中风患者并发应激性溃疡的联合治疗探索. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 1016-1020 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1016.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1016

0 引言

应激性溃疡主要是指机体在遭受重病、各类创伤及其他应激的情况下, 引发胃十二指肠黏膜的溃疡、糜烂、渗血等病变, 最后致使消化道穿孔、出血, 并使患者的病情加重脑卒中患者因其中枢神经系统受到损伤, 而发生一系列的应激反应, 应激性溃疡为脑卒中患者常见的并发症之一, 对患者的预后造成了严重的影响, 导致死亡率增加, 因此在治疗脑卒中的同时, 积极预防应激性溃疡是改善脑卒中患者预后的关键[1,2]. 目前临床上对于预防脑卒中后应激性溃疡出血的常规方法为早期肠内营养, 其具有操作简便、并发症少等优点, 可有效保护胃肠的屏障功能, 但其治疗疗效有限, 仍有部分患者时长出现应激性溃疡伴出血[3]. 因此如何在早期肠道营养的基础上提高预防效果成为临床关注的问题. 本次研究旨在对早期肠道营养联合奥美拉唑预防

研发前沿

早期肠内营养联合奥美拉唑在预防脑卒中并发应激性溃疡中具有较好的效果, 具有较高的临床应用价值, 对于不同程度脑卒中患者预防应激性溃疡的效果还需要进一步深入研究.

相关报道

近年来, 国内大量文献报道脑卒中患者并发应激性溃疡与胃蛋白酶与胃酸的分泌增加有关.

创新盘点
本研究不仅分析了联合治疗对脑卒中患者并发应激性溃疡的预防效果, 同时对胃内pH值、患者的预后、治疗前后焦虑情绪等进行了综合分析.

表 1 观察组与对照组患者治疗1 wk后胃内pH值对比 (n = 26)

分组	夜间平均胃内pH	24h平均胃内pH	夜间pH<4.0(%)	pH<4.0(%)
观察组	6.83 ± 0.51	6.93 ± 0.42	1.21 ± 0.72	2.11 ± 0.53
对照组	6.01 ± 0.62	6.01 ± 0.52	2.01 ± 0.52	3.11 ± 1.42
t值	4.892	6.313	7.915	3.936
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

脑卒中患者并发应激性溃疡的效果进行分析.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-06/2016-06华中科技大学附属梨园医院收治的脑卒中患者52例为研究对象. 纳入标准: 所有入选患者均符合脑卒中诊断标准[4]; 所有患者住院时间大于1 wk; 均自愿参与本次研究, 签署知情同意书. 排除标准: 排除不符合纳入标准的患者; 排除伴有其他胃肠道疾病的患者; 排除伴有凝血功能障碍的患者. 52例患者随机分为观察组与对照组, 各26例. 观察组患者男18例, 女8例, 年龄56-78岁, 平均年龄64.6岁±5.6岁, 脑出血7例, 脑梗死16例, 其他3例; 对照组患者男16例, 女10例, 年龄57-78岁, 平均年龄65.2岁±5.9岁, 脑出血9例, 脑梗死15例, 其他2例. 两组患者的一般资料对比无显著差异(P>0.05). 本次研究经华中科技大学同济医学院附属梨园医院伦理委员会批准通过. 本研究所用肠内营养液瑞素由德国Fresenius Kabi Deutschland GmbH生产, 批准文号: 国药准字J20140075; 奥美拉唑由浙江亚太药物股份有限公司生产, 批准文号: 国药准字H20040722.

1.2 方法

1.2.1 分组与治疗: 52例患者随机分为观察组与对照组, 对照组患者按神经内科的常规治疗, 包括血压控制、氧自由基清除, 保持患者住院环境的安静, 消除患者紧张的情绪, 对凝血或出血因素进行积极处理, 同时给予早期肠内营养支持: 肠内营养液经鼻胃管给予, 营养液的温度控制在36-39 ℃, 在鼻饲营养液后应用温水进行冲管, 以确保鼻胃管的通畅性. 观察组患者在对照组的基础上联用奥美拉唑: 40 mg+100 mL 0.9%氯化钠注射液, 静脉滴注的方式给药, 2次/d. 两组患者的均连续治疗14 d. 在治疗1 wk后应用胃内检测仪(CTD-SYNECTICS)对患者24 h的胃酸强度进行监测.

1.2.2 观察指标: 对比两组患者在治疗1 wk后胃酸强度, 其中包括夜间平均胃内pH值、24 h平均胃内pH值、夜间pH<4.0及pH<4.0的发生率, 并记录两组患者住院时间、出血发生时间, 并观察两组患者应激性溃疡发生率、死亡率、大便潜血率、胃液潜血率对, 同时观察两组患者失眠、肝功能异常、头痛不良反应发生情况, 并应用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)对患者治疗前后焦虑情绪进行评估.

1.2.3 应激性溃疡诊断标准: 观察患者的粪便颜色与性状、呕吐物, 并进行潜血试验, 潜血试验结果显示阳性则为应激性溃疡[5].

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行数据处理, 以mean±SD的形式表示计量资料, 经t检验分析, 以率的形式表示计数资料, 经χ^2检验分析, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 观察组与对照组患者治疗1 wk后胃内pH值对比 与对照组对比, 观察组患者夜间平均胃内pH、24 h平均胃内pH均明显升高, 且夜间pH<4.0及pH<4.0的发生率明显减少, 经比较, 观察组与对照组患者失眠(0.00 *vs* 3.84)、肝功能异常(3.84 *vs* 0.00)、头痛的发生率(7.69 *vs* 3.84), 差异无统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 观察组与对照组患者住院时间、出血发生时间、应激性溃疡率及死亡率对比 与对照组对比, 观察组患者的住院时间明显缩短, 出血发生时间明显推后, 应激性溃疡发生率及死亡率明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 观察组与对照组患者大便潜血率、胃液潜血率对比 与对照组对比, 观察组患者的大便潜血率明显降低(11.54% *vs* 30.77%), 胃液潜血率也明显降低(15.38% *vs* 38.46%), 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.4 安全性分析 经比较, 观察组与对照组患者

应用要点
早期合理的肠内营养支持联合奥美拉唑对脑卒中患者, 不管是增强患者的机体免疫力、纠正代谢紊乱, 减轻经济负担, 预防消化道并发症, 改善预后, 都是具有显著效果的.

表 2　观察组与对照组患者住院时间、出血发生时间、应激性溃疡率及死亡率对比 [n = 26, n(%)]

分组	住院时间(d)	出血发生时间(d)	应激性溃疡发生率	死亡率
观察组	17.26 ± 4.3	6.26 ± 2.59	3(11.54)	1(3.85)
对照组	24.31 ± 5.34	3.11 ± 1.23	7(26.92)	3(11,54)
t/χ^2值	5.712	7.533	10.276	11.679
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3　观察组与对照组患者大便潜血率、胃液潜血率对比 [n = 26, n(%)]

分组	大便潜血率	胃液潜血率
观察组	3(11.54)	4(15.38)
对照组	8(30.77)	10(38.46)
χ^2值	4.87	5.49
P值	<0.05	<0.05

表 4　观察组与对照组患者不良反应发生率对比 [n = 26, n(%)]

分组	失眠	肝功能异常	头痛
观察组	0(0.00)	1(3.84)	2(7.69)
对照组	1(3.84)	0(0.00)	1(3.84)
χ^2值	0.912	1.331	0.869
P值	>0.05	>0.05	>0.05

表 5　观察组与对照组患者SAS评分对比 [n = 26)

分组	治疗前	治疗后
观察组	45.50 ± 4.10	31.11 ± 5.20
对照组	45.97 ± 5.20	40.31 ± 8.90
t值	0.459	5.839
P值	>0.05	<0.05

失眠(0.00% *vs* 3.84%)、肝功能异常(3.84% *vs* 0.00%)、头痛的发生率(7.69% *vs* 3.84%), 差异无统计学意义(P>0.05, 表4).

2.5 观察组与对照组患者治疗前后焦虑情绪评分对比 治疗前, 观察组与对照组患者的SAS评分无明显差异(P>0.05), 治疗后, 观察组患者的SAS评分明显低于对照组(P<0.05, 表5), 表明观察组患者在治疗后焦虑情绪得到明显缓解.

3 讨论

应激性溃疡是由多种致病因素引发的特殊性消化道溃疡. 脑卒中患者并发应激性溃疡是致使患者上消化道出血的最主要的原因. 脑卒中患者由于神经中枢系统受到损伤而引发一系列的应激反应, 而过度的交感神经刺激, 促使促肾上腺素释放, 进而肾上腺皮质激素的水平升高, 胃蛋白酶及胃酸的分泌增加[6]. 此外, 脑卒中患者由于颅内压过高而使血液中的胰多肽的水平升高, 胃酸的分泌上升, 也可致使应激性溃疡. 有研究[7,8]报道, 由于脑卒中患者下丘脑受到损伤性的刺激, 而是交感神经血管的收缩纤维出现麻痹, 导致血流瘀滞及血流缓慢, 致使消化道的黏膜糜烂, 而发生应激性溃疡. 脑卒中患者并发应激性溃疡给患者的生命带来了严重的威胁, 随着医学治疗技术的不断进步, 临床学者对于预防脑卒中并发症进行了深入的研究, 认为采取合理有效的治疗措施, 降低脑卒中患者应激性溃疡发生率及病死率是综合治疗脑卒中患者的关键.

较多研究[9-11]指出, 对脑卒中患者进行早期肠内营养支持, 有助于预防胃黏膜损伤的形成. 此外适量的胃内容物可使胃肠蠕动增强, 进而使胃黏膜得到了保护, 并能促进胃黏膜的修复, 也可以使胃黏膜的防御作用得到增加. 同时肠内营养液液也可以中和胃酸, 使胃内的pH值升高, 减少对胃黏膜的损伤. 奥美拉唑是一种质子泵抑制剂, 可以通过抑制胃壁细胞上的K^+、H^+ATP酶而发挥抑制胃酸形成的作用[12-14]. 奥美拉唑与K^+、H^+ATP酶结合可致使其抗胃酸分泌的作用维持24 h以上, 适用于胃溃疡、十二指肠溃疡、复合性胃溃疡、急性胃黏膜病变等急性上消化道出血的治疗[15,16]. 在本次研究中应用早期肠道营养联合奥美拉唑预防脑卒中患者并发应激性溃疡, 结果显示, 与对照组对比, 观察组患者夜间平均胃内pH、24 h平均胃内pH均明显升高, 且夜间pH<4.0及pH<4.0的发生率明显减少, 说明脑卒中患者在进行早期肠道营养支持的同时给予奥美拉唑, 可共同维护患者胃内pH值的正常, 防止胃黏膜损伤. 在两组患者应激性溃疡发生率及病死

名词解释

应激性溃疡: 主要是指机体在遭受重病、各类创伤及其他应激的情况下, 引发胃十二指肠黏膜的溃疡、糜烂、渗血等病变, 最后致使消化道穿孔、出血, 并使患者的病情加重脑卒中患者因其中枢神经系统受到损伤, 而发生一系列的应激反应.

同行评价
本文设计合理, 结果可靠, 值得鼓励, 可进一步深入研究.

率的分析中显示, 观察组患者的应激性溃疡发生率、死亡率、大便潜血率、胃液潜血率均低于对照组, 且住院时间短于对照组, 出血发生时间较对照组明显推后, 说明在早期肠内营养支持的同时联用奥美拉唑可有效降低脑卒中患者应激性溃疡的发生率及死亡率, 并有效缩短患者住院时间, 减轻患者经济压力. 在两组患者安全性分析中显示, 两组患者头痛、失眠、肝功能异常的发生率无明显差异, 说明奥美拉唑不会增加不良反应的发生率, 具有较高的安全性. 同时观察组患者在治疗后SAS评分明显低于对照组, 说明观察组患者的焦虑情绪得到较好的缓解.

总之, 在早期肠道营养的基础上联用奥美拉唑可有效降低脑卒中患者并发应激性溃疡的发生率, 效果显著, 值得临床推广.

4 参考文献

1 陈洁芳, 何旭东, 张力三, 胡兴越. 肠内序贯营养支持在重症卒中患者中的应用研究. 浙江大学学报医学版 2013; 42: 671-675
2 中华医学会神经病学分会脑血管病组"卒中一级预防指南"撰写组. 中国卒中一级预防指南2010年. 中华神经科杂志 2011; 44: 282-288
3 马良. 早期肠内营养与肠外营养在防治昏迷患者应激性溃疡出血和感染的疗效对比. 实用医学杂志 2013; 29: 2713-2715
4 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 脑血管疾病分类. 中华神经科杂志 1996; 29: 376
5 潘田宗, 曹世植. 现代肠胃病学. 北京: 科学出版社, 1994: 951-955
6 黄恩伟. 早期肠道营养联合奥美拉唑预防重型颅脑损伤并发应激性溃疡出血的效果. 河北医药 2012; 34: 1038-1039
7 甘伟. 脑卒中患者早期胃肠内营养预防应激性溃疡的观察与护理. 河北医药 2010; 32: 2621
8 史雁. 早期胃肠道营养联合雷尼替丁预防重症脑卒中并发应激性溃疡出血的观察. 实用临床医学 2012; 13: 13-14
9 Sadr-Azodi O, Sundquist J, Ji J, Lundell L, Sundquist K. Risk of acute myocardial infarction and stroke after discharge from in-hospital care due to complicated and uncomplicated peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 461-466 [PMID: 21499109 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328346a559]
10 付刚. 泮托拉唑联合早期胃肠营养对脑出血并发应激性消化道溃疡出血的预防应用. 山西医药杂志 2014; 43: 1714-1715
11 余少雄, 苗雨露, 尹勇, 刘泽, 柳茂成, 黄国钦. 奥美拉唑镁肠溶片和注射用奥美拉唑钠在急性颅脑损伤并发应激性溃疡出血患者中的疗效分析. 中国医学创新 2016; 13: 40-43
12 桑宏超, 刘彦娥. 探究早期肠内营养联合药膳预防脑卒中患者合并应激性溃疡出血的临床疗效观察及安全性评价. 成都中医药大学学报 2016; 39: 61-64
13 薛慎伍, 王辉. 老年性脑卒中吞咽障碍患者营养支持研究进展. 中国老年学杂志 2015; 35: 90-91
14 摆斌, 黄鹿. 质子泵抑制剂联合早期肠内营养防治脑卒中应激性溃疡临床研究. 中国实用神经疾病杂志 2015; 18: 14-16
15 余少雄, 苗雨露, 尹勇, 刘泽, 柳茂成, 黄国钦. 奥美拉唑镁肠溶片和注射用奥美拉唑钠在急性颅脑损伤并发应激性溃疡出血患者中的疗效分析. 中国医学创新 2016; 13: 40-43
16 赵展, 李卜武, 叶欢乐, 翟华伟. 奥美拉唑联合谷氨酰胺预防应激性溃疡效果观察. 中国药师 2015; 18: 1750-1752

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 1021-1025

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.1021 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

超高龄胃癌的临床病理特征与生存状况研究

周晶晶, 蔡菊芳

周晶晶, 蔡菊芳, 浙江省台州医院病理科 浙江省临海市 317000

周晶晶, 病理技师, 主要从事胃癌的临床病理方面的研究.

作者贡献分布: 周晶晶负责材料的组织、统计及书写; 蔡菊芳负责资料的收集与文章的校对工作.

通讯作者: 周晶晶, 病理技师, 317000, 浙江省临海市西门街150号, 浙江省台州医院病理科. zhoujingjinglc@163.com
电话: 0576-85120120

收稿日期: 2017-02-09
修回日期: 2017-02-27
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-18

Clinicopathological characteristics and survival of very elderly patients with gastric cancer

Jing-Jing Zhou, Ju-Fang Cai

Jing-Jing Zhou, Ju-Fang Cai, Department of Pathology, Zhejiang Taizhou Hospital, Linhai 317000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jingjing Zhou, Pathological Technician, Department of Pathology, Zhejiang Taizhou Hospital, 150 Ximen Street, Linhai 317000, Zhejiang Province, China. zhoujingjinglc@163.com

Received: 2017-02-09
Revised: 2017-02-27
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To investigate the clinicopathological features and survival of very elderly patients with gastric cancer (GC), and to identify the factors influencing the survival of these patients.

METHODS

Four hundred and twenty-six GC patients treated at our hospital from February 2010 to May 2011 were divided into either a very-elderly age group (n = 82) or a non-very-elderly age group (n = 344) based on the age. Clinicopathological data and 1-, 3-, and 5-year survival were compared between the two groups. Clinical data for very elderly GC patients were analyzed with the multivariate COX proportional hazards model to identify the risk factors for the survival of these patients.

RESULTS

Age, hypertension, anemia, tumor diameter > 5 cm, well-differentiated tumor and transfusion ratio were significantly higher in the very-elderly age group than in the non-very-elderly age group (P < 0.05). The survival rates at 1, 3 and 5 years were 62.20%, 42.68% and 25.61%, respectively, for the very-elderly age group, and 75.00%, 54.94% and 36.34%, respectively, for the non-very-elderly age group. TNM stage III-IV, poor differentiation and transfusion were identified to be independent risk factors for the survival of very elderly GC patients (P < 0.05).

CONCLUSION

Very elderly patients with GC tend to have high blood pressure, anemia, large tumor diameter and high transfusion ratio; however, poorly differentiated tumors are rare and the survival status is generally poor in these patients, perhaps mainly due to gender,

背景资料
近年来, 我国超高龄胃癌(gastric cancer, GC)患者人数越来越多, GC患者的临床病理特征已较为明确, 但超高龄患者的病理特征是否有别于普通GC患者尚不十分明确.

同行评议者
蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心; 牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科

研发前沿
目前, 国内外有关超高龄GC患者的治疗存在较大争议, 有学者认为超高龄并不影响手术治疗效果, 但亦有学者认为, 超高龄在很大程度上增加了手术难度和手术风险, 部分患者可能因不耐受手术死亡, 手术完成后部分超高龄患者可能因为各重要器官组织功能减退无法取得良好的临床获益. 因此, 明确超高龄GC患者的临床病理特征及其与生存状况的关系成了疾病治疗的重中之重.

hypertension, tumor diameter and TNM stage.

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

Key Words: Very elderly; Gastric cancer; Pathological characteristics; Survival status

Zhou JJ, Cai JF. Clinicopathological characteristics and survival of very elderly patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 1021-1025 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1021.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1021

摘要

目的

探讨超高龄胃癌(gastric cancer, GC)患者的临床病理特征与生存状况, 明确影响患者生存状况的相关因素.

方法

2010-02/2011-05浙江省台州医院收治的GC患者426例, 依据年龄分为超高龄组和非超高龄组, 比较两组患者的临床病理资料和1年、3年、5年生存率, 并对超高龄GC患者的临床资料进行多因素COX比例风险模型分析.

结果

超高龄组患者的年龄、合并高血压、贫血、肿瘤直径>5 cm、高分化肿瘤、输血比例明显高于非超高龄组, 差异具有统计学意义(P<0.05). 超高龄组82例, 1年、3年、5年生存率分别为62.20%、42.68%、25.61%; 非超高龄组344例, 1年、3年、5年生存率分别为75.00%、54.94%、36.34%. 男性、高血压、肿瘤直径>5 cm、TNM分期Ⅲ-Ⅳ期、低分化、输血是影响超高龄GC患者生存状况的独立危险因素(P<0.05).

结论

超高龄GC患者合并高血压、贫血、肿瘤直径及输血比例较大, 但低分化肿瘤较少, 生存状况普遍不佳, 主要受性别、高血压、肿瘤直径、TNM分期等因素的影响.

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

关键词: 超高龄; 胃癌; 病理特征; 生存状况

核心提要: 超高龄胃癌患者合并高血压、贫血、肿瘤直径及输血比例较大, 但低分化肿瘤较少, 生存状况普遍不佳, 主要受性别、高血压、肿瘤直径、TNM分期等因素的影响.

周晶晶, 蔡菊芳. 超高龄胃癌的临床病理特征与生存状况研究. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 1021-1025 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1021.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1021

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种常见的恶性肿瘤, 可通过直接浸润、血行转移腹膜转移、淋巴转移等途径扩散[1,2]. 近年来, 我国超高龄GC患者人数越来越多, 占总体的10%以上. 目前, 国内外有关超高龄GC患者的治疗存在较大争议, 有学者认为超高龄并不影响手术治疗效果, 但亦有学者认为, 超高龄在很大程度上增加了手术难度和手术风险, 部分患者可能因不耐受手术死亡, 手术完成后部分超高龄患者可能因为各重要器官组织功能减退无法取得良好的临床获益[3,4]. GC患者的临床病理特征已较为明确, 但超高龄患者的病理特征是否有别于普通GC患者尚不十分明确. 本研究对浙江省台州医院收治的超高龄GC患者的临床资料进行了全面分析, 旨在明确超高龄GC患者的临床病理特征及影响患者生存状况的相关因素, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-02/2011-05浙江省台州医院收治的GC患者426例, 依据年龄分为2组. 超高龄GC患者82例, 年龄82-91岁, 平均年龄为85.2岁±4.1岁; 非超高龄GC患者344例, 年龄35-78岁, 平均年龄为57.2岁±10.2岁.

纳入标准: (1)符合GC诊断标准, 并经术后病理证实; (2)所有患者均签署知情同意书; (3)经浙江省台州医院伦理委员会批准同意.

排除标准: (1)心、肝、肾功能严重障碍; (2)认知障碍或意识障碍患者; (3)不愿参与研究者.

1.2 方法 收集入组患者的临床资料, 包括年龄、性别、是否合并基础疾病、肿瘤直径、肿瘤部位、TNM分期、分化程度、手术方式等. 记录两组患者的1年、3年、5年生存率.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计数结果比较采用χ^2检验, 计量结果比较用t检验, 采用Kaplan-Meier进行生存分析, 相关因素进行多因素COX比例风险模型分析,

以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的临床病理特点比较 超高龄组患者的年龄为85.24岁±4.11岁、合并高血压(48.78%)、贫血(47.56%)、肿瘤直径>5 cm(92.68%)、高分化肿瘤(23.17%)、输血比例(19.51%)明显高于非超高龄组年龄为57.21岁±10.23岁、合并高血压(20.35%)、贫血(32.27%)、肿瘤直径>5 cm(59.88%)、高分化肿瘤(9.01%)、输血比例(5.23%), 差异具有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 两组患者的1年、3年、5年生存率比较 超高龄组82例, 1年、3年、5年生存率分别为62.20%、42.68%、25.61%; 非超高龄组344例, 1年、3年、5年生存率分别为75.00%、54.94%、36.34%(表2).

2.3 影响超高龄GC患者生存状况的多因素COX比例风险模型分析 男性、高血压、肿瘤直径>5 cm、TNM分期Ⅲ-Ⅳ期、低分化、输血是影响超高龄GC患者生存状况的独立危险因素(P<0.05, 表3).

3 讨论

GC是一种消化系统恶性肿瘤, 多见于50岁以上中老年人群, 其发生与发展主要受地域环境、生活习惯、遗传及幽门螺杆菌感染影响[5,6]. 与中青年和老年患者相比, 超高龄患者的身体素质更差, 在手术治疗方面具有一定局限性, 但此类患者的临床病理特征与生存状况是否与非超高龄患者存在差异尚无统一定论, 国内外相关研究报道也较为少见. 李建安[7]在研究中提到, 在高龄GC患者中, 男性比例更高, 且患者预后与组织分化程度密切相关, 重视超高龄GC患者的临床病理特征对延长患者生存时间具有重要意义. 宋国栋等[8]对533例GC患者的临床资料进行了回顾性分析, 结果发现80岁以上高龄患者和80岁以下普通患者的术前合并基础疾病、病理分化程度及贫血比例存在显著差异, 但二者的生存率和并发症发生率并无明显不同, 其中TNM分期是影响80岁以上高龄患者生存状况的唯一独立危险因素. 姚永庭等[9]认为, 高龄GC患者的临床病理特征与非高龄患者存在显著差异, 且高龄患者的生存状况受TNM分期、手术方式等因素影响. 上述研究报道证实高龄GC患者的病理特征确与其他患者存在一定差异, 且部分指标对患者预后产生了独立性影响. 本研究共纳入GC患者426例, 其中超高龄GC患者82例, 占总体的19.25%. 为了明确超高龄患者的临床病理特征, 我们对超高龄和非超高龄患者的临床资料进行了对比性分析, 结果如下.

本研究数据显示, 超高龄组患者的年龄、合并高血压、贫血、肿瘤直径>5 cm、高分化肿瘤、输血比例明显高于非超高龄组, 差异具有统计学意义(P<0.05). 提示超高龄GC患者合并心脑血管疾病的比例更高, 贫血风险和对输血的需求更大. 与非超高龄患者相比, 超高龄组患者的肿瘤直径更大, 但分化程度也更高. 这是因为, 随着年龄的不断增长, GC患者的器官功能会呈现出明显减退趋势, 合并心脑血管基础疾病的风险也就随之增加[10,11]. 由于GC的临床表现并不具有特异性, 超高龄患者在未患GC前即有可能出现腹痛、腹胀、消化不良等症状, 因此多数超高龄患者及其家属在GC发病早期并未及时到院就诊. 至GC晚期, 患者出现特异性GC症状时, 癌灶已经生长至一定程度, 因此癌灶直径往往较大[12,13]. 本组病例显示, 超高龄组82例, 1年、3年、5年生存率分别为62.20%、42.68%、25.61%; 非超高龄组344例, 1年、3年、5年生存率分别为75.00%、54.94%、36.34%, 两组患者的生存率存在显著差异, 考虑与老年患者易发生呼吸困难、感染等不良事件有关. 但亦有学者认为, 年龄并不直接影响患者的远期生存率. 多因素COX回归分析结果显示, 男性、高血压、肿瘤直径>5 cm、TNM分期Ⅲ-Ⅳ期、低分化、输血是影响超高龄GC患者生存状况的独立危险因素(P<0.05). 男性进入COX回归模型可能是因为男性患者中吸烟、饮酒的比例更高, 在一定程度上影响治疗效果. 合并高血压的超高龄患者的血流动力学紊乱, 能够导致胃肠道供血不足, 从而影响抗肿瘤治疗效果[14,15]. 癌灶面积越大, 越容易发生扩散和转移, 因此临床上应高度重视肿瘤直径超过5 cm的超高龄GC患者, 密切监测患者的生命体征, 并进行及时有效的干预, 避免癌灶进一步扩大. 对于TNM分期Ⅲ-Ⅳ期患者来说, 癌灶转移风险明显升高, 直接浸润和淋巴结转移的风险明显升高, 临床预后普遍不佳. 虽然超高龄患者的分化程度优于普通患

相关报道

李建安在研究中提到, 在高龄GC患者中, 男性比例更高, 且患者预后与组织分化程度密切相关, 重视超高龄GC患者的临床病理特征对延长患者生存时间具有重要意义. 宋国栋等人对533例GC患者的临床资料进行了回顾性分析, 结果发现80岁以上高龄患者和80岁以下普通患者的术前合并基础疾病、病理分化程度及贫血比例存在显著差异, 但二者的生存率和并发症发生率并无明显不同, 其中TNM分期是影响80岁以上高龄患者生存状况的唯一独立危险因素. 姚永庭等人认为, 高龄GC患者的临床病理特征与非高龄患者存在显著差异, 且高龄患者的生存状况受TNM分期、手术方式等因素影响. 上述研究报道证实高龄GC患者的病理特征确与其他患者存在一定差异, 且部分指标对患者预后产生了独立性影响.

创新盘点
超高龄组患者的年龄、合并高血压、贫血、肿瘤直径>5 cm、输血比例虽然明显高于非超高龄患者, 但肿瘤分化程度较高, 较非超高龄患者更为稳定.

表 1 两组患者的临床病理特点比较 *n*(%)

指标	超高龄组(*n* = 82)	非超高龄组(*n* = 344)	χ^2/*t*值	*P*值
年龄(岁)	85.24 ± 4.11	57.21 ± 10.23	2.415	0.016
性别			3.784	0.057
男	58(70.73)	224(65.12)		
女	24(29.27)	120(34.88)		
合并高血压			5.203	0.021
是	40(48.78)	70(20.35)		
否	42(51.22)	274(79.65)		
合并糖尿病			2.702	0.101
是	12(14.63)	41(11.92)		
否	70(85.37)	303(88.08)		
贫血			5.782	0.017
是	39(47.56)	111(32.27)		
否	43(52.44)	233(67.73)		
肿瘤直径			4.392	0.037
≤5 cm	6(7.32)	138(40.12)		
>5 cm	76(92.68)	206(59.88)		
肿瘤部位			2.035	0.156
胃底	18(21.95)	79(22.97)		
胃体	42(51.22)	178(51.74)		
幽门	22(26.83)	87(25.29)		
病灶数目			1.892	0.168
单发	78(95.12)	329(95.64)		
多发	4(4.88)	15(4.36)		
TNM分期			1.579	0.203
Ⅰ–Ⅱ	32(39.02)	154(44.77)		
Ⅲ–Ⅳ	50(60.98)	190(55.23)		
分化程度			6.604	0.011
高分化	19(23.17)	31(9.01)		
中分化	17(20.73)	72(20.93)		
低分化	46(56.10)	241(70.06)		
输血			4.458	0.034
是	16(19.51)	18(5.23)		
否	66(80.49)	326(94.77)		
手术方式			1.412	0.211
微创	23(28.05)	120(34.88)		
开腹	59(71.95)	224(65.12)		
手术程度			0.687	0.365
根治性	45(54.88)	178(51.74)		
姑息性	37(45.12)	166(48.26)		
手术切缘			1.398	0.225
阳性	2(2.44)	1(0.29)		
阴性	80(97.56)	343(99.71)		
脉管瘤栓			1.376	0.237
是	14(17.07)	51(14.83)		
否	68(82.93)	293(85.17)		

应用要点
本研究的结果为超高龄GC患者的临床干预和预后判断提供了一定的参考数据, 更具有针对性.

者, 但低分化癌仍是影响患者生存状况的独立危险因素, 对于此类患者, 临床上应考虑进行综合性治疗. 输血虽然能够改善患者的贫血症状, 但可能会对患者的免疫功能造成负面影响, 从而增加手术风险, 影响治疗效果.

总之, 超高龄GC患者合并高血压、贫

表 2　两组患者的1年、3年、5年生存率比较 *n*(%)

分组	*n*	1年生存率	3年生存率	5年生存率
超高龄组	82	51(62.20)	35(42.68)	21(25.61)
非超高龄组	344	258(75.00)	189(54.94)	125(36.34)
χ^2	–	4.793	9.367	3.915
*P*值	–	0.027	0.001	0.041

表 3　影响超高龄胃癌患者生存状况的多因素COX比例风险模型分析

因素	β	SE	Wald	*P*值	OR	95%CI
男性	0.699	0.289	5.856	0.016	2.011	1.142–3.541
高血压	0.699	0.308	5.166	0.023	2.012	1.101–3.677
肿瘤直径>5 cm	0.972	0.373	6.812	0.009	2.644	1.274–5.487
TNM分期III–IV期	0.584	0.208	7.890	0.005	1.793	1.193–2.695
低分化	0.661	0.320	4.275	0.039	1.937	1.035–3.625
输血	1.079	0.545	3.921	0.048	2.942	1.011–8.561

同行评价

本文探讨超高龄GC患者的临床病理特征与生存状况, 明确影响患者生存状况的相关因素, 对426例GC患者进行分析. 该课题立意清晰, 实验设计合理, 数据分析准确可靠, 讨论层次清晰, 论文的书写严谨流畅, 参考文献合理新颖.

血、肿瘤直径及输血比例较大, 但低分化肿瘤较少, 生存状况普遍不佳, 主要受性别、高血压、肿瘤直径、TNM分期等因素的影响.

4　参考文献

1 王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后. 世界华人消化杂志 2016; 24: 759-764

2 Hu WQ, Fang M, Zhao HL, Yan SG, Yuan JP, Peng CW, Yang GF, Li Y, Li JD. Tumor invasion unit in gastric cancer revealed by QDs-based in situ molecular imaging and multispectral analysis. *Biomaterials* 2014; 35: 4125-4132 [PMID: 24529897 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.059]

3 陆晟, 燕敏, 李琛, 严超, 姚学新, 陈敏明, 冯润华, 毕任达, 刘文韬, 朱正伦, 朱正纲. 老年胃癌患者临床病理特征与术后并发症危险因素的分析. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 514-521

4 丁友宏, 胡鹏涛, 严士光, 李向阳. 超高龄胃癌患者的外科诊治体会. 现代仪器与医疗 2016; 22: 44-46

5 蔡嵘, 任刚. 胃癌影像学的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1783-1790

6 Jin X, Hu X, Wang Q, Wang K, Yao Q, Tang G, Chu PK. Multifunctional cationic polymer decorated and drug intercalated layered silicate (NLS) for early gastric cancer prevention. *Biomaterials* 2014; 35: 3298-3308 [PMID: 24439413 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.040]

7 李建安. 高龄胃癌患者的临床特征及预后影响因素. 海南医学院学报, 2014; 20: 483-486

8 宋国栋, 沈洪, 王力, 李盟, 李强, 牛远杰. 80岁以上高龄胃癌患者的临床病理及预后分析. 中华普通外科杂志 2016; 31: 463-467

9 姚永庭, 王海平, 王建飞. 高龄胃癌患者的临床和病理特征及其预后的影响因素. 中华全科医学 2015; 13: 1034-1036

10 Fisher SB, Fisher KE, Squires MH, Patel SH, Kooby DA, El-Rayes BF, Cardona K, Russell MC, Staley CA, Farris AB, Maithel SK. HER2 in resected gastric cancer: Is there prognostic value? *J Surg Oncol* 2014; 109: 61-66 [PMID: 24122802 DOI: 10.1002/jso.23456]

11 Yu J, Hu J, Huang C, Ying M, Peng X, Wei H, Jiang Z, Du X, Liu Z, Liu H, Li G. The impact of age and comorbidity on postoperative complications in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic D2 gastrectomy: results from the Chinese laparoscropic gastrointestinal surgery study (CLASS) group. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1144-1149 [PMID: 23850088 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.06.021]

12 Mita K, Ito H, Hashimoto M, Murabayashi R, Asakawa H, Nabetani M, Koizumi K, Hayashi T, Fujino K. Postoperative complications and survival after gastric cancer surgery in patients older than 80 years of age. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 2067-2073 [PMID: 24091911 DOI: 10.1007/s11605-013-2364-5]

13 高洪宇, 兰秀文, 李森, 薛英威. 75岁以上老年胃癌患者的临床病理特点及预后分析. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 522-525

14 Jin ZX, Ma YY, Wang XY, Li LJ, Zheng ZQ. Treatment selection for gastric cancer with portal hypertension: clinical management. *Gastric Cancer* 2014; 17: 302-309 [PMID: 23812903 DOI: 10.1007/s10120-013-0276-4]

15 Zhang ZY, Zhou ZQ, Zhou GW. Outcomes of surgical approaches for gastric cancer with portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1348-1352 [PMID: 25244416 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000213]

编辑: 马亚娟　电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 1026-1030

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.1026

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

右美托咪啶在肝脏肿瘤射频消融手术中的临床应用

刘 力, 王瑞春, 吴超双, 王 伟

刘力, 宁海县第一医院麻醉科 浙江省宁波市 315600

王瑞春, 吴超双, 王伟, 宁波市第二医院麻醉科 浙江省宁波市 315010

刘力, 主治医师, 主要从事临床麻醉的研究.

基金项目: 宁波市第二医院华美研究基金资助项目, No. 2016HMKY28.

作者贡献分布: 此课题由王瑞春设计; 研究过程由刘力与吴超双完成; 数据分析由王伟完成; 写作由刘力与王伟共同完成.

通讯作者: 王伟, 主治医师, 315010, 浙江省宁波市西北街41号, 宁波市第二医院麻醉科. 75041051@qq.com
电话: 0574-83870928

收稿日期: 2017-02-07
修回日期: 2017-03-10
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-04-18

背景资料
射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)在操作过程中, 由于消融灶处高温也会引起患者一系列的应激反应, 常导致患者烦躁、高热、大汗、腹痛等不适, 造成了极大的痛苦和恐惧.

同行评议者
王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院; 郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科; 朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科; 朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院

Efficacy of dexmedetomidine during radiofrequency ablation of liver tumors

Li Liu, Rui-Chun Wang, Chao-Shuang Wu, Wei Wang

Li Liu, Department of Anesthesiology, First Hospital of Ninghai County, Ningbo 315600, Zhejiang Province, China

Rui-Chun Wang, Chao-Shuang Wu, Wei Wang, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Supported by: Huamei Research Fund of Ningbo Second Hospital, No. 2016HMKY28.

Correspondence to: Wei Wang, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, 41 Northwest Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 75041051@qq.com

Received: 2017-02-07
Revised: 2017-03-10
Accepted: 2017-03-20
Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy and safety of dexmedetomidine during radiofrequency ablation (RFA) of liver tumors.

METHODS

Sixty patients who would undergo RFA for liver tumors were randomly allocated to two groups to receive either dexmedetomidine (group D) or propofol (group P). Both groups received continuous infusion of remifentanil for pain control. The general clinical data of patients, intraoperative vital signs, operative time, total dose of intraoperative remifentanil, anesthesia effects, anesthesia awakening time and major adverse anesthesia events were recorded and compared between the two groups.

RESULTS

The general clinical data of patients, intraoperative vital signs, operative time, anesthesia effects and anesthesia awakening time showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). Compared with group P, the total dose of intraoperative remifentanil and the incidence of respiratory depression were significantly reduced in group D ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with propofol, dexmedetomidine provides better respiratory stability and reduces opioid consumption and the incidence

of adverse events in patients undergoing RFA for liver tumors.

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

Key Words: Radiofrequency ablation; Dexmedetomidine; Sedation

Liu L, Wang RC, Wu CS, Wang W. Efficacy of dexmedetomidine during radiofrequency ablation of liver tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 1026-1030 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1026.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1026

摘要

目的

探讨右美托咪啶在肝脏肿瘤射频消融手术(radiofrequency ablation, RFA)应用的安全性和有效性.

方法

择期行肝脏肿瘤RFA手术患者60例, 按随机数字表法分成两组, 右美托咪啶组(D组)和丙泊酚组(P组), 两组术中均靶控输注瑞芬太尼镇痛. 记录患者术前一般临床资料、术中生命体征变化、手术时间、瑞芬太尼用量、麻醉效果评估、术后唤醒时间以及麻醉相关不良事件的发生情况.

结果

两组患者一般临床资料、术中生命体征变化、手术时间、麻醉效果优良率及术后唤醒时间的比较差异无统计学意义(P>0.05); 与P组比较, D组患者术中瑞芬太尼用量明显减少, 术中呼吸抑制的发生率明显减少, 差异有统计学意(P<0.05).

结论

在肝脏肿瘤RFA中, 右美托咪啶可以提供更好的气道管理并且减少术中阿片类药物的用量及相关不良反应的发生率, 值得临床推广.

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

关键词: 射频消融; 右美托咪啶; 镇静

核心提要: 右美托咪啶与丙泊酚相比患者术中气道更稳定, 且能减少阿片类药物的使用, 术中生命体征没有明显波动; 在镇静、镇痛和患者配合手术上右美托咪啶比丙泊酚更有优势.

刘力, 王瑞春, 吴超双, 王伟. 右美托咪啶在肝脏肿瘤射频消融手术中的临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 1026-1030 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1026.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1026

0 引言

射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是一种治疗各种器官(肺脏、肾脏、肝脏等)良恶性肿瘤安全有效的方法[1-3], 尤其对于不能手术切除的肝脏肿瘤, RFA是一种替代治疗方案[4], 因其具有创伤小、疗效确切、可重复治疗及住院时间短等优点已被患者广泛接受; 但在操作过程中, 由于消融灶处高温也会引起患者一系列的应激反应, 常导致患者烦躁、高热、大汗、腹痛等不适, 造成了极大的痛苦和恐惧. 目前临床最常用的麻醉方式为穿刺部位局部麻醉联合静脉全身麻醉[5], 而右美托咪啶具有镇静和镇痛双重作用, 且无呼吸抑制, 已广泛应用于临床麻醉[6]. 因此, 本研究拟观察右美托咪啶在肝脏肿瘤RFA应用的安全性和有效性.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-09/2016-12宁波市第二医院择期行肝脏肿瘤RFA的患者60例; 美国麻醉医师协会麻醉分级Ⅰ-Ⅱ级, 年龄≤65岁; 排除标准: 窦性心动过缓或房室传导阻滞, 有阿片类药物过敏史, 严重心、肺、脑血管疾病史, 术前48 h使用镇痛、镇静药物, 精神疾病病史患者. 本研究均与患者或其家属签署知情同意书. 利用随机数字表将入选病例分为两组: 右美托咪啶组(D组)和丙泊酚(P组), 每组各30例.

1.2 方法

1.2.1 麻醉: 患者进入手术室后, 开放外周静脉, 予面罩吸氧(5 L/min); 常规监护心电图、血压(blood pressure, BP)、指脉搏血氧饱和度(oxygen saturation, SpO_2)以及脑电双频谱指数(bispectral index, BIS); D组患者静脉泵注右美托咪啶, 负荷量1 μg/kg(4 μg/mL)10 min泵完, 并按0.2-0.7 μg/(kg•h)持续泵注至术毕; P组患者静脉靶控输注丙泊酚, 维持血浆浓度0.5-1.5 μg/mL; 两组均静脉靶控输注瑞芬太尼镇痛, 维持血浆浓度1-2 ng/mL; 阶梯给药逐步上调靶浓度至患者入睡, 维持BIS值在65-80[7]. 术中如果BP异常变化(<基础值的30%或>基础值的30%)和心率(heart rate, HR)异常变化(<50次/min

研发前沿
肝脏肿瘤RFA常需要患者体位变动或配合吸摒气以更好地显露肿瘤位置, 因此需要术中患者保留自主呼吸、舒适无痛且能配合手术者指令, 故在临床中多采用非气管插管全身麻醉.

相关报道
右美托咪啶可作用于蓝斑核, 通过激动突触前膜α2受体, 活化钾离子通道、促进钾离子外流, 抑制钙离子电压门控通道, 终止疼痛信号的传导, 可减少阿片类药物的用量. 术中和术后应用右美托咪啶都能减轻手术患者的疼痛.

创新盘点

丙泊酚复合阿片类的非气管插管全身麻醉常导致患者循环、呼吸抑制, 或因患者镇静过度而无法配合手术吸摒气的要求, 给麻醉管理带来一定困难. 而右美托咪啶具有镇静和镇痛双重作用, 且无呼吸抑制.

表 1 两组患者一般资料、手术时间、术后唤醒时间及瑞芬太尼用量的比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	男/女(n)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	手术时间(min)	术后唤醒时间(min)	瑞芬太尼用量(μg)
D组	17/13	54.4 ± 8.3	22.4 ± 3.5	23.6 ± 5.7	3.5 ± 1.3	68.4 ± 15.5[a]
P组	19/11	56.1 ± 7.7	23.5 ± 3.8	21.7 ± 6.1	4.7 ± 2.1	86.7 ± 18.1

[a]P<0.05 *vs* P组. BMI: 体质量指数.

表 2 两组患者各时点MAP、HR和SpO2的比较 (n = 30, mean ± SD)

项目	分组	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
MAP(mmHg)	D组	93.5 ± 14.7	84.7 ± 11.2	83.8 ± 10.4	85.3 ± 12.7	86.4 ± 11.5
	P组	94.9 ± 15.1	87.3 ± 10.4	85.6 ± 12.8	84.9 ± 13.1	88.5 ± 10.3
HR(次/min)	D组	71.0 ± 12.8	67.3 ± 10.5	65.8 ± 11.3	68.6 ± 10.7	66.7 ± 11.4
	P组	72.9 ± 11.9	70.3 ± 12.4	68.7 ± 10.9	69.7 ± 11.6	71.5 ± 12.3
SpO_2(%)	D组	97.7 ± 1.8	99.7 ± 0.6	99.2 ± 1.1	99.3 ± 0.9	99.4 ± 0.5
	P组	98.1 ± 1.6	99.5 ± 0.7	99.3 ± 0.7	98.9 ± 1.2	99.2 ± 0.7

MAP: 平均动脉压; HR: 心率; SpO_2: 指脉搏血氧饱和度.

或>100次/min), 予心血管活性药物处理; 出现呼吸抑制(呼吸频率<8次/分)及低氧血症(SpO_2<90%)时行面罩加压辅助呼吸, 不能改善者或麻醉效果差体动干扰手术者, 改气管插管全身麻醉. 术毕待患者清醒, 呼吸循环稳定, 定向力恢复后送回病房.

1.2.2 手术: 手术者采用Olympus射频消融治疗仪CelonPower系统, 使用CelonProSurge电极针, 根据肿瘤大小决定电极针型号, 穿刺点给予局部麻醉后, 在B超引导下完成穿刺后开始消融治疗.

1.2.3 观察指标及评分标准: (1)分别记录患者入室(T_0)、手术开始时(T_1)、手术至5 min时(T_2)、手术结束时(T_3)及患者苏醒时(T_4)各时间点的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、HR、SpO_2; (2)记录患者一般临床资料、手术时间、瑞芬太尼用量、麻醉效果评估[8](优: 术中安静无肢动; 良: 术中偶有呻吟或轻微体动; 差: 术中表情痛苦, 体动明显, 影响手术), 以及术后唤醒时间(手术结束到呼唤睁眼); (3)记录术中及术后麻醉相关不良事件的发生情况, 如舌后坠、体动反应、呼吸抑制、低氧血症及恶心呕吐、嗜睡等.

统计学处理 采用SPSS20.0软件包进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 组内比较采用ANOVA方差分析, 计数资料比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般资料、手术时间、术后唤醒时间及瑞芬太尼用量的比较 两组患者性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、手术时间、术后唤醒时间的比较差异无统计学意义(P>0.05); 与P组比较, D组患者术中瑞芬太尼用量明显减少, 差异有统计学意(P<0.0, 表1).

2.2 两组患者各时间点MAP、HR和SpO_2比较 两组患者入室(T_0)、手术开始时(T_1)、手术至5 min时(T_2)、手术结束时(T_3)及苏醒时(T_4)的MAP、HR、SpO_2无明显统计学差异(P>0.05, 表2).

2.3 两组患者麻醉相关不良事件及麻醉效果的比较 与P组比较, D组术中呼吸抑制的发生率明显减少, 差异有统计学意义(P<0.05); 其余麻醉相关不良事件及麻醉效果比较差异未见统计学差异(P>0.05, 表3).

3 讨论

肝脏肿瘤RFA常需要患者体位变动或配合吸摒气以更好地显露肿瘤位置, 因此需要术中患者保留自主呼吸、舒适无痛且能配合手术者指令, 故在临床中多采用非气管插管全身麻醉[9], 但此方法常导致患者循环、呼吸抑制, 或因患者镇静过度而无法配合手术吸摒气的要求, 给

应用要点

右美托咪啶联合靶控输注瑞芬太尼应用于肝脏肿瘤RFA可以提供更好的气道管理并且减少术中阿片类药物的用量及相关不良反应的发生率, 值得临床推广.

表 3　两组患者麻醉相关不良事件及麻醉效果的比较 (n = 30)

分组	术中不良事件				术后不良事件			麻醉效果		
	舌后坠	体动反应	呼吸抑制	低氧血症	恶心	呕吐	嗜睡	优	良	差
D组	1	3	1[a]	1	1	0	6	25	5	0
P组	4	2	7	2	3	1	2	26	4	0

[a]P<0.05 *vs* P组.

名词解释

射频消融术(RFA): 是一种治疗各种器官(肺脏、肾脏、肝脏等)良恶性肿瘤安全有效的方法, 尤其对于不能手术切除的肝脏肿瘤, 是一种替代治疗方案.

麻醉管理带来一定困难.

丙泊酚起效迅速、半衰期短, 是临床常用的麻醉镇静药物, 但当复合阿片类药物时会产生明显呼吸抑制作用. 大量研究证实, 阿片类药物作用于呼吸中枢可产生剂量依赖性的呼吸抑制, 还能减少潮气量、降低呼吸频率以及抑制CO_2对呼吸中枢的兴奋作用[10,11]; 短时间内输注大量的瑞芬太尼还能引起胸壁僵硬导致呼吸停止, 虽然发生率低, 但是一旦发生需要立即气管插管抢救, 困难气道患者可能会造成严重后果[12]; 大剂量的瑞芬太尼还可能增加术后痛觉超敏的发生率[13]. 本研究中, P组患者术中瑞芬太尼用量明显高于D组, 且呼吸抑制发生率也明显高于D组, 推测患者呼吸抑制的发生可能与瑞芬太尼用量有关.

右美托咪啶是一种新型的α_2肾上腺素受体激动剂, 具有受体高度选择性, 表现在其亲和力约相当于可乐定的8倍, 可作用于蓝斑核, 通过激动突触前膜α_2受体, 活化钾离子通道、促进钾离子外流, 抑制钙离子电压门控通道, 终止疼痛信号的传导, 可减少阿片类药物的用量[14,15]. 也有研究[16]显示, 术中和术后应用右美托咪啶都能减轻手术患者的疼痛. 本研究结果显示, 右美托咪啶与丙泊酚相比术中气道更稳定, 且能减少阿片类药物的使用, 术中生命体征没有明显波动; 在镇静、镇痛和患者配合手术上右美托咪啶比丙泊酚更有优势。

总之, 右美托咪啶可以提供更好的气道管理并且减少术中阿片类药物的用量及相关不良反应的发生率, 值得临床推广.

4　参考文献

1 Pennathur A, Luketich JD, Abbas G, Chen M, Fernando HC, Gooding WE, Schuchert MJ, Gilbert S, Christie NA, Landreneau RJ. Radiofrequency ablation for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 857-864 [PMID: 17903496 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.04.060]

2 Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453-459 [PMID: 19065676 DOI: 10.1002/hep.22648]

3 Siegel C. Adrenal neoplasms: CT-guided radiofrequency ablation--preliminary results. *J Urol* 2005; 174: 867 [PMID: 16093972 DOI: 10.1097/S0022-5347(01)68431-3]

4 Karanicolas PJ, Jarnagin WR, Gonen M, Tuorto S, Allen PJ, DeMatteo RP, D'Angelica MI, Fong Y. Long-term outcomes following tumor ablation for treatment of bilateral colorectal liver metastases. *JAMA Surg* 2013; 148: 597-601 [PMID: 23699996 DOI: 10.1001/jamasurg.2013.1431]

5 刘晓艳, 王海燕, 孙莉. 雷米芬太尼复合丙泊酚在肝脏肿瘤射频消融术麻醉中的应用. 中华临床医师杂志 2012; 6: 3383-3385

6 Wu W, Chen Q, Zhang LC, Chen WH. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *J Int Med Res* 2014; 42: 516-522 [PMID: 24514431 DOI: 10.1177/0300060513515437]

7 周蓉, 万政佐, 张蔚青, 郑晋伟. 胸椎旁神经阻滞在肝脏肿瘤射频消融手术的应用. 中国现代医生 2015; 53: 95-98

8 刘英华, 范志毅, 金云玉. 地佐辛用于肝癌射频消融术的疗效及安全性. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1165-1169

9 Wang W, Feng L, Bai F, Zhang Z, Zhao Y, Ren C. The Safety and Efficacy of Dexmedetomidine vs. Sufentanil in Monitored Anesthesia Care during Burr-Hole Surgery for Chronic Subdural Hematoma: A Retrospective Clinical Trial. *Front Pharmacol* 2016; 7: 410 [PMID: 27857689 DOI: 10.3389/fphar.2016.00410]

10 Zhang Z, Zhang C, Zhuang J, Xu F. Contribution of central μ-receptors to switching pulmonary C-fibers-mediated rapid shallow breathing into an apnea by fentanyl in anesthetized rats. *Brain Res* 2012; 1469: 73-81 [PMID: 22759907 DOI: 10.1016/j.brainres.2012.06.028]

11 闫琦, 冯艺. 等效镇痛剂量瑞芬太尼、舒芬太尼和芬太尼的镇静效应和不良反应的比较. 中华麻醉学杂志 2012; 32: 853-856

12 Lynch RE, Hack RA. Methadone-induced rigid-chest syndrome after substantial overdose. *Pediatrics* 2010; 126: e232-e234 [PMID: 20587670 DOI: 10.1542/peds.2009-3243]

13 Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93:

同行评价
本文题目简明切题, 立意较新颖, 实验数据较详实, 统计学方法选用得当, 结果较可靠. 有一定的参考价值.

409-417 [PMID: 10910490]
14 Nie Y, Liu Y, Luo Q, Huang S. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil for post-caesarean section intravenous analgesia: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 197-203 [PMID: 24463478 DOI: 10.1097/EJA.0000000000000011]
15 Ren C, Chi M, Zhang Y, Zhang Z, Qi F, Liu Z. Dexmedetomidine in Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Hysterectomy: A CONSORT-Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1348 [PMID: 26266386 DOI: 10.1097/MD.0000000000001348]
16 Baba Y, Kohase H, Oono Y, Fujii-Abe K, Arendt-Nielsen L. Effects of dexmedetomidine on conditioned pain modulation in humans. *Eur J Pain* 2012; 16: 1137-1147 [PMID: 22392567 DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00129.x]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 1031-1036

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.1031 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效观察

卢 勇, 郭敏慧, 毕铁男, 张锐利

卢勇, 毕铁男, 张锐利, 浙江省台州医院胃肠外科 浙江省临海市 317000

郭敏慧, 浙江省台州医院妇产科 浙江省临海市 317000

卢勇, 主治医师, 主要从事功能性胃肠疾病的诊断与治疗的研究.

作者贡献分布: 此课题由卢勇、郭敏慧、毕铁男及张锐利设计; 临床资料由卢勇收集整理; 数据分析与论文写作由卢勇、毕铁男及张锐利完成; 文章修改及审阅由卢勇完成.

通讯作者: 张锐利, 主任医师, 317000, 浙江省临海市西门街150号, 浙江省台州医院胃肠外科. luyong@enzemed.com

收稿日期: 2016-12-19
修回日期: 2017-03-09
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Therapeutic effects of flupentixol and melitracen combined with *Saccharomyces boulardii* in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Yong Lu, Min-Hui Guo, Tie-Nan Bi, Rui-Li Zhang

Yong Lu, Tie-Nan Bi, Rui-Li Zhang, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, Zhejiang Province, China

Min-Hui Guo, Department of Obstetrics and Gynecology, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rui-Li Zhang, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, 150 Ximen Street, Linhai 317000, Zhejiang Province, China. luyong@enzemed.com

Received: 2016-12-19
Revised: 2017-03-09
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To assess the therapeutic effects of flupentixol and melitracen tablets combined with *Saccharomyces boulardii* on patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS).

METHODS

From January 2014 to January 2015, 75 diarrhea-predominant IBS patients treated at our hospital were randomly divided into a control group (n = 37) and an observation group (n = 38). Flupentixol and melitracen was administrated in both groups, and *Saccharomyces boulardii* was added in the observation group. The treatment course was 4 wk. Gastrointestinal symptoms and mood disorders were evaluated before treatment and 4 wk after treatment. Adverse reactions were also recorded.

RESULTS

The patients randomized into the observation group experienced a greater reduction in symptom scores and Bristol stoll scale score compared with those in the control group (P < 0.05), and the rate of improvement of gastrointestinal symptoms was significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05). At 4 wk after treatment, the improvement of the Hamilton

背景资料

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的消化系统功能性疾病, 常以腹部不适伴有腹痛和排便习惯改变为主要临床表现, 目前IBS的发病机制尚不完全明确, 多数研究认为其发病与肠道菌群紊乱、精神心理因素、肠道炎症、胃肠道动力改变等因素有关.

同行评议者

顾岩, 教授, 主任医师, 上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

研发前沿
布拉氏酵母菌可有效控制大部分合并焦虑抑郁状态的腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者的胃肠道症状, 而且随着服药时间的延长, 其有效率有上升趋势. 研究显示小剂量氟哌噻吨美利曲辛有助于缓解肠易激综合症患者的焦虑抑郁状态.

Depression Scale score and the Hamilton Anxiety Scale score was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the rate of adverse events between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION
Flupentixol and melitracen combined with *Saccharomyces boulardii* could improve the anxiety and depression symptoms and gastrointestinal symptoms in patients with diarrhea-predominant IBS. The efficacy of combined treatment is better than flupentixol and melitracen alone.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Flupenthixol and melitracen; *Saccharomyces boulardii*

Lu Y, Guo MH, Bi TN, Zhang RL. Therapeutic effects of flupentixol and melitracen combined with *Saccharomyces boulardii* in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 1031-1036 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1031.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1031

摘要
目的
观察氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者的疗效.

方法
采用随机数表法将75例IBS-D患者分成观察组(38例)和对照组(37例). 两组患者均口服氟哌噻吨美利曲辛, 其中观察组加用布拉酵母菌, 疗程均为4 wk. 治疗4 wk时进行胃肠道症状和情绪障碍评估, 并观察不良反应.

结果
(1)观察组患者粪便性状评分、IBS-D症状评分(包括腹痛评分、腹泻评分、腹胀评分及总评分)均低于对照组患者, 差异具有统计学意义(均$P<0.05$), 观察组患者的胃肠道症状改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); (2)观察组患者抑郁评分低于对照组患者(均$P<0.05$), 同时观察组患者的抑郁评分改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); (3)观察组患者焦虑评分低于对照组患者(均$P<0.05$), 同时观察组患者的焦虑评分改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); (4)两组患者不良反应发生率差异无统计学意义.

结论
氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗不仅可明显改善IBS-D患者的消化道症, 而且还可有效改善患者的焦虑抑郁症状, 其疗效优于单用氟哌噻吨美利曲辛.

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

关键词: 肠易激综合征; 布拉酵母菌; 氟哌噻吨美利曲辛

核心提要: 氟哌噻吨美利曲辛可改善腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者的焦虑及抑郁状态, 布拉氏酵母菌可保持IBS-D患者肠道菌群的相对平衡, 两者联合不仅缓解患者的焦虑及抑郁状态, 而且能改善患者的腹痛、腹泻及腹胀等消化道不适症状.

卢勇, 郭敏慧, 毕铁男, 张锐利. 氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 1031-1036 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1031.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1031

0 引言
肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的消化系统功能性疾病, 常以腹部不适伴有腹痛和排便习惯改变为主要临床表现, 目前IBS的发病机制尚不完全明确, 多数研究[1]认为其发病与肠道菌群紊乱、精神心理因素、肠道炎症、胃肠道动力改变等因素有关. 临床上对于腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者多采用止泻、解痉等对症治疗, 然而许多患者经上述相关治疗后仍未取得满意的效果. 因此本研究采用氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗IBS-D患者, 并观察其疗效.

1 材料和方法
1.1 材料 所有患者均为浙江省台州医院2014-01/2015-01期间, 在胃肠外科门诊及住院部确诊的IBS患者75例, 其中女性46例, 男性29

相关报道
彭涛等研究显示氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌不仅可以改善IBS-D患者的虑抑郁症状, 而且还可有效改善患者的消化道症状, 效果明显优于单用布拉酵母菌及单用氟哌噻吨美利曲辛治疗, 不良反应较少.

例, 年龄范围33-59岁, 平均年龄46.2岁±15.3岁. 入选标准: 年龄18-60岁, 男女不限, 符合罗马IIIIBS诊断标准[2], 病程≥6 mo, 近3 mo有腹痛或腹部不适并伴以下3项中任意2项: 便后改善; 排便频率改变, 排便>3次/d; 粪便性状异常, 稀烂便或水样便, 同时所有患者均存在焦虑或抑郁状态. 排除标准: (1)伴随严重心、肝、肾和代谢性疾病; (2)妊娠、哺乳期或准备妊娠的育龄妇女; (3)无法配合完成研究调查者, 包括随访困难、交流障碍等; (4)对氟哌噻吨美利曲辛或布拉酵母菌有明确过敏史者. 药物: 氟哌噻吨美利曲辛(丹麦灵北药厂, 每片含氟哌噻吨0.5 mg和美利曲辛10 mg); 布拉酵母菌(法国百科达药厂).

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗方案: 采用随机数表法将75例IBS-D患者分成观察组(38例)和对照组(37例). 两组患者均口服氟哌噻吨美利曲辛, 1片/次(每片含氟哌噻吨0.5 mg和美利曲辛10 mg), 每日早、晚餐后口服; 其中观察组加用布拉酵母菌0.5 g/次, 2次/d. 两组患者疗程均为4 wk.

1.2.2 胃肠道症状评估: 评估分别在两组开始治疗前和治疗第4周进行评估. (1)粪便性状以Bristol分型法评分(1-7分)[3]; (2)症状评分: 腹痛或腹部不适、腹泻以及腹胀3组症状分别以Likert量表评分[4], 按照程度记1-7分, 得分越高则症状越重; 所有症状评分相加即为IBS-D症状总评分(最高21分). 胃肠道症状评分减分率为[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分]×100%, 减分率70%-100%为有效, ≥30%且<70%为进步, <30%为无效.

1.2.3 情绪障碍评估: 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分为8-35分, 或汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分为7-29分; 情绪障碍评分减分率为[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分]×100%, 减分率40%-100%为显效, ≥30%且<40%为进步, <30%为无效. HAMD评分<8分, HAMA评分<7分表明焦虑抑郁状态基本不存在, 为临床治愈.

统计学处理 采用SPSS19.0统计分析软件. 计量资料采用mean±SD表示, 组间计量资料均数的比较采用独立样本t检验, 计数资料率的比较采用χ^2检验. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 38例观察组患者, 其中女性24例, 男性14例, 年龄范围33-56岁, 平均年龄为46.5岁±14.8岁; 37例对照组患者中, 女性22例, 男性15例, 年龄范围35-59岁, 年龄为45.9岁±15.1岁; 两组患者在性别构成、年龄等方面差异均无统计学意义(均P>0.05), 具有可比性.

2.2 两组间粪便性状评分、IBS-D症状评分的评估 治疗前两组患者的粪便性状评分、IBS-D症状评分差异均无统计学意义(P>0.05), 治疗后4 wk, 两组患者的粪便性状评分和IBS-D症状(包括腹痛评分、 腹泻评分、 腹胀评分及总评分)均明显低于治疗前, 并且观察组患者粪便性状评分、IBS-D症状评分(包括腹痛评分、腹泻评分、腹胀评分及总评分)均低于对照组患者, 差异具有统计学意义(均P<0.05, 表1). 同时观察组患者的胃肠道症状改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 HAMD评估 治疗前对照组和观察组患者的抑郁评分分别为: 22.32分±10.68分、22.51分±11.24分, 差异均无统计学意义(P>0.05). 治疗后4 wk, 两组患者的抑郁评分均低于治疗前, 并且观察组患者抑郁评分低于对照组患者(均P<0.05, 表1). 同时观察组患者的抑郁评分改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.4 HAMA评估 治疗前对照组和观察组患者的焦虑评分分别为: 18.19分±9.84分、18.32分±9.96分, 差异均无统计学意义(P>0.05). 治疗后4 wk, 两组患者的焦虑评分均低于治疗前, 并且观察组患者抑郁评分低于对照组患者(均P<0.05, 表1). 同时观察组患者的焦虑评分改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表4).

2.5 不良反应的评估 治疗后4 wk, 观察组38例患者中, 出现恶心1例, 不良反应发生率为2.6%; 对照组37患者中, 出现乏力1例, 不良反应发生率为2.7%; 两组不良反应发生率差异无统计学意义(P>0.05).

3 讨论

我国不同地区的IBS发病率不同, 例如尉秀清等[5]调查发现广州地区IBS的患病率为5.16%, 郭晓峰等[6]研究发现北京地区的居民患病率为

创新盘点

本文探讨了氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌对伴有焦虑抑郁状态的IBS-D患者的焦虑抑郁状态及消化道症状的影响.

应用要点

氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗不仅可明显改善伴有焦虑抑郁状态的IBS-D患者的消化道症，而且还可有效改善患者的焦虑抑郁症状.

表 1　对照组与观察组患者治疗4 wk后的粪便性状评分、IBS-D症状评分、情绪障碍评分的比较 (mean ± SD, 分)

分组	对照组(n = 37)			观察组(n = 38)		
	治疗前	治疗后	P值	治疗前	治疗后	P值
粪便性状评分	5.57 ± 1.42	3.89 ± 1.26	<0.05	5.62 ± 1.39	2.76 ± 1.12[a]	<0.05
IBS症状评分						
腹痛评分	4.57 ± 1.64	3.43 ± 1.58	<0.05	4.55 ± 1.59	2.21 ± 1.36[a]	<0.05
腹泻评分	5.46 ± 1.72	4.34 ± 1.6	<0.05	5.52 ± 1.66	3.27 ± 1.54[a]	<0.05
腹胀评分	3.82 ± 1.35	2.76 ± 1.32	<0.05	3.85 ± 1.38	1.69 ± 1.28	<0.05
症状总评分	12.56 ± 4.53	10.37 ± 3.73	<0.05	12.62 ± 4.41	8.56 ± 3.15[a]	<0.05
情绪障碍评分						
抑郁评分	22.32 ± 10.68	12.45 ± 6.35	<0.05	22.51 ± 11.24	8.67 ± 5.17[a]	<0.05
焦虑评分	18.19 ± 9.84	9.73 ± 4.47	<0.05	18.32 ± 9.96	7.57 ± 4.12[a]	<0.05

[a]P<0.05 *vs* 对照组. IBS-D: 腹泻型肠易激综合征.

表 2　观察组与对照组患者治疗4 wk后的胃肠道症状评估情况比较 [n(%)]

分组	n	无效	进步	有效	总有效率
观察组	38	2(5.3)	1(2.6)	35(92.1)	36(94.7)[a]
对照组	37	8(21.6)	1(2.7)	28(75.7)	29(78.4)

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 3　观察组与对照组患者治疗4 wk后的HAMD评估情况比较 [n(%)]

分组	n	无效	进步	有效	总有效率
观察组	38	6(15.8)	7(18.4)	25(65.8)	36(84.2)[a]
对照组	37	14(37.8)	11(29.7)	12(32.5)	29(62.2)

[a]P<0.05 *vs* 对照组. HAMD: 汉密尔顿抑郁量表.

表 4　观察组与对照组患者治疗4 wk后的HAMA状评估情况比较 [n(%)]

分组	n	无效	进步	有效	总有效率
观察组	38	5(13.2)	2(5.2)	31(81.6)	36(94.8)[a]
对照组	37	12(32.4)	10(27.0)	15(40.6)	29(67.6)

[a]P<0.05 *vs* 对照组. HAMA: 汉密尔顿焦虑量表.

0.82%, 同时国内外多数研究显示女性的患病率稍高于男性. 虽然目前IBS的具体发病机制尚不清楚, 但研究认为患者发病初期存在较大的生活应激事件, 对精神和心理产生影响, 导致丘脑-垂体-肾上腺素轴及神经系统的功能紊乱, 使胃肠内的肌电活动增加, 引起胃肠运动和感觉功能的紊乱, 同时目前研究显示菌群失调会导致胃肠道动力和感觉异常, 黏膜屏障被破坏, 脑-肠轴异常(特别是5-羟色胺能神经系统), 活化肥大细胞释放, 生物活性物质、交感神经传导和免疫反应异常, 从而引起或加重IBS症状[7-11], 国内宋继中等[12]研究发现56.9%的IBS患者存在焦虑和抑郁, 并且合并抑郁的IBS患者的消化道重叠症状和躯体化症状非常明显且复杂. 因此认为IBS是一种身心疾病.

氟哌噻吨美利曲辛是一种合成制剂, 氟哌

噻吨是神经阻滞剂, 小剂量有抗焦虑和抗抑郁作用美利曲辛是一种双相抗抑郁剂, 小剂量时具有兴奋特性, 这两种成分协同作用, 主要用于治疗轻中度焦虑抑郁、神经症、胃肠神经官能症、多种顽固性和慢性疼痛等. 田徐露等[13]荟萃分析发现氟哌噻吨美利曲辛联合其他常规药物与单用常规药物治疗IBS疗效比较, 其异质性检验χ^2 = 8.04, df = 11, P = 0.68, I^2 = 0, 固定效应模型OR = 6.63, 95%CI: 4.92-8.93, 上述结果提示氟哌噻吨美利曲辛联合其他药物治疗IBS的疗效优于单用其他常规药物. 布拉氏酵母菌是一种是一种非致病性真菌, 其不仅抗酸及抗胃蛋白酶能力强, 能以高活性状态定植于肠道, 形成肠黏膜屏障的组成部分, 而且可通过黏附有害菌直接抑制其生长和改变肠道微环境间接抑制有害菌生长, 保持肠道菌群的相对平衡. 兰英等[14]荟萃分析发现益生菌制剂对IBS总体疗效优于安慰剂[OR = 1.42, 95%CI: 1.11-1.82, P = 0.006], 能有效改善腹痛[SMD = -0.90, 95%CI: -1.47-(-0.33), P = 0.002]、腹胀(OR = 2.79, 95%CI: 1.46-5.33, P = 0.002), 上述结果提示益生菌制剂能有减轻IBS患者的临床症状, 特别是腹痛、腹胀等症状. 国内研究[15]显示布拉氏酵母菌可有效控制大部分合并焦虑抑郁状态的IBS-D患者的胃肠道症状, 而且随着服药时间的延长, 其有效率有上升趋势. 因此本文采取了氟哌噻吨美利曲辛联合布拉氏酵母菌治疗方法.

我国彭涛等[16]研究显示氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌不仅可以改善IBS-D患者的焦虑抑郁症状, 而且还可有效改善患者的消化系统症状, 效果明显优于单用布拉酵母菌治疗, 不良反应较少. 本研究发现两组患者治疗后患者腹痛评分、腹泻评分、腹胀评分及总评分均优于单纯氟哌噻吨美利曲辛组, 同时氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌组优于单纯氟哌噻吨美利曲辛, 上述结果说明氟哌噻吨美利曲辛能明显缓解患者的腹痛、腹泻及腹胀等症状, 联合布拉氏酵母菌可增强疗效. 本研究还发现氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌组可明显改善患者的抑郁及焦虑评分, 同时联合治疗组患者的HAMD、HAMA改善有效率高于对照组, 考虑为布拉氏酵母菌通过改善患者的腹痛、腹泻及腹胀等症状, 进一步改善患者抑郁、焦虑症状. 两组患者未见明显不良反应, 上述结果表明氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌组不仅可以改善IBS-D焦虑及抑郁状态, 还能改善患者的腹痛、腹泻及腹胀等消化道不适症状, 且效果优于单纯氟哌噻吨美利曲辛组.

总之, 氟哌噻吨美利曲辛可改善IBS-D患者的焦虑及抑郁状态, 布拉氏酵母菌可保持IBS-D患者肠道菌群的相对平衡, 两者联合不仅缓解焦虑及抑郁状态, 而且能改善患者的腹痛、腹泻及腹胀等消化道不适症状, 未见明显不良反应, 由于本研究样本量较少, 但其长期疗效仍需进一步的大样本研究.

名词解释

氟哌噻吨美利曲辛: 一种合成制剂, 氟哌噻吨是神经阻滞剂, 小剂量有抗焦虑和抗抑郁作用美利曲辛是一种双相抗抑郁剂, 小剂量时具有兴奋特性, 这两种成分协同作用, 主要用于治疗轻中度焦虑抑郁、神经症、胃肠神经官能症、多种顽固性和慢性疼痛等.

4 参考文献

1 方秀才. 我国肠易激综合征的诊断现状. 中华消化杂志 2015; 35: 438-440
2 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061]
3 Heaton KW, O'Donnell LJ. An office guide to whole-gut transit time. Patients' recollection of their stool form. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 28-30 [PMID: 7930429]
4 Irvine EJ, Tack J, Crowell MD, Gwee KA, Ke M, Schmulson MJ, Whitehead WE, Spiegel B. Design of Treatment Trials for Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1469-1480.e1 [PMID: 27147123 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.010]
5 尉秀清, 陈旻湖, 王锦辉, 胡品津. 广州市居民肠易激综合征及功能性便秘的流行病学调查. 中华内科杂志 2001; 40: 517-520
6 郭晓峰, 柯美云, 潘国宗, 韩少梅, 方秀才, 鲁素彩, 郭慧平. 北京地区成人慢性便秘整群、分层、随机流行病学调查及其相关因素分析. 中华消化杂志 2002; 22: 637-638
7 Kabra N, Nadkarni A. Prevalence of depression and anxiety in irritable bowel syndrome: A clinic based study from India. *Indian J Psychiatry* 2013; 55: 77-80 [PMID: 23439939 DOI: 10.4103/0019-5545.105520]
8 Stasi C, Bellini M, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Grosso M, Duranti E, Metelli MR, Gambaccini D, Bianchi L, Di Tanna GL, Laffi G, Taddei S, Marchi S. Neuroendocrine markers and psychological features in patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1203-1208 [PMID: 23377858 DOI: 10.1007/s00384-013-1646-4]
9 Chu L, Zhou H, Lü B, Li M, Chen MY. [An epidemiological study of functional bowel disorders in Zhejiang college students and its relationship with psychological factors]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2012; 51: 429-432 [PMID: 22943750]
10 Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146: 1500-1512 [PMID: 24583088 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.037]

同行评价
本文条理清晰, 有一定的临床价值.

11 Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol* 2013; 14: 685-690 [PMID: 23778796 DOI: 10.1038/ni.2608]
12 宋继中, 王巧民, 王超. 肠易激综合征合并抑郁的症状特征. 中华消化杂志 2015; 35: 590-594
13 田徐露, 曹芝君, 陈胜良. 氟哌噻吨美利曲辛联合其他药物治疗肠易激综合征疗效的Meta分析. 中华消化杂志 2012; 32: 469-472
14 兰英, 罗和生. 益生菌制剂治疗肠易激综合征的荟萃分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 22: 809-813
15 李超, 崔立红, 贺星, 王晓辉, 闫志辉, 弓三东. 布拉酵母菌治疗腹泻型肠易激综合征的效果及机制分析. 解放军医药杂志 2015; 27: 75-78
16 彭涛, 刘玉兰, 夏志伟, 秦耿, 赵洪川, 朱丽明, 钱家鸣. 氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗伴有焦虑抑郁状态的腹泻型肠易激综合征患者的疗效评估. 中华消化杂志 2015; 35: 122-126

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): 1037-1042

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.1037 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

早期胃癌EMR术后异时性远处转移1例

周 萌, 魏晓艳, 李颖霞, 温洪涛

周萌, 魏晓艳, 李颖霞, 温洪涛, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

周萌, 硕士, 主要从事消化系肿瘤方向的研究.

作者贡献分布: 此临床资料由周萌与魏晓艳收集; 本论文写作由周萌完成; 李颖霞指导; 温洪涛审校.

通讯作者: 温洪涛, 教授, 450052, 河南省郑州市郑东新区龙湖中环路1号, 郑州大学第一附属医院(郑东院区)消化内科. wenhongtao68@163.com

收稿日期: 2017-01-20
修回日期: 2017-02-24
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Postoperative metachronous metastasis in a patient after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer

Meng Zhou, Xiao-Yan Wei, Ying-Xia Li, Hong-Tao Wen

Meng Zhou, Xiao-Yan Wei, Ying-Xia Li, Hong-Tao Wen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Hong-Tao Wen, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Longhu Zhonghuan Road, Zhengdong New District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. wenhongtao68@163.com

Received: 2017-01-20
Revised: 2017-02-24
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

Abstract

Here we report a case of postoperative metachronous distant metastasis after endoscopic mucosal resection (EMR) for early gastric cancer. The process of diagnosis and treatment is described in detail, with data including laboratory tests, imaging examinations, endoscopic findings, pathological examinations, and treatment plan reported. The patient received 12 cycles of chemotherapy with the FOLFOX4 regimen [oxaliplatin 85 mg/m^2 as a 2-h infusion on day 1 and a 2-h infusion of LV 200 mg/(m^2·d) followed by a 5-fluorouridine bolus 400 mg/(m^2·d) and 22-h infusion 600 mg/(m^2·d) for 2 consecutive days every 2 wk] and apatinib, and a partial response was achieved. This case suggests that, as a treatment for early gastric cancer, EMR may not completely resect the lesions and cannot handle metastatic lymph nodes. Its clinical effects remain controversial.

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

Key Words: Early gastric cancer; Endoscopic mucosal resection; Metachronous metastasis

Zhou M, Wei XY, Li YX, Wen HT. Postoperative metachronous metastasis in a patient after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(11): 1037-1042 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1037.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1037

摘要

报告1例早期胃癌内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)术后异时性远处转移病例、复习国内外相关文献并讨论. 对此患者诊治过程进行详细论述, 包括实验室检查、影像检查、内镜结果、病理学检查和治疗方案等. 该患者给予"FOLFOX4"方案(奥沙利铂85 mg/m^2, 静

背景资料
早期胃癌是定义为肿瘤的浸润局限于黏膜层或黏膜下层, 不论病灶大小及有无淋巴结转移., 其预后较好, 无论内镜或外科手术治疗, 5年生存率可达90%以上.

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科

研发前沿
内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)治疗早期胃癌可能不能充分切除病变, 且无法处理可能伴有转移的淋巴结, 其疗效仍存在一定争议.

脉滴入, 2 h, d1; 亚叶酸钙200 mg/m^2, 静脉滴入, 2 h, d1-d2; 5-FU 400 mg/m^2, 静脉推注, d1-d2; 5-FU 600 mg/m^{2}持续静脉滴入22 h, d1-d2; 每2 wk重复)化疗12周期及“甲磺酸阿帕替尼”靶向治疗后达到部分缓解.

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

关键词: 早期胃癌; 内镜下黏膜切除术; 异时性转移

核心提要: 内镜下治疗早期胃癌需完善术前相关检查如超声内镜、CT观察患者病灶大小、浸润深度以评估淋巴转移风险, 严格掌握内镜下治疗适应证, 对于切除标本进行组织病理学检查, 并对患者进行严密随访, 以减少异时性复发的风险. 内镜下治疗早期胃癌, 内镜下黏膜剥离术疗效优于内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR). 对于老年患者及微小病灶, EMR技术可酌情选用.

周萌, 魏晓艳, 李颖霞, 温洪涛. 早期胃癌EMR术后异时性远处转移1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 1037-1042
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1037.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1037

0 引言

胃癌是我国常见的恶性肿瘤, 系起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤. 早期胃癌(early gastric cancer, EGC)是定义为肿瘤的浸润局限于黏膜层或黏膜下层, 不论病灶大小及有无淋巴结转移. 其预后较好, 无论内镜或外科手术治疗, 5年生存率可达90%以上[1]. 1984年多田正弘等首次将内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)应用于胃癌前病变及早期胃癌治疗, 经过多年来的改进, EMR已成为治疗胃癌前病变及早期胃癌比较成熟的一项技术, 有着花费低、创伤小、术后生活质量较高等优点, 但其可能不能充分切除病变, 且无法处理可能伴有转移的淋巴结, 内镜下EGC治疗仍存在一定争议. 现就郑州大学第一附属医院诊治的早期胃癌EMR术后异时性远处转移一例报道如下.

1 病例报告

患者, 男, 77岁. 2014-07以“进食哽噎3年余, 加重半年余”为主诉就诊于郑州大学第一附属医院门诊, 当地医院胃镜活检病理报告(未见单, 家属口述)提示: (贲门)高级别上皮内瘤变, 灶性癌变. 2014-07-12于郑州大学第一附属医院行胸腹部多期增强CT: (1)右肺上叶结节影并钙化, 结合瘤? 请结合临床; (2)两肺气肿; (3)食管下段近贲门处管壁增厚, 请结合内镜; (4)双肾小囊肿. 2014-07-16行胃镜示: 慢性食管炎; 贲门局灶性高级别上皮内瘤变; 糜烂性胃炎(轻度); 超声内镜 (endoscopic ultrasonography, EUS)示病变位于黏膜层. 后于2014-07-23予内镜下贲门隆起EMR(图1): 贲门可见一微隆起(大小约0.4-0.5 cm), 表面充血, 局部糜烂, 术后病理(图2)示: (贲门)黏膜慢性炎, 灶性高级别上皮内瘤变. 术后4 mo再次出现进食哽噎感, 2014-11-17至郑州大学第一附属医院行内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)(图3): 贲门黏膜病变(早癌?)术后病理(图4)示: (贲门)黏膜慢性炎伴溃疡形成, 局灶腺上皮低级别上皮内瘤变. 患者及家属拒绝复查CT, 定期至郑州大学第一附属医院复查胃镜未见复发. 术后10 mo余出现咳嗽、咳痰, 白色黏痰, 伴纳差、乏力、右下肢疼痛, 至郑州大学第一附属医院查血常规、肝功能、肾功能、电解质、凝血功能未见明显异常, 癌胚抗原95.341 ng/mL, 患者及家属拒绝复查胃镜, 于2016-06-12行胸腹部多期增强CT: (1)右肺上叶结节影伴钙化, 较2014-07-12片变化不大; (2)右肺下叶占位(边缘不规则软组织团块影, 大小约52 mm×39 mm, 边缘环形强化), 较前片为新发; (3)双肺肺气肿, 慢性炎症; (4)腹腔肠管钡剂残留. SPECT(图5): 骶骨、右侧骶髂关节骨代谢异常活跃, 考虑骨转移可能, 建议结合其他检查. 于CT引导下行经皮肺部占位穿刺活检, 病理(图6)示: (肺穿刺活检)低分化癌, 不除外消化道来源. 免疫组织化学: CK(+), CK5/6(-), p40(-), TTF-1(-), NapsinA(-), CK7(-), CK20(+), Villin(灶+), Syn(-), CgA(-), CD56(-), Ki-67(+约50%). 结合病史及相关检查, 诊断考虑: “胃癌EMR术后异时性远处转移”. 给予“FOLFOX4”方案(奥沙利铂85 mg/m^2, 静脉滴入, 2 h, d1; 亚叶酸钙200 mg/m^2, 静脉滴入, 2 h, d1-d2; 5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu) 400 mg/m^2, 静脉推注, d1-d2; 5-Fu 600 mg/m^{2}持续静脉滴入22 h, d1-d2; 每2 wk重复)化疗12周期及对症治疗, 同时给予靶向药物“甲磺酸阿帕替尼片”治疗

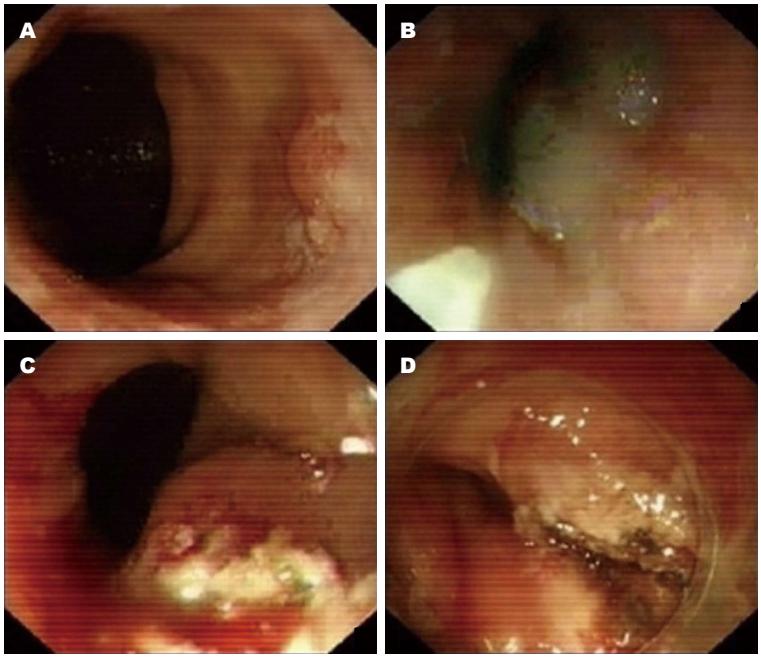


图 1　内镜下黏膜切除术过程. A: 贲门处可见一微隆起, 表面充血, 局部糜烂; B: 甘油果糖+美兰注射液适量, 于贲门隆起处黏膜下注射, 抬举充分; C: 应用圈套器圈套微隆起, 高频电强度40 W, 切下隆起处; D: 用热活检钳处理创面, 创面无渗血.

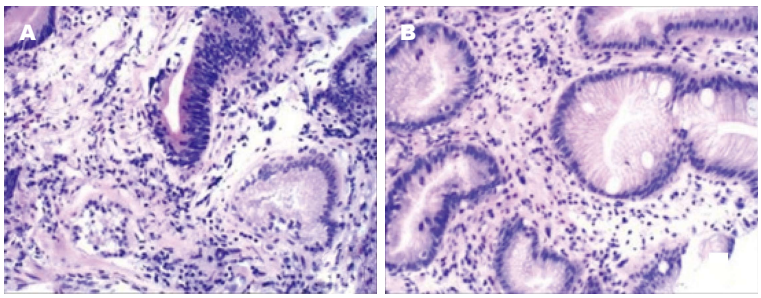


图 2　EMR术后标本. A: 低倍镜视野; B: 高倍镜视野. 诊断: (贲门)黏膜慢性炎, 灶性高级别上皮内瘤变.

(500 mg/d po, 后于3 mo后剂量调整为850 mg/d po)及“唑来膦酸针”, 患者及家属拒绝复查骨扫描, 复查胸腹部CT提示右肺下叶占位明显缩小, 评价为部分缓解(partial response, PR)(图7). 现患者规律口服靶向药物“阿帕替尼”, 定期至郑州大学第一附属医院复查血常规、血生化、CT等相关化验检查, 目前生命体征平稳, 咳嗽、咳痰、纳差、乏力及右下肢疼痛较前明显缓解.

2 讨论

近年来由于内镜的广泛应用及影像学的快速发展, 临床早期胃癌检出率不断提高[2,3]. 早期胃癌的治疗手术方式包括内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术、标准D2根治术、缩小手术、近端胃切除术、腹腔镜(辅助)手术等. 相关报道[4]表明, EMR或ESD后有发生异时性癌的风险, 其3年累积风险率约为5.9%, 另一项研究[5]结果表明, EMR或ESD后每年内镜检查可发现95%以上的异时性癌. 但相比外科手术会破坏消化道原有的解剖结构, EMR和ESD可明显降低外科手术术后由于解剖结构改变所带来的一系列并发症, 明显提高患者生活质量. 消化系肿瘤大小与淋巴结转移、患者预后明显相关, 因此, 掌握和遵守内镜下治疗早期胃癌的治疗规范尤为重要. EMR的具体方法为黏膜下注射后将病变抬举, 置于金属线的圈套器中, 采用高频电凝切除. 其适应证是建立在术前内镜检查的结果上的. 日本胃癌治疗指南(2010年版)所定义的适应证为: EMR或ESD治疗早期胃癌的绝对适应证为侵犯深度定义为T1a期、病灶最大径≤2 cm且无溃疡性病灶的

相关报道
在国内, 郭涛等相关研究表明放大内镜结合窄带成像技术(narrow-banding imaging, NBI)诊断早期胃癌的准确性高于普通白光内镜(96.0% *vs* 58.7%). 放大内镜结合NBI及超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)可以提高早期胃癌检出率, 更好地评估早期胃癌浸润深度.

创新盘点

相关报道EMR或内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后有发生异时性癌的风险, 其3年累积风险率约为5.9%. 但对于内镜下治疗早期胃癌后异时性转移癌的报道少有, 本文报道1例早期胃癌EMR术后异时性远处转移, 为临床工作提供一些借鉴.

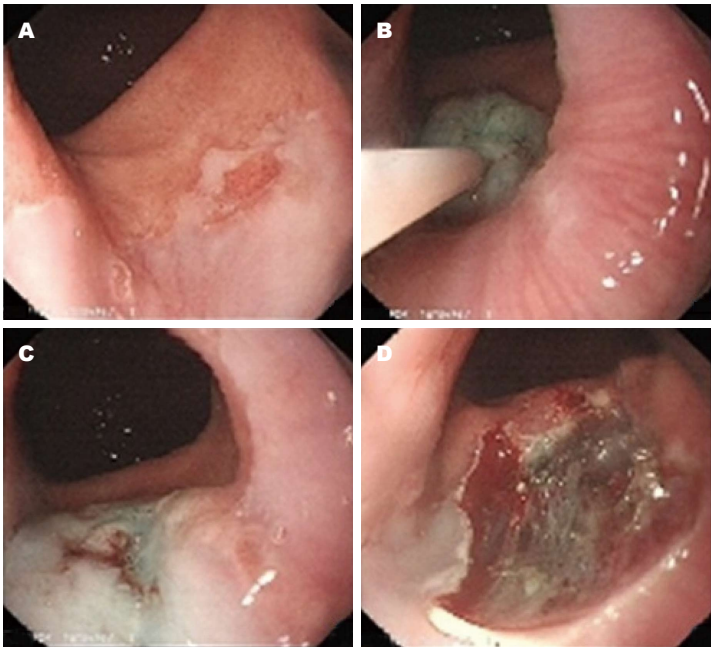


图 3　术后4 mo复查胃镜行内镜下黏膜剥离术. A: 贲门处可见一表浅溃疡, 周围表面充血; B: 内镜下应用一次性注射针注射甘油果糖+美兰注射液适量, 于贲门溃疡处黏膜下注射; C: 病变周边抬举可, 病变中心抬举差; D: 病变部位黏膜剥离后, 创面无渗血.

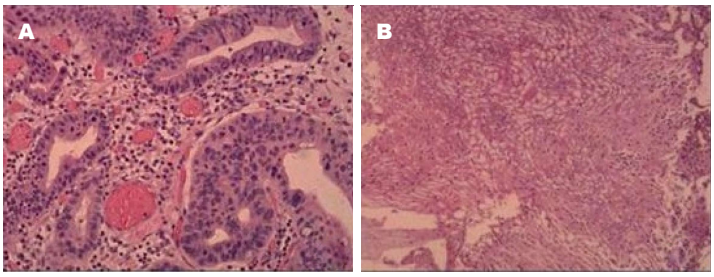


图 4　病变黏膜内镜下黏膜剥离术后标本. A: 高倍镜视野; B: 低倍镜视野. 病理诊断: (贲门)黏膜慢性炎伴溃疡形成; 局灶腺上皮低级别上皮内瘤变.

分化型腺癌. 相对适应证(针对cT1a期胃癌, 只能使用ESD而非EMR治疗): (1)无溃疡性病灶, 病灶最大径>2 cm的分化型黏膜内癌; (2)合并溃疡存在, 病灶最大径≤3 cm的分化型黏膜内癌; (3)无溃疡性病灶, 病灶最大径≤2 cm的未分化型黏膜内癌[6].

本例患者初次发病主要临床表现为进行性进食哽噎感, 不伴纳差、乏力, 胃镜检查表现为贲门处微隆起, 行EUS示: 病变局限于黏膜层, 完善胸全腹部多期增强CT排除远处转移. 综合各项检查结果, 患者符合内镜下治疗早期胃癌适应证. 结合患者及家属意愿给予EMR, 术中病变抬举充分, 症状较前明显缓解. 后于术后4 mo症状再发, 行贲门处病变ESD术, 术中显示病变中心抬举差, 病理示: 局灶腺上皮低级别上皮内瘤变. 后复查胃镜未见复发. 于EMR术后10 mo余再次就诊, 主要临床表现为咳嗽、咳痰, 白色黏痰, 伴纳差、乏力、右下肢疼痛, 完善胸全腹部多期增强CT于右肺下叶发现一大小约52 mm×39 mm边缘不规则软组织团块影, 边缘环形强化, 初步考虑为肺恶性肿瘤. 后行CT引导下经皮肺占位穿刺活检术. 病理回示后, 综合病理、病史, 诊断为“早期胃癌EMR术后异时性远处转移”. 给予“FOLFOX4”方案化疗12周期后根据实体瘤治疗反应评价标准评价为PR.

因常规内镜只能局限在黏膜表面, 对于黏膜深处浸润的情况并不能很好地作出判断, 这就导致很大一部分患者在EMR手术前是符合适应证的, 而在手术中可能出现非抬举征阳性. 在国内相关研究中, 郭涛等[7]将143例普通白光胃镜检查发现150个胃黏膜局灶病变纳入研究,

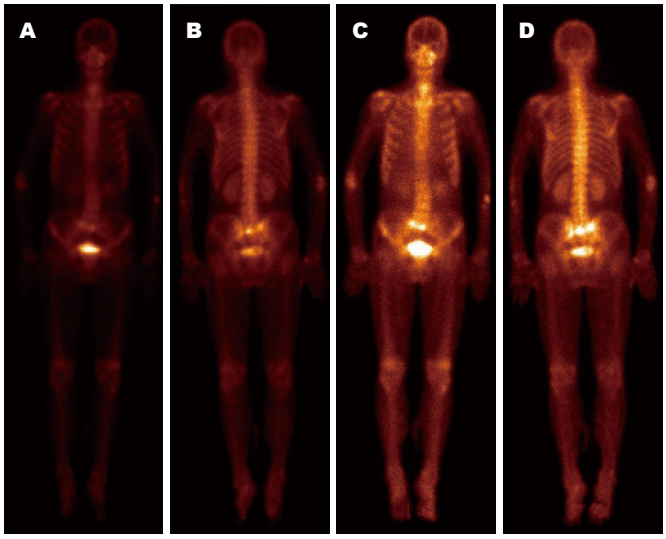


图 5　全身骨显像. A: 注射显像剂前, 前位图像; B: 注射显像剂前, 后位图像; C: 注射显像剂4 h后, 前位图像; D: 注射显像剂4 h后, 后位图像, 可见骶骨、右侧骶髂关节骨代谢异常活跃, 考虑骨转移可能.

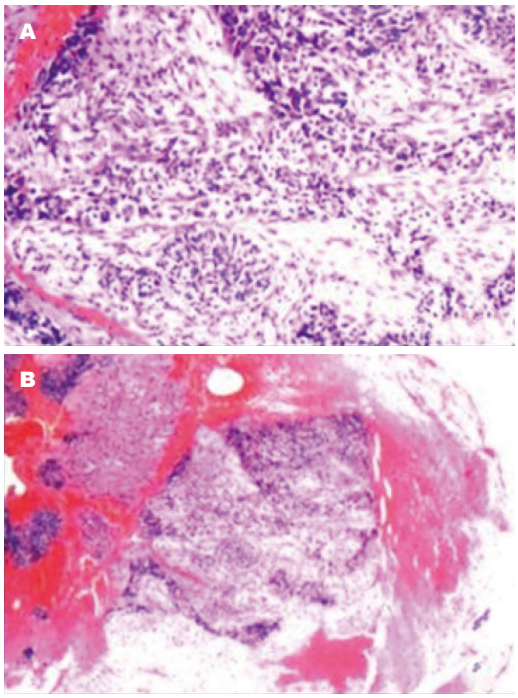


图 6　肺占位穿刺标本组织病理图. A: 高倍镜视野; B: 低倍镜视野. 诊断意见: (肺穿刺活检)低分化癌, 不除外消化道来源. 免疫组织化学: CK(+), CK5/6(−), p40(−), TTF-1(−), NapsinA(−), CK7(−), CK20(+), Villin(灶+), Syn(−), CgA(−), CD56(−), Ki-67(+约50%).

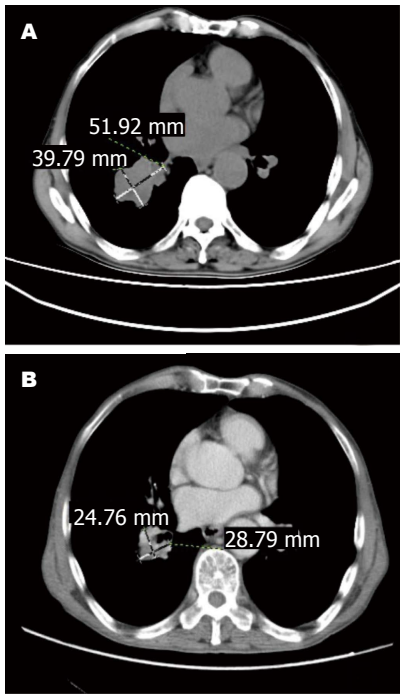


图 7　胸腹部CT. A化疗前; B化疗后. 根据实体瘤治疗反应评价标准评价为部分缓解.

放大内镜结合窄带成像技术诊断早期胃癌的准确性高于普通白光内镜(96.0% *vs* 58.7%). 早期胃癌内镜下治疗术前评估也可采用超声胃镜, 超声内镜可以清晰地区分胃肠道腔壁的各层结构, 较为清晰准确地显示黏膜下肿物的来源和浸润层次, 可以用来协助判断早期胃癌黏膜的浸润情况, 因此建议在行EMR术前对患者可行EUS. EUS对于判断浅表胃癌是否为早期胃癌的准确性较高. 其中, EUS判断浸润深度局限于黏膜层的可以考虑内镜下治疗; 但对于EUS判断病变浸润至黏膜下层的患者, 结合内镜下表现综合考虑[8]. 通过术前胃镜和超声胃镜等对肿瘤浸润程度和肿瘤直径等指标进行准确评估, 帮助推测淋巴结转移的风险. 有专家研究[9]认为螺旋CT三期增强扫描能明确显示不同病理组织学类型胃癌的强化特征及其

应用要点
内镜下治疗早期胃癌需完善术前相关检查如超声内镜、CT观察患者病灶大小、浸润深度以评估淋巴转移风险, 严格掌握内镜下治疗适应证, 对于切除标本进行组织病理学检查, 并对患者进行严密随访.

同行评价

本文题目紧贴实际, 反应了EMR治疗早期胃癌后异时性转移的存在. 作为病例报告, 资料详实, 证据较为充分, 分析比较透彻, 对临床工作有一定指导作用.

血供特点, 并且能提高胃癌术前TNM分期的准确性.

对于早期胃癌下治疗方式的选择, 有学者进行ESD和EMR治疗早期胃癌的Meta分析发现ESD在病灶大块切除率、完全切除率及治愈性切除率方面均显著高于EMR组, 且患者治疗后复发率明显降低. 但ESD组手术所需时间较长, 出血未见明显改善, 且穿孔发生率更高[10]. 早期胃癌内镜治疗术后需通过对切除的标本进行组织病理学检查来决定后续治疗, 即使在操作过程被评估为已治愈的患者仍建议积极密切随访, 以降低可能出现的肿瘤残留或复发的风险及异时性癌的发生率. ESD和EMR在操作过程中出现的出血、穿孔等并发症, 一般都在可控范围, 经过及时处理不会引起生命危险.

总之, 内镜下治疗早期胃癌是一种安全有效方法, 但需完善术前相关检查如超声内镜、CT观察患者病灶大小、浸润深度以评估淋巴转移风险, 严格掌握内镜下治疗适应证, 对于切除标本进行组织病理学检查, 并对患者进行严密随访. 其中, 为了减少内镜治疗所致的心肺负担加重及提高患者生活质量, 对于老年患者及微小病灶, EMR技术仍可酌情选用.

3 参考文献

1 Choi JH, Kim ES, Lee YJ, Cho KB, Park KS, Jang BK, Chung WJ, Hwang JS, Ryu SW. Comparison of quality of life and worry of cancer recurrence between endoscopic and surgical treatment for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 299-307 [PMID: 25892060 DOI: 10.1016/j.gie.2015.01.019]

2 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙). 中华消化内镜杂志 2014; 31: 361-377

3 刘国栋, 李晓波, 李昌荣, 李伟锋, 从丽, 曹关义, 李红浪. 早期胃癌淋巴结转移的研究进展. 中华消化外科杂志 2016; 15: 93-96

4 Nakajima T, Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, Eguchi T, Yokoi C, Saito D. Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective is annual endoscopic surveillance? *Gastric Cancer* 2006; 9: 93-98 [PMID: 16767364 DOI: 10.1007/s10120-006-0372-9]

5 Takizawa K, Oda I, Gotoda T, Yokoi C, Matsuda T, Saito Y, Saito D, Ono H. Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection--an analysis of risk factors. *Endoscopy* 2008; 40: 179-183 [PMID: 18322872 DOI: 10.1055/s-2007-995530]

6 Japanese Gastric Cancer Association.. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123 [PMID: 21573742 DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4]

7 郭涛, 陆星华, 周炜洵, 杨爱明, 姚方, 吴晰, 李玥, 王莉英, 钱家鸣. 放大胃镜结合窄带成像技术在早期胃癌诊断中的应用价值研究. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 375-379

8 程捷瑶, 吴晰, 杨爱明, 邹龙, 姚方, 郭涛, 伍东升, 冯云路, 蒋青伟, 周炜洵, 陆星华. 超声内镜对浅表胃癌诊断及治疗决策的影响. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 663-666

9 高剑波, 杨学华, 李荫太, 郭华, 陈学军, 管生, 张谢夫, 李树新, 杨晓鹏. 进展期与早期胃癌螺旋CT三期增强的诊断价值. 中华放射学杂志 2001; 35: 253-257

10 刘岚, 王云霞, 郭建强. 内镜黏膜下剥离术和内镜下黏膜切除术治疗早期胃癌的Meta分析. 中国老年学杂志 2015; 35: 1804-1808

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): I-V

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): I

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月18日; 25(11): I-II

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈光 教授
吉林大学第一医院外科学

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

高薇 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

顾生旺 主任医师
解放军第八二医院感染内科

顾岩 教授
上海第九人民医院普外科

韩双印 主任医师
郑州大学人民医院消化内科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

黄培 副主任医师
第二人民医院中医科

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

江建新 主任医师
武汉肿瘤医院胆胰腺外科

蒋小华 副教授
同济大学附属东方医院胃肠外科

金博 教授
解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院药剂科

李勇 副教授
上海中医药大学附属市中医医院消化内科

李哲夫 主任医师
青岛市中心医院肝胆外科

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院

柳增善 教授
吉林大学人兽共患病研究所

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

陆伦根 主任医师
上海交通大学附属第一人民医院消化内科

罗和生 教授
武汉大学人民医院消化内科

马大烈 教授
上海市长海医院病理科

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

梅武轩 教授
湖北科技学院临床医学院

孟忠吉 教授
湖北医药学院附属太和医院感染科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

谭晓冬 副教授
中国医科大学附属盛京医院胰腺甲状腺外科

王蒙 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝胆外科

王蓉 主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

文彬 研究员
中医药大学脾胃研究所

吴焕淦 教授
上海市针灸经络研究所

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤学

许洪卫 主任医师
大连大学附属新华医院普通外科

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院内分泌与代谢病

禹正杨 副教授
南华大学附属第一医院消化肿瘤外科

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张小晋 主任医师
北京积水潭医院消化内科

张新晨 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院通外科学

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

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



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

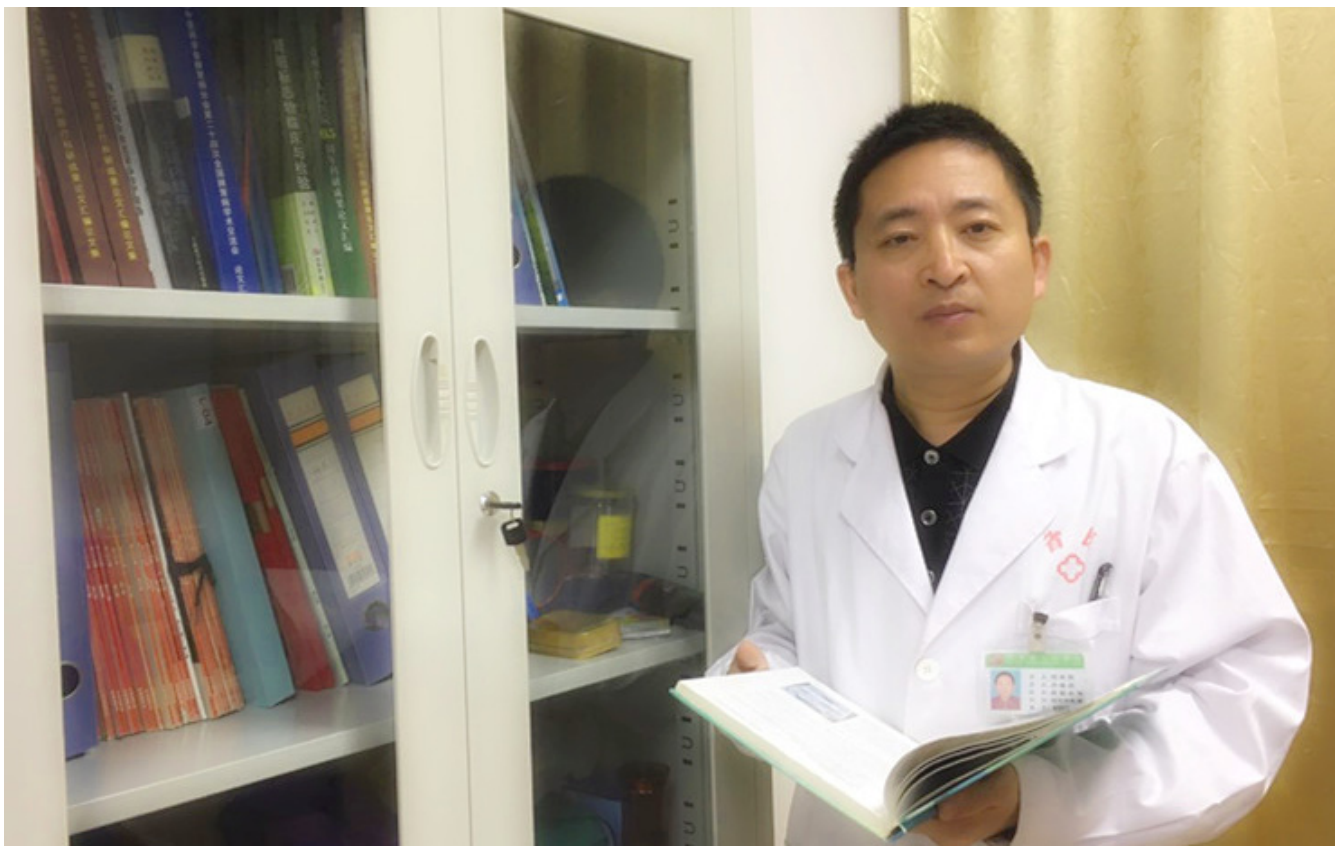
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 4 月 28 日　第 25 卷　第 12 期　(Volume 25 Number 12)



12/2017

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 12>

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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一七年四月二十八日 第二十五卷 第十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年4月28日 第25卷 第12期 (总第560期)

述评

1043 计算机深度学习与智能图像诊断对胃高分化腺癌病理诊断的价值

夏靖媛, 纪小龙

1050 剪切力对肝脏切除术后肝窦内皮细胞的作用

佟立权, 李子一

基础研究

1056 D-二聚体在急性胰腺炎中的特点

张卫平, 吴银亚, 张超杰, 向正国, 李科军, 陈旭峰

1061 肠胃清方对人结肠癌HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤miR-30a/Beclin1通路的影响

张瑞娟, 许建华, 孙珏, 梁芳, 张勇, 余倩云, 范忠泽

文献综述

1071 肿瘤表观遗传学治疗研究进展

娄诚, Gong Feng, 杜智

研究快报

1079 替诺福韦酯在慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者中的应用及对宿主免疫应答

俞永江

1083 加速康复理念在两镜下胆总管探查取石术患者中的临床疗效

王崇高, 江秋生, 朱乃海, 江平, 潘峰

1088 肠癌患者手术治疗中的特殊护理效果及对消化道功能的影响

陈凤娜, 陈慧荣, 郑秀珍, 柳挺, 黄亚波

临床经验

1092 Orem自护理论护理干预对老年慢性胃溃疡患者自我效能及生活质量的改善作用

毛娟娟, 吴素琴, 胡慧英, 蓝亚燕

1098 外科管理在胃肠外科麻醉中的研究

姬长伟, 卢星, 沈潇骏, 夏燕飞, 陈昌来

1103 AngⅡ通过刺激肝癌细胞发生上皮间质转换促进肝癌转移

齐明华, 刘吉奎, 叶静, 李明华, 万汇涓, 漆正宇, 尹耀新, 欧希, 余光银

1110 博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后的临床疗效

谢甲贝, 贾长河, 袁媛, 于静, 兰玲, 张建民, 张昊

1115 加味参苓白术散联合电针对35例腹泻型肠易激综合征患者临床症状及心理状态的干预作用

杨家耀, 陶冬青, 曾毅, 杨健, 徐丹, 石拓, 宋俊呈, 马威, 时昭红

1123 微创接骨板内固定在四肢骨折并发应激性溃疡患者中的疗效观察及对生活质量的影响

王荣, 徐维维

病例报告

1128 以反复腹痛为主要临床表现的急性间歇性卟啉病1例及文献复习

雷利静, 郭永红, 杨媛

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

志　　谢　　Ⅰ－Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

1049 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1060 《世界华人消化杂志》栏目设置
1070 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1078 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1087 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1109 《世界华人消化杂志》正文要求
1127 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1134 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 刘杰民, 主任医师, 科副主任, 550002, 贵州省贵阳市中山东路83号, 贵州省人民医院消化内镜科. 主要从事消化内镜的诊断、治疗及溃疡性结肠炎中西医结合诊治的基础和临床研究. 现任中国医师协会中西医结合消化专业委员会委员, 中华中医药学会脾胃病分会委员, 贵州省消化内镜分会副主任委员, 贵州省中西医结合消化分会常委. 2013年赴美国俄克拉荷马大学医学中心作访问学者, 2014年于美国霍普金斯医院参观学习, 2014年受邀参加美国国际胃肠电生理学协会研讨会, 获优秀青年研究者奖. 发表学术论文30余篇, 其中SCI收录2篇, 北大中文核心期刊10余篇, 主持国家自然科学基金课题2项, 省级课题2项, 2016年研究成果获贵州医学科技奖一等奖.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-04-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 12 April 28, 2017

EDITORIAL

1043 Computer-based deep learning and intelligent image diagnosis for pathological diagnosis of well-differentiated gastric adenocarcinoma

Xia JY, Ji XL

1050 Effect of shear stress on hepatic sinusoidal endothelial cells after hepatectomy

Tong LQ, Li ZY

BASIC RESEARCH

1056 Characteristics of plasma D-dimer level in acute pancreatitis

Zhang WP, Wu YY, Zhang CJ, Xiang ZG, Li KJ, Chen XF

1061 Effect of Changweiqing on miR-30a/Beclin1 pathway in subcutaneous xenografts of human colon cell line HCT116/L-OHP in nude mice

Zhang RJ, Xu JH, Sun J, Liang F, Zhang Y, Yu QY, Fan ZZ

REVIEW

1071 Progress in research of tumor epigenetic therapy

Lou C, Feng G, Du Z

RAPID COMMUNICATION

1079 Tenofovir dipivoxil for treatment of chronic hepatitis B patients with gastric ulcer: Efficacy and impact on host immune response

Yu RJ

1083 Effect of fast track surgery on clinical efficacy of laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy

Wang CG, Jiang QS, Zhu NH, Jiang P, Pan F

1088 Continuous nursing care in patients with rectal cancer: Nursing effect and impact on gastrointestinal function

Chen FN, Chen HR, Zheng XZ, Liu T, Huang YB

CLINICAL PRACTICE

1092 Effect of Orem self-care theory-based nursing intervention on self-efficacy and quality of life in elderly patients with chronic gastric ulcer

Mao JJ, Wu SQ, Hu HY, Lan YY

1098 Application of rapid rehabilitation nursing in anesthesia for gastrointestinal surgery: Clinical effects and impact on gastrointestinal function

Wei JC, Lu X, Shen XJ, Xia YF, Chen CL

1103 Angiotensin Ⅱ induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells

Qi MH, Liu JK, Ye J, Li MH, Wan HJ, Qi ZY, Yin YX, Ou X, Yu GY

1110 Clinical efficacy of Boerning capsules plus XELOX regimen in treatment of colorectal cancer

Xie JB, Jia CH, Yuan Y, Yu J, Lan L, Zhang JM, Zhang H

1115 Modified Shenling Baizhu powder combined with electroacupuncture for treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Effect on clinical symptoms and psychological state

Yang JY, Tao DQ, Zeng Y, Yang J, Xu D, Shi T, Song JC, Ma W, Shi ZH

1123 Minimally invasive plate internal fixation in limb fracture patients complicated with stress ulcer: Efficacy and impact on quality of life

Wang R, Xu WW

CASE REPORT

1128 Recurrent abdominal pain as principal clinical manifestation of acute intermittent porphyria: A case report and literature review

Lei LJ, Guo YH, Yang Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 12 April 28, 2017

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie-Min Liu, Chief Physician, Department of Digestive Endoscopy, the People's Hospital of Guizhou Province, 83 Zhongshan East Road, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 28, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1043-1049

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1043 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

计算机深度学习与智能图像诊断对胃高分化腺癌病理诊断的价值

夏靖媛, 纪小龙

夏靖媛, 纪小龙, 武警总医院病理科 北京市 100039

纪小龙, 教授, 主任医师, 主要从事早期癌诊断方面的研究.

作者贡献分布: 本文由夏靖媛收集资料; 纪小龙整理.

通讯作者: 纪小龙, 教授, 主任医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 武警总医院病理科. geexl@126.com

收稿日期: 2017-02-17
修回日期: 2017-03-15
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-04-28

Computer-based deep learning and intelligent image diagnosis for pathological diagnosis of well-differentiated gastric adenocarcinoma

Jing-Yuan Xia, Xiao-Long Ji

Jing-Yuan Xia, Xiao-Long Ji, Department of Pathology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Correspondence to: Xiao-Long Ji, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. geexl@126.com

Received: 2017-02-17
Revised: 2017-03-15
Accepted: 2017-03-20
Published online: 2017-04-28

Abstract

With the development of computer technology, machine learning has been applied in various fields. The application of machine learning in medicine will transform the current medical model, and using machine learning to solve the large data in medicine can improve diagnostic accuracy, guide treatment and assess prognosis. Computer-based deep learning has been widely used in intelligent pathological image diagnosis, and it has achieved good results in mitosis detection, nucleus segmentation and detection, and tissue classification. Histopathologically, well-differentiated gastric adenocarcinoma has a high misdiagnosis rate due to a relatively low degree of abnormality in tissue structure and cell morphology as well as superficial sampling. There is no research on the roundness of glandular cavity in the pathological diagnosis of early gastric cancer. Roundness measurement can be used to convert the characteristics of irregular glandular cavity and glandular cavity expansion into a specific quantitative index, which is helpful for the pathological diagnosis.

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

Key Words: Deep learning; Machine learning; Image diagnosis; Gastric cancer; Pathology

Xia JY, Ji XL. Computer-based deep learning and intelligent image diagnosis for pathological diagnosis of well-differentiated gastric adenocarcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1043-1049 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1043.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1043

背景资料

我国是胃癌大国, 其死亡率占恶性肿瘤前3位, 而我国早期胃癌的诊断率仅有10%, 如何能做到早发现早治疗成为关注热点. 近年来随着计算机图像处理的发展, 医学图像处理与识别可为医学诊断提供更加丰富与准确的信息.

同行评议者

董稚明, 教授, 主任医师, 河北医科大学第四医院肿瘤研究所, 河北省肿瘤研究所病理研究室; 马大烈, 教授, 主任医师, 长海医院病理科

研发前沿

如何提高早期胃癌的诊断率, 尤其是对于资历较浅的年轻病理医生, 提高其对于胃高分化腺癌的认识与诊断是该领域亟待解决的问题.

摘要

随着计算机技术的发展, 机器学习被深入研究并应用到各个领域, 机器学习在医学中的应用将转换现在的医学模式, 利用机器学习处理医学中庞大数据可提高医生诊断准确率, 指导治疗, 评估预后. 机器学习中的深度学习已广泛应用在病理智能图像诊断方面, 目前在有丝分裂检测, 细胞核的分割和检测, 组织分类中已取得较好成效. 在病理组织学上, 胃高分化腺癌因其组织结构和细胞形态异型性小, 取材标本表浅等原因容易漏诊. 现有的早期胃癌的病理智能图像诊断系统中没有关于腺腔圆度的研究, 圆度测量可以将腺腔结构的不规则, 腺腔扩张等特征转换为具体数值的定量指标, 通过数值大小来进行诊断分析, 为病理诊断提供参考价值.

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

关键词: 深度学习; 机器学习; 图像诊断; 胃癌; 病理

核心提要: 在病理组织学中主要依据组织结构和细胞形态异型性做诊断, 而胃高分化腺癌因两者异型性较小, 不易诊断; 图像分析可将组织结构和细胞形态异型性等主观指标转换成客观数据.

夏靖媛, 纪小龙. 计算机深度学习与智能图像诊断对胃高分化腺癌病理诊断的价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1043-1049 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1043.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1043

0 引言

在过去十多年中, 医疗诊断的性质由于患者可用性数据的急剧增多而迅速改变, 尤其是精准医疗计划的提出后, 使用大数据对疾病进行精确诊断与分类从而达到个性化精准治疗得到越来越多人的关注[1,2]. 因此机器学习出现在医学的各个领域, 以辅助诊断, 指导治疗, 评估预后[3-5]. 机器学习在图像诊断, 尤其是病理图像诊断方面的应用而随着数字病理的出现而飞速发展. 病理智能图像诊断可得到客观定量资料, 结果具有可重复性, 能够提高诊断准确率, 减少工作量, 是病理未来的发展方向. 我国是胃癌高发国, 在组织学上胃的高分化腺癌的组织结构和细胞形态异型性较小, 不易做出诊断, 本文关于智能图像诊断对胃高分化腺癌病理诊断相关研究作一述评.

1 计算机与医学、病理结合未来的发展方向

大数据将会转变医学模式已不是新消息, 随着精准医疗计划的提出, 对大数据科学的关注也日益增多[6]. 当然, 数据本身没有任何意义, 他必须通过某种算法来分析以应用, 因此我们要将注意力转移到机器学习这一领域. 机器学习是用数据或以往的经验, 以此优化计算机程序的性能标准[7]. 医学中基于计算机的算法相当于专家系统, 可以根据相关知识规则给出相应结论. 机器学习被广泛应用并在许多学科中是解决复杂问题不可或缺的工具; 在生物医学中, 机器学习可以从基因序列中预测蛋白质结构和功能, 同时根据患者的临床和微生物组谱中选择出最佳饮食. 同样机器学习将给医学带来无限可能.

在临床医学上, 医生需要处理庞大的数据, 从宏观方面的生理学, 行为表现到实验室检查, 影像结果到微观方面的组织细胞以及基因蛋白, 各部分的复杂性将医学细分为多方面, 机器学习将成为医生更加了解患者必不可少的工具[8,9]. 以肿瘤为例, 定量图像特征分析可以呈现肿瘤的部位、形态、大小、表型及微环境, 这些信息与临床数据结合, 将所有信息整合建立大数据库, 使用机器学习发现各个指标间的相关性, 提高诊断正确率, 同时预测个人疾病发生概率, 指导治疗.

机器学习可帮助临床医生准确评估预后, 目前的预后模式中参数只局限于少数变量, 而机器学习可以直接从电子病历和移动医疗设备中提取数据, 通过上千种变量预测结果. 准确的评估可以及时更改患者的治疗方案.

同时机器学习将取代放射科医生和病理医生的大部分工作. 这些医生根据影像图像或病理组织学图像做出相应诊断. 如今将数字医学图像转换为数据, 使用高通量计算, 可以快速从计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR), 正电子发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET)图像及数字病理图像中提取大量定量特征, 根据预先设定的算法进行定量图像分析得出诊断结果[10].

在病理方面, Beck和他同事介绍的C-Path, 一种计算机辅助医学诊断系统, 将会转变医

学和病理对计算机的使用[11]. C-Path通过对癌组织及周围间质中提取的6642种特征进行分析计算, 可得出乳腺癌的分级及预后. 在此基础上研发的病理智能诊断系统Watson, 在生物医学成像的国际研讨会上同病理医生的比赛中, 打败人工诊断而胜出, 这套技术与病理学家的分析结合在一起时诊断准确率可以高达99.5%[12].

同时伴随计算机技术的发展, 近年来数字病理在世界各地快速普及[13], 也为了对应人口增加伴随而来的医疗及相关基础建设需求, 我国数字病理学网路的建构也如火如荼地展开. 目前已开展使用的远程病理诊断系统取得较好效果, 县级或地级市医院对不能明确诊断的案例通过向上级医院申请会诊, 可以快速得到正确诊断结果, 有效弥补地方医院病理医生资源不足现状[14].

2 计算机智能图像诊断方面的相关研究

在过去十年中, 医学图像分析飞速发展, 同时伴有图像模式识别工具和数据大小的增加. 这些进步促进了定量特征处理的发展, 这些定量特征可将图像转换为可采集数据并对这些数据进行分析来辅助诊断. 但在图像分析诊断方面存在任务方案研发周期长, 一组操作参数只适用于一组数据集等不足之处, 而深度学习可以较好地解决以上问题[15]. 深度学习是机器学习研究中的一个新的领域, 其通过建立、模拟人脑进行分析学习的神经网络, 模仿人脑的机制来解释数据, 例如图像、声音和文本, 是非常适用于数字病理中图像分析诊断的一种学习方法[16].

数字病理中智能图像诊断主要包括检测和计数, 分割, 组织学分类[17,18]. 深度学习算法在数字病理中有丝分裂检测[19], 组织分类[20]和免疫组织化学染色计数[21]已取得较好成效, 目前深度学习在数字病理中较好的应用包括检测浸润性导管癌[10], 有丝分裂计数[22], 神经元分割[23], 结肠腺体的检测[24], 细胞核的分割[25-27]和检测[28], 脑膜瘤的分类[29], 上皮肿瘤胞核的识别[30], 上皮分割[31]和胶质瘤的分级[32].

智能图像诊断中细胞的计数可以极大降低病理医生繁杂费时的计算工作[33]; 同时因为大部分病理组织标本是良性, 智能图像诊断中的组织学分类可以区分良性组织辅助医生诊断, 病理医生可用更多时间诊断恶性肿瘤或疑难疾病. 如早期胃癌, 误诊率较高, 图像分析可得出定量数据辅助诊断, 减少不同病理医生之间的差异.

创新盘点
在医学图像处理领域, 借助计算机进行图像处理与分析诊断是该领域的前沿研究.

3 胃早期癌的诊断现状

我国胃癌死亡率居恶性肿瘤的第3位, 每年新增胃癌患者约40万, 死亡人数约30万, 占全球胃癌死亡人数的1/4[34,35]. 有效降低胃癌死亡率是亟待解决的重大公共卫生问题. 胃癌的预后和分期密切相关, 早期胃癌的5年存活率为90%, 而进展期胃癌的存活率只有10%[36], 因此对于早期胃癌做到早发现早治疗能极大提高生存率. 早期胃癌是指癌组织仅局限于胃黏膜层或黏膜下层, 不论有无淋巴结转移. 在日本和韩国, 因开展的无症状人群的大规模筛查活动, 早期胃癌的检出率占全部胃癌的比例分别为70%和50%, 而中国早期胃癌的检出率只有不到10%[37].

胃癌在人群中发病率较低[38], 目前尚无进行全体人群普查的简单有效的诊断方法, 因此只能对胃癌高危人群进行筛查. 在胃癌的众多检查方法中内镜下活检后做病理组织学检查是目前胃癌的诊断的金标准.

根据病理组织学(WHO分型)可以将胃癌分为以下常见类型: 乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、腺鳞癌、鳞状细胞癌、小细胞癌、未分化癌[39]. 其中管状腺癌约占80%, 管状腺癌根据分化程度可以分为高分化、中分化、低分化腺癌[40], 早期胃癌中高分化腺癌占70%[41]. 高分化腺癌的组织结构和细胞形态的异型性较小, 易与胃黏膜高级别上皮内瘤变混淆, 同时胃镜活检的组织标本较小, 取材深度不够, 病理医生对胃高分化腺癌认识不足, 往往不易做出诊断[42,43].

4 圆度对胃早期癌诊断的帮助

病理数字切片的广泛应用使许多计算机辅助诊断系统被研发, 计算机图像分析可以得到定量指标, 有效提高病理诊断正确率. 计算机图像诊断在胃肠道方面也有较多研究.

胡亚斌[44]根据胃腺癌细胞特征的知识库, 通过分割、检测组织细胞的细胞核的周长和面积、胞核的圆度、核浆比例、核分裂像等图像形态学特征, 对胃腺癌进行辅助诊

应用要点
智能图像诊断可以极大降低病理医生繁杂费时的计算工作, 提供客观数据, 供病理医生参考.

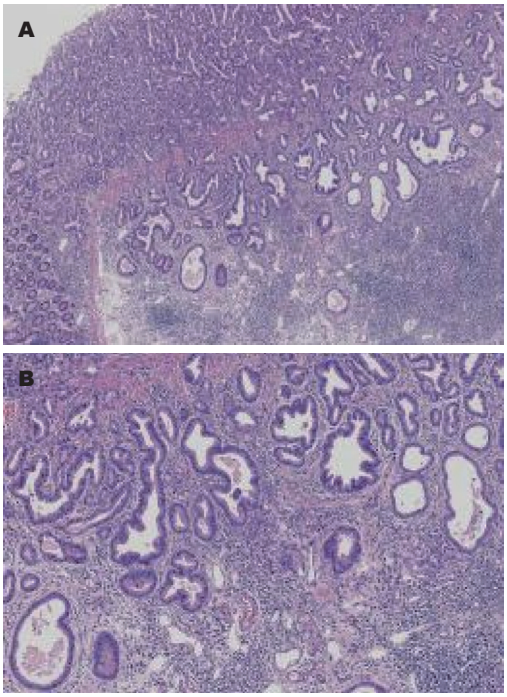


图 1 胃高分化腺癌苏木精-伊红染色. A: 胃黏膜固有层部分腺腔紊乱并浸润至黏膜下层(数字切片×2); B: 浸润至黏膜下层的腺腔大小不等、排列紊乱(数字切片×5).

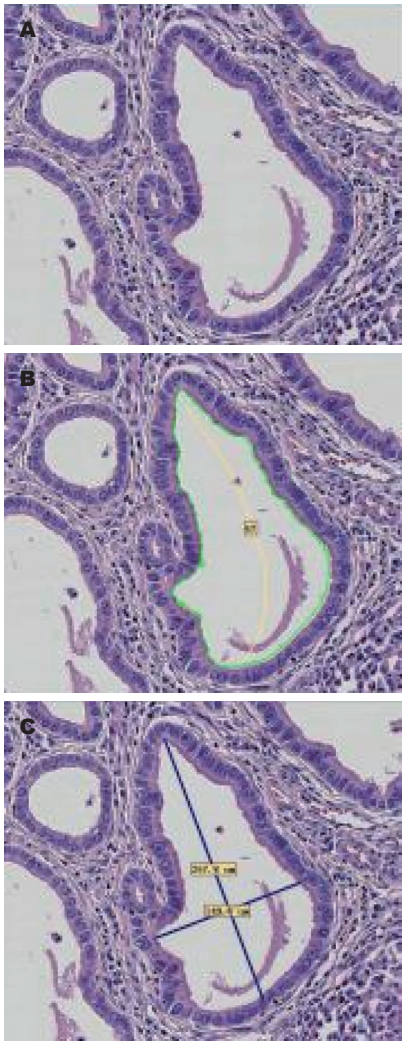


图 2 胃高分化腺癌的腺腔苏木精-伊红染色(数字切片×20). A: 原始图; B: 圆度值; C: 长短径.

断. Ficsor等[45]对正常胃黏膜、胃炎和胃腺癌的腺腔、表面上皮细胞、间质细胞占总体细胞的比率进行分析结果显示三者腺腔形态系数值差异具有统计学意义. 江朝娜[46]通过对细胞和腺腔面积及周长的测量对胃腺癌、胃腺瘤及正常胃黏膜的判别准确率分别为97.1%、87.5%、100%; 胃高分化、中分化、低分化腺癌的判别准确度分别为46.7%、75%、95%. Ficsor等[47]使用自动图像分析系统对正常结肠黏膜、溃疡性结肠炎和非特异性的结肠炎的细胞的周长、长短径、数量以及腺腔的形态和腺体中细胞数量进行分析, 得出三者之间腺腔形态和腺腔细胞数量差异有统计学意义.

以上是国内外学者对胃癌的智能图像诊断系统的部分研究, 目前还没有关于腺腔圆度的研究, 圆度测量可以将腺腔的结构不规则, 腺腔扩张等特征转换为具体数值的定量指标, 通过数值大小来进行诊断分析, 为病理诊断提供参考价值. 我们的研究发现胃黏膜正常腺腔圆度值>增生腺腔圆度值>高分化腺癌腺腔圆度值, 3组圆度值的比较差异具有统计学意义(P<0.01). 图1为胃高分化腺癌的病理图片, 图2为高分化腺癌的圆度测量图. 因此可用腺腔圆度值大小辅助诊断胃高分化腺癌, 尤其是对于组织和细胞结构异型性较小的组织早期胃癌, 肉眼难以对此做出鉴别. 如分化极好的胃腺癌[48,49], 是指显微镜下呈良性表现但有侵袭行为的肿瘤. 因他细胞异型性小, 腺体形态与正常胃黏膜相似, 容易误诊, 尤其是胃镜活检标本. Ushiku等[50]分析21例术后病理诊断为伴有肠化生的分化极好的胃腺癌的形态特征, 在这21例中有18例的胃镜未被诊断为癌. 对此腺腔圆度值大小是鉴别诊断的有效指标.

5 展望

精准医学计划提出后, 人们希望精准医学可以引领一个医学新时代. 精准医疗是以个体化医疗为基础、随着基因组测序技术快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式. 而计算机的深度学习能有效提高大数据处理的效率, 分析

各种数据的相关性, **监测病情发展, 从而达到**精确诊断和治疗.

在过去的十多年中, **随着数字切片扫描仪**的广泛应用, **数字病理开始普遍. 数字切片的**出现为图像分析诊断带来了更大的发展空间, 目前已有多种病理智能诊断系统被研发出, **病**理智能诊断系统**Watson的出现使病理医生重**新认识了人工智能. **智能图像诊断系统与病理**医生结合可以提高病理医生诊断准确率, **减少**工作量. **随着对深度学习和图像诊断深入研究,** 计算机深度学习将为医学带来无限可能.

6 结论

人们对健康的关注的提高就要求医学诊断、治疗、预测疾病发展的水平提高, **这就需要临**床医生能够处理各组数据之间的关系, **计算机**深度学习是处理庞大医学数据的可靠方法. **智**能图像诊断系统能够在减轻病理医生工作量的同时帮助提高诊断正确率, **是未来病理发展**的方向.

7 参考文献

1 Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793-795 [PMID: 25635347 DOI: 10.1056/NEJMp1500523]
2 Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med* 2012; 366: 489-491 [PMID: 22256780 DOI: 10.1056/NEJMp1114866]
3 Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation* 2015; 132: 1920-1930 [PMID: 26572668 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593]
4 Cleophas TJ, Zwinderman AH. Machine Learning in Medicine-a Complete Overview. 1st ed. Berlin: Springer International Publishing, 2015: 516
5 Caixinha M, Nunes S. Machine Learning Techniques in Clinical Vision Sciences. *Curr Eye Res* 2017; 42: 1-15 [PMID: 27362387 DOI: 10.1080/02713683.2016.1175019]
6 Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med* 2016; 375: 1216-1219 [PMID: 27682033 DOI: 10.1056/NEJMp1606181]
7 Alpaydin E. Introduction to Machine Learning (Adaptive Computation and Machine Learning). Cambridge: MIT Press, 2004
8 Vallmuur K, Marucci-Wellman HR, Taylor JA, Lehto M, Corns HL, Smith GS. Harnessing information from injury narratives in the 'big data' era: understanding and applying machine learning for injury surveillance. *Inj Prev* 2016; 22 Suppl 1: i34-i42 [PMID: 26728004 DOI: 10.1136/injuryprev-2015-041813]
9 Taylor RA, Pare JR, Venkatesh AK, Mowafi H, Melnick ER, Fleischman W, Hall MK. Prediction of In-hospital Mortality in Emergency Department Patients With Sepsis: A Local Big Data-Driven, Machine Learning Approach. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 269-278 [PMID: 26679719 DOI: 10.1111/acem.12876]
10 Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016; 278: 563-577 [PMID: 26579733 DOI: 10.1148/radiol.2015151169]
11 Beck AH, Sangoi AR, Leung S, Marinelli RJ, Nielsen TO, van de Vijver MJ, West RB, van de Rijn M, Koller D. Systematic analysis of breast cancer morphology uncovers stromal features associated with survival. *Sci Transl Med* 2011; 3: 108ra113 [PMID: 22072638 DOI: 10.1126/scitranslmed.3002564]
12 Rimm DL. C-path: a Watson-like visit to the pathology lab. *Sci Transl Med* 2011; 3: 108fs8 [PMID: 22072635 DOI: 10.1126/scitranslmed.3003252]
13 Gurcan MN, Boucheron LE, Can A, Madabhushi A, Rajpoot NM, Yener B. Histopathological image analysis: a review. *IEEE Rev Biomed Eng* 2009; 2: 147-171 [PMID: 20671804 DOI: 10.1109/RBME.2009.2034865]
14 王华, 曹雅静. 远程病理学诊断研究进展. 中华病理学杂志 2015; 44: 828-829
15 Park SW, Park J, Bong K, Shin D, Lee J, Choi S, Yoo HJ. An Energy-Efficient and Scalable Deep Learning/Inference Processor With Tetra-Parallel MIMD Architecture for Big Data Applications. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2015; 9: 838-848 [PMID: 26780817 DOI: 10.1109/TBCAS.2015.2504563]
16 Janowczyk A, Madabhushi A. Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases. *J Pathol Inform* 2016; 7: 29 [PMID: 27563488 DOI: 10.4103/2153-3539.186902]
17 Bhargava R, Madabhushi A. Emerging Themes in Image Informatics and Molecular Analysis for Digital Pathology. *Annu Rev Biomed Eng* 2016; 18: 387-412 [PMID: 27420575 DOI: 10.1146/annurev-bioeng-112415-114722]
18 Veta M, Pluim JP, van Diest PJ, Viergever MA. Breast cancer histopathology image analysis: a review. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014; 61: 1400-1411 [PMID: 24759275 DOI: 10.1109/TBME.2014.2303852]
19 Veta M, van Diest PJ, Willems SM, Wang H, Madabhushi A, Cruz-Roa A, Gonzalez F, Larsen AB, Vestergaard JS, Dahl AB, Cireşan DC, Schmidhuber J, Giusti A, Gambardella LM, Tek FB, Walter T, Wang CW, Kondo S, Matuszewski BJ, Precioso F, Snell V, Kittler J, de Campos TE, Khan AM, Rajpoot NM, Arkoumani E, Lacle MM, Viergever MA, Pluim JP. Assessment of algorithms for mitosis detection in breast cancer histopathology images. *Med Image Anal* 2015; 20: 237-248 [PMID: 25547073 DOI: 10.1016/j.media.2014.11.010]
20 Cruz-Roa A, Gilmore H, Feldman M, Tomaszewski J, Madabhushi A. Automatic detection of invasive ductal carcinoma in whole slide images with convolutional neural networks. San Diego: Proceedings of the SPIE Medical Imaging, 2014: 139-144 [DOI:

同行评价

随着人工智能技术的不断进步, 计算机辅助病理诊断必将有所突破. 目前计算机辅助诊断已经应用于细胞病理诊断, 但是由于肿瘤组织结构的复杂性, 其在常规病理诊断中的应用尚处于探索阶段, 本文能对此项工作的深入起到推进作用.

10.1117/12.2043872]
21 Chen T, Chefd'Hotel C. Deep Learning Based Automatic Immune Cell Detection for Immunohistochemistry Images. Boston: Springer International Publishing, 2014
22 Xu J, Xiang L, Liu Q, Gilmore H, Wu J, Tang J, Madabhushi A. Stacked Sparse Autoencoder (SSAE) for Nuclei Detection on Breast Cancer Histopathology Images. *IEEE Trans Med Imaging* 2016; 35: 119-130 [PMID: 26208307 DOI: 10.1109/TMI.2015.2458702]
23 Dan CC, Giusti A, Gambardella L M, Schmidhuber J. Deep Neural Networks Segment Neuronal Membranes in Electron Microscopy Images. Advances in Neural Information Processing Systems, 2012: 2852-2860
24 Kainz P, Pfeiffer M, Urschler M. Semantic Segmentation of Colon Glands with Deep Convolutional Neural Networks and Total Variation Segmentation. Computer Science, 2015
25 Maqlin P, Thamburaj R, Mammen J J, Manipadam M T. Automated nuclear pleomorphism scoring in breast cancer histopathology images using deep neural networks. International Conference on Mining Intelligence and Knowledge Exploration, 2015: 269-276
26 Sirinukunwattana K, Raza S, Tsang YW, Snead D, Cree I, Rajpoot N. Locality Sensitive Deep Learning for Detection and Classification of Nuclei in Routine Colon Cancer Histology Images. *IEEE Trans Med Imaging* 2016 Feb 4. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28113838 DOI: 10.1109/TMI.2016.2525803]
27 Zhou Y, Chang H, Barner KE, Parvin B. Nuclei segmentation via sparsity constrained convolutional regression. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging* 2015; 2015: 1284-1287 [PMID: 28101301 DOI: 10.1109/ISBI.2015.7164109]
28 Irshad H, Veillard A, Roux L, Racoceanu D. Methods for nuclei detection, segmentation, and classification in digital histopathology: a review-current status and future potential. *IEEE Rev Biomed Eng* 2014; 7: 97-114 [PMID: 24802905 DOI: 10.1109/RBME.2013.2295804]
29 Xu Y, Jia Z, Ai Y, Zhang F. Deep convolutional activation features for large scale brain tumor histopathology image classification and segmentation. Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP). 2015 IEEE International Conference on IEEE, 2015: 947-951
30 Sirinukunwattana K, Raza SEA, Tsang YW, Snead D, Cree I, Rajpoot N. A spatially constrained deep learning framework for detection of epithelial tumor nuclei in cancer histology images. International Workshop on Patch-based Techniques in Medical Imaging, 2015: 154-162 [DOI: 10.1109/ISBI.2016.7493441]
31 Xu J, Luo X, Wang G, Gilmore H, Madabhushi A. A Deep Convolutional Neural Network for segmenting and classifying epithelial and stromal regions in histopathological images. *Neurocomputing* 2016; 191: 214-223 [PMID: 28154470 DOI: 10.1016/j.neucom.2016.01.034]
32 Ertosun MG, Rubin DL. Automated Grading of Gliomas using Deep Learning in Digital Pathology Images: A modular approach with ensemble of convolutional neural networks. *AMIA Annu Symp Proc* 2015; 2015: 1899-1908 [PMID: 26958289]
33 Hamilton PW, Wang Y, Boyd C, James JA, Loughrey MB, Hougton JP, Boyle DP, Kelly P, Maxwell P, McCleary D, Diamond J, McArt DG, Tunstall J, Bankhead P, Salto-Tellez M. Automated tumor analysis for molecular profiling in lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 27938-27952 [PMID: 26317646 DOI: 10.18632/oncotarget.4391]
34 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2016; 24: 1-10
35 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]
36 师英强. 胃癌临床诊断与治疗实践中的问题. 中华胃肠外科杂志 2007; 10: 411-413
37 廖专, 孙涛, 吴浩, 杨帆, 邹文斌. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月•长沙). 中华消化杂志 2014; 34: 408-427
38 邹小农, 孙喜斌, 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 代珍, 刘卫东, 赵德利. 2003-2007年中国胃癌发病与死亡情况分析. 肿瘤 2012; 32: 109-114
39 于颖彦, 朱正纲. 2010版WHO胃肿瘤临床病理学分类及分期解读. 外科理论与实践 2011; 16: 508-512
40 于颖彦. 胃癌经典分型在分子分型时代的临床诊断价值. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 18-20
41 张栋栋. 早期胃癌临床及病理特点分析. 山东大学, 2015
42 顾荣民, 李刚, 文旭, 明学志, 陈环球. 胃高级别上皮内瘤变的临床处理. 医学研究生学报 2010; 23: 618-621
43 权斌, 谢志远, 吕孝鹏. 胃高级别上皮内瘤变患者33例临床分析. 中国现代药物应用 2011; 5: 41-42
44 胡亚斌. 胃腺癌辅助诊断系统研究. 国防科学技术大学, 2005
45 Ficsor L, Varga V, Berczi L, Miheller P, Tagscherer A, Wu ML, Tulassay Z, Molnar B. Automated virtual microscopy of gastric biopsies. *Cytometry B Clin Cytom* 2006; 70: 423-431 [PMID: 16977634 DOI: 10.1002/cyto.b.20119]
46 江朝娜. 胃上皮性肿瘤的体视学分析及判别. 南方医科大学, 2010
47 Ficsor L, Varga VS, Tagscherer A, Tulassay Z, Molnar B. Automated classification of inflammation in colon histological sections based on digital microscopy and advanced image analysis. *Cytometry A* 2008; 73: 230-237 [PMID: 18228558 DOI: 10.1002/cyto.a.20527]
48 Kotani S, Miyaoka Y, Fujiwara A, Tsukano K, Ogawa S, Yamanouchi S, Kusunoki R, Fujishiro H, Kohge N, Ohnuma H, Kinoshita Y. Intestinal-type gastric adenocarcinoma without Helicobacter pylori infection successfully treated with endoscopic submucosal dissection. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 228-232 [PMID: 27259702 DOI: 10.1007/s12328-016-0654-7]
49 Yao T, Utsunomiya T, Oya M, Nishiyama K, Tsuneyoshi M. Extremely well-differentiated adenocarcinoma of the stomach: clinicopathological and immunohistochemical features. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2510-2516 [PMID: 16688795]

50 Ushiku T, Arnason T, Ban S, Hishima T, Shimizu M, Fukayama M, Lauwers GY. Very well-differentiated gastric carcinoma of intestinal type: analysis of diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2013; 26: 1620-1631 [PMID: 23723017 DOI: 10.1038/modpathol.2013.98]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1050-1055

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1050

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

述评 EDITORIAL

剪切力对肝脏切除术后肝窦内皮细胞的作用

佟立权, 李子一

背景资料

肝切除术是治疗肝脏疾病尤其是肝脏肿瘤的主要手段之一, 但是术中损伤和术后并发症一直是影响患者预后的重要因素. 明确肝脏切除术后剪切力的变化在肝细胞再生和肝组织恢复过程中的作用, 对提高手术疗效、改善患者预后具有重要的意义.

佟立权, 李子一, 大庆市人民医院普外科 黑龙江省大庆市 163316

佟立权, 教授, 主要从事肝脏疾病的研究.

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目, No. C201310

作者贡献分布: 佟立权负责论文立题及审校; 李子一负责查阅文献及撰写.

通讯作者: 佟立权, 教授, 163316, 黑龙江省大庆市开发区建设路241号, 大庆市人民医院普外科. tlq777666@163.com

收稿日期: 2017-02-15
修回日期: 2017-03-13
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-04-28

Effect of shear stress on hepatic sinusoidal endothelial cells after hepatectomy

Li-Quan Tong, Zi-Yi Li

Li-Quan Tong, Zi-Yi Li, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province, No. C201310.

Correspondence to: Li-Quan Tong, Professor, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, 241 Jianshe Road, Development District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. tlq777666@163.com

Received: 2017-02-15
Revised: 2017-03-13
Accepted: 2017-03-20
Published online: 2017-04-28

同行评议者

石毓君, 副研究员, 四川大学华西医院移植工程与移植免疫实验室; 郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

Abstract

Hepatectomy is an important therapeutic means for hepatic diseases, especially hepatic tumors. After hepatectomy, changes in hepatic hemodynamics may occur. Hepatic sinusoidal endothelial cells, a special group of endothelial cells in sinusoidal capillaries, are very sensitive to changes in blood flow. The present study summarizes the effect of shear stress generated by blood flow after hepatectomy on hepatic sinusoidal endothelial cells with regard to the regulation of hepatocyte regeneration and recovery of hepatic tissue, as well as the underlying mechanisms.

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

Key Words: Shear stress; Hepatectomy; Hepatic sinusoidal endothelial cells; Liver regeneration

Tong LQ, Li ZY. Effect of shear stress on hepatic sinusoidal endothelial cells after hepatectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1050-1055 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1050.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1050

摘要

肝切除术是肝脏疾病尤其是肝脏肿瘤的重要治疗手段, 并且在肝切除术后会出现肝脏血流动力学的改变. 肝窦内皮细胞是肝窦毛细血管内一类特殊的内皮细胞, 对血流变化十分敏感. 本文就肝脏切除术后血流产生的剪切力作用于肝窦内皮细胞, 从而调节肝细胞再生和肝组织恢复的作用及机制作一综述.

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

关键词: 剪切力; 肝切除术; 肝窦内皮细胞; 肝再生

核心提要: 肝脏切除术后肝内血流产生的剪切力作用于肝窦内皮细胞, 使其产生一系列的病理生理变化, 从而调节肝细胞的再生和肝组织的恢复.

佟立权, 李子一. 剪切力对肝脏切除术后肝窦内皮细胞的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1050-1055 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1050.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1050

0 引言

肝切除术是治疗肝脏疾病尤其是肝脏肿瘤的主要手段之一, 但是术中出血、感染、胆漏、腹腔镜下肝切除术导致的气体栓塞、肝脏缺血再灌注损伤等手术并发症[1,2]一直是影响患者预后的重要因素. 随着外科手术技术的不断发展、对肝脏解剖的逐渐精细化[3], 以及肝脏手术技术的不断进步, 避免了剩余肝组织的缺血再灌注损伤[4,5], 因此最大限度地保护了剩余肝组织, 促进术后残肝功能的恢复以及减少术后并发症. 由于肝脏的特殊结构和丰富血供, 在肝切除术后会出现血流动力学改变[6]. 剩余的肝组织接收原有的入肝血流量, 并且肝窦血管床面积减少, 因此在肝切除术后会使肝脏血流增加, 门静脉和肝窦腔内压力升高. 肝窦内皮细胞是在肝窦毛细血管壁上的一种特殊的内皮细胞, 肝窦内皮细胞在调节肝脏微循环、吸收营养物质、清除有毒物质、介导肝细胞的损伤和恢复等过程中发挥重要作用. 肝切除术后, 门脉压力增高形成的高剪切力作用于肝窦内皮细胞, 使其发生一系列的病理生理变化, 影响肝组织的恢复和肝细胞再生. 本文详尽介绍剪切力在肝脏切除术后对肝窦内皮细胞的作用及其作用机制.

1 肝窦内皮细胞与肝脏微循环之间的关系

1.1 肝窦内皮细胞的生理功能 肝血窦是肝脏内一类特殊的毛细血管网, 接收门静脉和肝动脉的血液并将其输送到肝小叶中央静脉, 是血液与肝细胞进行物质交换的主要场所. 肝窦内皮细胞无论在形态和功能上都是一类特殊的内皮细胞, 肝窦内皮细胞数量约占所有肝细胞总数的15%-20%, 但是体积仅占肝体积的3%[7]. 肝窦内皮细胞主要的生理功能为: (1)屏障功能; (2)吸收及分泌功能; (3)保持肝星状细胞的静止状态; (4)介导肝脏损伤的自我恢复[8].

1.2 肝窦内皮细胞的屏障功能 肝窦内皮细胞在电镜下呈筛孔状, 胞质不连续, 具有窗孔结构, 并且没有隔膜[9,10]. 肝窦内皮细胞组成了肝脏实质细胞与血液之间的半渗透屏障. 其中窗孔是肝窦内皮细胞特有的标志, 可以调节血液和肝实质细胞的物质转运. 肝窦内皮细胞的窗孔直径在50-200 nm之间[11], 可以使乳糜微粒、脂蛋白、激素、生长因子和蛋白酶等自由通过. 窗孔可以调节肝窦内皮细胞的渗透性, 有助于肝窦内皮细胞从血液中摄取营养物质和排出细胞代谢产物. 同时肝窦内皮细胞具有吞噬作用, 是血液循环中胶体、白蛋白、乙酰化低密度脂蛋白、抗原以及可溶性大分子物质的有效清除剂[12,13].

1.3 肝窦内皮细胞的分泌功能 肝窦内皮细胞参与肝脏的代谢、免疫以及生长因子和细胞因子的分泌和调节, 在肝脏的各种病理生理过程中扮演着重要的角色[14]. 肝窦内皮细胞可以分泌血管内皮细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1、血小板衍生生长因子等促进血管生成; 分泌内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、NO等调节微循环血流; 同时也可以分泌Ⅳ型胶原、基底膜多糖等参与基底膜的形成[15].

1.4 肝窦内皮细胞与肝星状细胞 肝星状细胞的激活可以分泌大量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), ECM在肝内沉积是导致肝脏纤维化的主要原因之一[16]. 正常分化的肝窦内皮细胞可以预防肝星状细胞的活化, 并且可以使活化的肝星状细胞回到静止状态, 以阻止肝脏纤维化的进程. 但是有学者认为[17], 当肝脏出现肝窦毛细血管化时, 肝窦内皮细胞会失去这一功能并且可能促进肝星状细胞的活化. 因此肝窦内皮细胞与肝星状细胞之间的关系有待进一步研究.

1.5 肝窦内皮细胞与肝脏损伤 肝窦内皮细胞具有使肝窦毛细血管化、血管再生、调节血管收缩和舒张等功能[18]. 肝窦内皮细胞的损伤会导致肝窦内纤维蛋白原沉积和红细胞淤滞, 破坏正常的肝组织结构, 导致小叶中心坏死[19]. 肝窦内皮细胞损伤后同样会导致内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的活性降低和NO的合成减少, 使肝窦血管收缩, 同时氧自由基的形成、白细胞流速降低引起的白细胞淤滞和血小板聚集等因素会导致肝脏微

研发前沿
肝脏切除术后伴随着肝内血流动力学的改变. 血流产生的剪切力对肝窦内皮细胞的作用亟待深入探讨.

相关报道
张燕等使用旋转锥形圆盘剪切力系统对内皮细胞分别加载不同梯度的剪切力, 研究流体剪切力对内皮细胞的microRNAs表达的影响, 对深入了解剪切力诱导血管内皮依赖性舒缩功能改变, 阐明动脉粥样硬化发生发展机制具有重要意义.

创新盘点
本文系统阐述了在肝脏切除术后肝内血流动力学的变化, 以及血流产生的剪切力对肝窦内皮细胞的作用及机制.

循环障碍和炎性细胞渗入肝实质[20-22], 造成肝组织的损伤.

2 剪切力对内皮细胞的作用及作用机制

2.1 *剪切力概述* 剪切力是指血流作用于血管内皮细胞的黏性阻力, 与血流速度和血流量有关, 与血管壁的半径负相关. 血流作用于内皮细胞的剪切力会产生一系列复杂的细胞内反应, 如影响内皮祖细胞分化、调控内皮细胞增殖和凋亡、影响细胞内活性氧含量、调节白细胞与内皮细胞的黏连、调节基因表达和分泌生物分子等[23-27].

2.2 *剪切力对内皮细胞的作用* 剪切力可以调节内皮细胞的基因表达, 与血管重建和血管疾病等过程密切相关[28]. 剪切力作用于内皮细胞表面的G蛋白可以触发内皮细胞内一系列磷酸化的过程, 调控内皮细胞内信号转导通路, 进而调节内皮细胞内生长因子、黏附因子、血管活性物质、凝血因子和趋化因子等基因的表达[29,30]. 剪切力可以影响幼稚细胞的分化, 也可使内皮祖细胞、胚胎干细胞的动脉内皮标志物EphrinB2的表达增加, 提示剪切力具有调节内皮细胞动静脉分化的能力[31]. 有学者认为[24], 剪切力可以抑制肿瘤坏死因子引起的内皮细胞凋亡, 也可以增加Caspase-3、7的活性和死亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinase, DAPK)的表达来促进内皮细胞的凋亡. 提示剪切力与内皮细胞的凋亡密切相关.

2.3 *剪切力调控内皮细胞的分子机制及通路* 剪切力调控内皮细胞功能的分子机制十分复杂, 目前尚不完全清楚. 内皮细胞表面的许多结构, 如酪氨酸激酶受体、离子通道、小窝蛋白等, 具有感知剪切力信号的能力, 可将细胞外机械性刺激信号通过细胞骨架成分或桥接蛋白等传入到细胞内, 激活一系列激酶信号级联反应[32,33].

内皮细胞传导剪切力的信号通路主要包括: (1)蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)信号通路. PKC属于肌醇磷脂依赖性丝/苏氨酸激酶家族, 由受体、G蛋白和效应物组成. 剪切力可以通过PKC磷酸化, 使内皮细胞形态发生改变, 还可以介导内皮细胞与单核细胞之间的黏附以及调节内皮细胞表面单核细胞趋化蛋白的表达[34]; (2)MAPK通路. MAPK通路属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在细胞凋亡、增殖、分化过程中起重要作用. 低剪切力通过MAPK通路使活性氧增多, 同时降低超氧化物歧化酶的活性, 引起血管氧化损伤, 并且可以抑制eNOS的活性, 减少NO的释放[35]; (3)PI3K/Akt通路. 剪切力可已通过调节内皮细胞内的PI3K/Akt通路调节微循环血流. 剪切力激活Akt途径促进eNOS的表达和NO的生成增多, 而低剪切力则通过Akt信号通路导致内皮细胞凋亡[36]; (4)核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路. NF-κB参与调控细胞内免疫和炎症反应的基因表达, 剪切力可以使NF-κB激活进入到细胞核内, 结合于靶基因的启动子或增强子上, 诱导靶基因mRNA的合成[37]. 在内皮细胞接受剪切力刺激后, 通过以上通路把机械信号转化为化学信号, 从而引起细胞内发生一系列反应.

2.4 *剪切力与微循环* 剪切力可以促进内皮细胞内eNOS的活性增加, 使血管舒张物质NO的生成增多[38], 同时剪切力可以降低血管收缩物质如ET-1的生成. 因此剪切力在调节组织微循环的过程中具有重要作用. 但是过多的剪切力会损伤内皮细胞, 引起组织微循环障碍.

3 剪切力在肝切除术中的作用

3.1 *剪切力对肝窦内皮细胞的作用* 在肝组织中, 肝窦内皮细胞因为其独特的解剖结构, 使其一直暴露在血流产生的剪切力下, 并且剪切力改变对肝窦内皮细胞的影响要早于体液因子, 在数分钟内就会表现出来[39]. 剪切力增加可以使肝窦内皮细胞内eNOS的表达上升, eNOS可以促进内皮细胞释放NO, 局部增高的NO能使小血管扩张, 增加肝脏微循环灌注, 增加肝组织的氧供, 促进肝细胞的再生. 也可以在急性肝损伤时降低肝脏的酶活性, 抑制肝细胞的有氧代谢以及血小板聚集, 与超氧化物结合, 减轻氧自由基对肝细胞的损伤. 有学者在给予肝窦内皮细胞层流剪切力(10 dynes/cm^2/15 min)处理后, 血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGF-R1)、VEGF-R2和神经毡蛋白-1的表达明显上升[40]. 提示剪切力可以促进肝窦血管再生.

3.2 *剪切力与肝细胞的再生* 血流动力学改变是在肝脏切除术后出现的明显的变化, 并且会持续数天, 直到肝细胞团恢复. 肝切除术后剩余的肝组织接收原有的入肝血流量, 肝窦血管床面积减少, 因此肝切除术后会立即出现有别于

肝硬化的门脉高压. 因此肝细胞、肝窦内皮细胞和Kupffer细胞等都暴露与过多的血流剪切力下.

肝切除术后立即升高的剪切力可以促进肝细胞内ATP的释放[41]. 有学者在对猪肝切除术后有关基因表达的分析中发现, 调节肝细胞再生的基因表达与切除的肝体积的大小和升高的门静脉压力有关[42]. 增加的剪切力会使肝窦内皮细胞的eNOS的活性增加和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达上调, 促进NO释放[39]. NO可以使血管扩张, 降低升高的门静脉压力, 改善剩余肝组织的功能[43], 同时也可以使肝细胞对肝细胞生长因子的敏感性增加[44]. 在肝脏切除术后, 剪切力可以促进肝窦内皮细胞内在核周和胞质中分布的VEGFR-1和神经毡蛋白-1向细胞质膜迁移, 与黏附分子共同组成复合体; 同时可以促进肝窦内皮细胞中的c-fos、c-myc、c-jun、TGF-β、EGF和NOS等mRNA的表达; 同时也可以增加Kupffer细胞和肝星状细胞中IL-6和HGF的表达, 这些机制相互作用, 共同促进肝细胞的再生[40,45,46]. 但是有学者研究[47]发现, 通过主动脉-门脉分流术增加肝窦内血流, 发现在只增加肝窦血流的情况下, 无论在短期或长期的情况下, 并没有出现与肝切除后剩余肝脏相同的基因表达以及宏观和微观的影响, 认为增加肝窦血流对肝脏再生可能不是一种足够的刺激.

3.3 剪切力对肝组织的损伤 虽然在肝脏手术后门脉高压产生的剪切力可以促进肝细胞的再生, 但是如果肝脏切除范围过大, 那么过多的剪切力会损伤肝窦内皮细胞, 引起出血性坏死, 导致剩余肝组织非常严重的损伤[44,48]. 有研究[49]表明, 90%以上的肝切除术后门脉压力升高过大, 对肝脏再生起到负面作用. 同样有学者认为[50], 在肝脏切除或肝移植过程中, 适当的剪切力可以促进肝功能的恢复和肝细胞的再生, 但是过少和过多的剪切力都会破坏肝组织的正常结构, 对手术后的肝组织造成损伤. 由此可知, 适当的剪切力可以促进肝细胞的再生和保护肝组织, 但是过多的剪切力则会对肝组织造成损伤.

4 结论

剪切力因具有影响内皮祖细胞分化、调控内皮细胞增殖和凋亡、影响细胞内活性氧含量、调节白细胞与内皮细胞的黏连、调节组织微循环等作用, 在动脉粥样硬化等疾病中被研究较为广泛. 肝脏具有独特解剖结构和丰富的血供, 因此在肝脏疾病和手术过程中都伴随着血流动力学的变化. 在肝切除术后, 适当的剪切力可以促进肝细胞再生和肝组织的恢复, 但是过多的剪切力则会对肝组织造成损伤. 剪切力同样被报道于肝脏的其他疾病中. 在肝移植后的小肝综合征中, 产生的持续性的门脉高压会产生血管收缩物质如ET-1等, 使肝窦血管收缩, 并且损伤肝窦内皮细胞, 应用生长抑素减轻门脉压力以及剪切力, 会促进肝功能恢复[51]. 同样有学者[52,53]研究表明, 在门脉高压症中, 低剪切力可以促进肝窦内皮细胞产生NO及促进外周血管内皮产生血管舒张因子, 促进血管重建和减轻肝组织的损伤. 因此, 进一步研究剪切力在肝脏疾病中的作用及其作用机制, 对临床上提高患者的疗效, 改善患者的预后具有非常重要的意义. 肝脏血流动力学发生变化后肝窦内皮细胞对剪切力的改变最为敏感, 但是目前有关剪切力作用于肝窦内皮细胞的分子机制不是十分清楚, 在今后的研究中可以此为出发点, 进行深入探讨.

应用要点

明确剪切力在肝脏切除术中的作用, 对临床上提高手术疗效、改善患者预后具有潜在的应用前景.

5 参考文献

1 关晓岗, 折占飞, 王怀明, 王亮. 腹腔镜肝脏切除术的临床研究进展. 中华普通外科手术学杂志(电子版) 2016; 10: 444-446
2 许戈良, 荚卫东. 肝切除术中肝脏功能的影响因素及其评估. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3721-3723
3 Hori T, Uemoto S, Chen F, Ann-Baine MT, Gardner LB, Hata T, Kuribayashi K, Kato T, Saito K, Wang L, Torii M, Endo K, Jobara K, Sulistiono B, Nguyen JH. Effect of cold ischemia/reperfusion injury and/or shear stress with portal hypertension on the expression of matrix metalloproteinase-9. *Ann Gastroenterol* 2012; 25: 345-351 [PMID: 24714252]
4 陈士德, 李向国, 余再斌, 汪晓峰. 无血流阻断全腹腔镜下解剖性肝切除的临床应用体会. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2016; 9: 297-300
5 李振华, 侯元凯, 张东. 精准肝切除治疗原发性肝癌临床疗效的系统评价. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1664-1669
6 董晓灵, 陈平, 朱瑾, 熊燕. 大鼠肝部分切除术后肝窦内皮细胞对肝细胞增生的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1861-1864
7 Overton TL, Phillips JL, Moore BJ, Campbell-Furtick MB, Gandhi RR, Shafi S. The Hispanic paradox: does it exist in the injured? *Am J Surg* 2015; 210: 827-832 [PMID: 26321296 DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.010]
8 劳远翔, 贺福初, 姜颖. 肝窦内皮细胞生理功能及病

名词解释

剪切力: 指血流作用于血管壁单位面积的力, 与血流量正相关, 而与血管直径负相关. 由于血液具有黏性, 因此血液流动对血管内壁的剪切力的方向平行于血管长轴, 与血流方向相反. 由于剪切力主要来源于血液的黏滞性, 故也有人称为黏滞应力.

理过程的分子机制. 中国生物化学与分子生物学报 2012; 28: 609-616

9 Addo L, Tanaka H, Yamamoto M, Toki Y, Ito S, Ikuta K, Sasaki K, Ohtake T, Torimoto Y, Fujiya M, Kohgo Y. Hepatic nerve growth factor induced by iron overload triggers defenestration in liver sinusoidal endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 175-183 [PMID: 25460199 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.11.014]

10 Shetty S, Weston CJ, Adams DH, Lalor PF. A flow adhesion assay to study leucocyte recruitment to human hepatic sinusoidal endothelium under conditions of shear stress. *J Vis Exp* 2014 Mar 21. [PMID: 24686418 DOI: 10.3791/51330]

11 黎贵玉, 王玉珏, 赵铁建, 彭岳. 基于肝窦内皮细胞信号传导的肝纤维化研究概况. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3933-3939

12 Meyer J, Gonelle-Gispert C, Morel P, Bühler L. Methods for Isolation and Purification of Murine Liver Sinusoidal Endothelial Cells: A Systematic Review. *PLoS One* 2016; 11: e0151945 [PMID: 26992171 DOI: 10.1371/journal.pone.0151945]

13 DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *J Clin Invest* 2013; 123: 1861-1866 [PMID: 23635783 DOI: 10.1172/JCI66025]

14 彭岳, 李树民, 黎桂玉, 马静, 赵铁建. 肝窦内皮细胞分离、培养与鉴定的研究概况. 世界华人消化杂志 2015; 23: 728-734

15 李树民, 黎桂玉, 彭岳, 赵铁建. 肝窦内皮细胞对肝纤维化影响及其调控机制的研究进展. 重庆医科大学学报 2016; 41: 624-627

16 Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851 [PMID: 18328931 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9]

17 DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology* 2015; 61: 1740-1746 [PMID: 25131509 DOI: 10.1002/hep.27376]

18 Poisson J, Lemoinne S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, Rautou PE. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol* 2017; 66: 212-227 [PMID: 27423426 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.009]

19 Miyashita T, Nakanuma S, Ahmed AK, Makino I, Hayashi H, Oyama K, Nakagawara H, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Fushida S, Harmon JW, Ohta T. Ischemia reperfusion-facilitated sinusoidal endothelial cell injury in liver transplantation and the resulting impact of extravasated platelet aggregation. *Eur Surg* 2016; 48: 92-98 [PMID: 27110233 DOI: 10.1007/s10353-015-0363-3]

20 Peralta C, Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol* 2013; 59: 1094-1106 [PMID: 23811302 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.017]

21 Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg* 2001; 181: 160-166 [PMID: 11425059 DOI: 10.1016/S0002-9610(00)00573-0]

22 Selzner N, Liu H, Boehnert MU, Adeyi OA, Shalev I, Bartczak AM, Xue-Zhong M, Manuel J, Rotstein OD, McGilvray ID, Grant DR, Phillips MJ, Levy GA, Selzner M. FGL2/fibroleukin mediates hepatic reperfusion injury by induction of sinusoidal endothelial cell and hepatocyte apoptosis in mice. *J Hepatol* 2012; 56: 153-159 [PMID: 21756857 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.033]

23 Van Steenkiste C, Trachet B, Casteleyn C, van Loo D, Van Hoorebeke L, Segers P, Geerts A, Van Vlierberghe H, Colle I. Vascular corrosion casting: analyzing wall shear stress in the portal vein and vascular abnormalities in portal hypertensive and cirrhotic rodents. *Lab Invest* 2010; 90: 1558-1572 [PMID: 20714322 DOI: 10.1038/labinvest.2010.138]

24 Rennier K, Ji JY. Effect of shear stress and substrate on endothelial DAPK expression, caspase activity, and apoptosis. *BMC Res Notes* 2013; 6: 10 [PMID: 23305096 DOI: 10.1186/1756-0500-6-10]

25 Wang X, Fang X, Zhou J, Chen Z, Zhao B, Xiao L, Liu A, Li YS, Shyy JY, Guan Y, Chien S, Wang N. Shear stress activation of nuclear receptor PXR in endothelial detoxification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 13174-13179 [PMID: 23878263 DOI: 10.1073/pnas.1312065110]

26 Ueda A, Koga M, Ikeda M, Kudo S, Tanishita K. Effect of shear stress on microvessel network formation of endothelial cells with in vitro three-dimensional model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H994-1002 [PMID: 15130887 DOI: 10.1152/aipheart.00400.2003]

27 Masumura T, Yamamoto K, Shimizu N, Obi S, Ando J. Shear stress increases expression of the arterial endothelial marker ephrinB2 in murine ES cells via the VEGF-Notch signaling pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 2125-2131 [PMID: 19797707 DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.193185]

28 Shi ZD, Abraham G, Tarbell JM. Shear stress modulation of smooth muscle cell marker genes in 2-D and 3-D depends on mechanotransduction by heparan sulfate proteoglycans and ERK1/2. *PLoS One* 2010; 5: e12196 [PMID: 20808940 DOI: 10.1371/journal.pone.0012196]

29 张莹莹, 曾烨, 刘静霞. 闫志平, 刘肖珩. 流体剪切力调节血管内皮细胞自噬的研究进展. 生物医学工程研究 2016; 35: 60-64

30 Piva A, Zampieri F, Di Pascoli M, Gatta A, Sacerdoti D, Bolognesi M. Mesenteric arteries responsiveness to acute variations of wall shear stress is impaired in rats with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1003-1013 [PMID: 22774919 DOI: 10.3109/00365521.2012.703231]

31 曹雪飞, 董国, 杨树森. 剪切力对血管内皮功能影响及机制研究进展. 中华实用诊断与治疗杂志 2016; 30: 956-958

32 Zaragoza C, Márquez S, Saura M. Endothelial mechanosensors of shear stress as regulators of atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 446-452 [PMID: 22964993 DOI: 10.1097/MOL.0b013e328357e837]

33 Chen LJ, Wei SY, Chiu JJ. Mechanical regulation of epigenetics in vascular biology and pathobiology. *J Cell Mol Med* 2013; 17: 437-448 [PMID: 23551392 DOI: 10.1111/jcmm.12031]

34 陈金贺, 安毅, 李丹. 支架术后血流剪切力在内皮细胞信号转导的研究进展. 医学综述 2016; 22: 1924-1927

35 王志梅, 张俊霞, 李冰, 毛文星, 陈绍良. MAPK信号

通路介导低剪切力诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激性损伤. 南方医科大学学报 2014; 34: 603-608
36 张俊霞, 王志梅, 左广峰, 李冰, 张俊杰, 田乃亮, 陈绍良. 低剪切力通过激活Akt信号和增加活性氧簇诱导人血管内皮细胞凋亡. 南方医科大学学报 2013: 33: 313-317
37 陈满军, 洪文娟, 洪志鹏. 血液剪切力诱导的血管内皮细胞形态学变化和信号通路. 山东医药 2014; 54: 99-102
38 Balligand JL, Feron O, Dessy C. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev* 2009; 89: 481-534 [PMID: 19342613 DOI: 10.1152/physrev.00042.2007]
39 Abshagen K, Eipel C, Vollmar B. A critical appraisal of the hemodynamic signal driving liver regeneration. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 579-590 [PMID: 22311102 DOI: 10.1007/s00423-012-0913-0]
40 Braet F, Shleper M, Paizi M, Brodsky S, Kopeiko N, Resnick N, Spira G. Liver sinusoidal endothelial cell modulation upon resection and shear stress in vitro. *Comp Hepatol* 2004; 3: 7 [PMID: 15341660 DOI: 10.1186/1476-5926-3-7]
41 Gonzales E, Julien B, Serrière-Lanneau V, Nicou A, Doignon I, Lagoudakis L, Garcin I, Azoulay D, Duclos-Vallée JC, Castaing D, Samuel D, Hernandez-Garcia A, Awad SS, Combettes L, Thevananther S, Tordjmann T. ATP release after partial hepatectomy regulates liver regeneration in the rat. *J Hepatol* 2010; 52: 54-62 [PMID: 19914731 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.10.005]
42 Mortensen KE, Conley LN, Hedegaard J, Kalstad T, Sorensen P, Bendixen C, Revhaug A. Regenerative response in the pig liver remnant varies with the degree of resection and rise in portal pressure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G819-G830 [PMID: 18187521 DOI: 10.1152/aipgi.00179.2007]
43 Cantré D, Schuett H, Hildebrandt A, Dold S, Menger MD, Vollmar B, Eipel C. Nitric oxide reduces organ injury and enhances regeneration of reduced-size livers by increasing hepatic arterial flow. *Br J Surg* 2008; 95: 785-792 [PMID: 18412296 DOI: 10.1002/bjs.6139]
44 Golse N, Bucur PO, Adam R, Castaing D, Sa Cunha A, Vibert E. New paradigms in post-hepatectomy liver failure. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 593-605 [PMID: 23161285 DOI: 10.1007/s11605-012-2048-6]
45 Schoen JM, Wang HH, Minuk GY, Lautt WW. Shear stress-induced nitric oxide release triggers the liver regeneration cascade. *Nitric Oxide* 2001; 5: 453-464 [PMID: 11587560 DOI: 10.1006/niox.2001.0373]
46 Oyama T, Sadamori H, Matsukawa H, Murata H, Umeda Y, Watanabe Y, Ozaki M, Iwagaki H, Tanaka N, Yagi T. Small liver graft regenerates through immediate increase of HGF and IL-6--possible involvement of sinusoidal tensile/shear stress in small liver graft. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 2078-2083 [PMID: 18251163]
47 Mortensen KE, Conley LN, Nygaard I, Sorenesen P, Mortensen E, Bendixen C, Revhaug A. Increased sinusoidal flow is not the primary stimulus to liver regeneration. *Comp Hepatol* 2010; 9: 2 [PMID: 20148099 DOI: 10.1186/1476.5926-9-2]
48 Hori T, Uemoto S, Hata T, Gardner LB, Chen F, Baine AM, Nguyen JH. Matrix metalloproteinase-9 after the cold ischemia/reperfusion injury and/or shear stress with portal hypertension: an overview. *Surg Today* 2014; 44: 201-203 [PMID: 23525637 DOI: 10.1007/s00595-013-0554-0]
49 Eipel C, Abshagen K, Ritter J, Cantré D, Menger MD, Vollmar B. Splenectomy improves survival by increasing arterial blood supply in a rat model of reduced-size liver. *Transpl Int* 2010; 23: 998-1007 [PMID: 20302595 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01079.x]
50 Torii T, Miyazawa M, Koyama I. Effect of continuous application of shear stress on liver tissue: continuous application of appropriate shear stress has advantage in protection of liver tissue. *Transplant Proc* 2005; 37: 4575-4578 [PMID: 16387174 DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.10.118]
51 Xu X, Man K, Zheng SS, Liang TB, Lee TK, Ng KT, Fan ST, Lo CM. Attenuation of acute phase shear stress by somatostatin improves small-for-size liver graft survival. *Liver Transpl* 2006; 12: 621-627 [PMID: 16555322 DOI: 10.1002/lt.20630]
52 Yamanaka K, Hatano E, Narita M, Kitamura K, Yanagida A, Asechi H, Nagata H, Taura K, Nitta T, Uemoto S. Olprinone attenuates excessive shear stress through up-regulation of endothelial nitric oxide synthase in a rat excessive hepatectomy model. *Liver Transpl* 2011; 17: 60-69 [PMID: 21254346 DOI: 10.1002/lt.22189]
53 Wen B, Liang J, Deng X, Chen R, Peng P. Effect of fluid shear stress on portal vein remodeling in a rat model of portal hypertension. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 545018 [PMID: 25892988 DOI: 10.1155/2015/545018]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

同行评价

本文语言浅显易懂, 条理清晰, 逐层推进, 并对国内外研究进展进行了总结. 作者在结论部分提到剪切力在其他疾病中对肝窦内皮细胞的作用, 提示剪切力的研究对肝脏疾病研究的意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1056-1060

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1056

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

基础研究 BASIC RESEARCH

D–二聚体在急性胰腺炎中的特点

张卫平, 吴银亚, 张超杰, 向正国, 李科军, 陈旭峰

背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病率有逐年增高趋势, 20%-30%的患者临床经过凶险. 相关研究显示D-二聚体(D-dimer, DD)与AP存在相关性, 可能是判断重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)严重程度的敏感指标, 但研究主要集中在轻、重度患者的对比中; 参考新的指南, 本研究对比了轻、中、重3组的患者数据资料, 且结合年龄因素重点研究.

张卫平, 张超杰, 解放军101医院普外科 江苏省无锡市 214000

吴银亚, 向正国, 李科军, 陈旭峰, 解放军101医院消化内科 江苏省无锡市 214000

张卫平, 住院医师, 主要从事普通外科的临床工作.

作者贡献分布: 本研究由张卫平、吴银亚、张超杰、向正国、李科军及陈旭峰完成; 吴银亚参与数据统计; 写作由张卫平独立完成.

通讯作者: 张卫平, 住院医师, 214000, 江苏省无锡市兴源北路101号, 解放军101医院普外科. zwp87@163.com
电话: 0510-85142394

收稿日期: 2017-01-03
修回日期: 2017-03-08
接受日期: 2017-03-21
在线出版日期: 2017-04-28

Characteristics of plasma D-dimer level in acute pancreatitis

Wei-Ping Zhang, Yin-Ya Wu, Chao-Jie Zhang, Zheng-Guo Xiang, Ke-Jun Li, Xu-Feng Chen

Wei-Ping Zhang, Chao-Jie Zhang, Department of General Surgery, the 101 Hospital of PLA, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

Yin-Ya Wu, Zheng-Guo Xiang, Ke-Jun Li, Xu-Feng Chen, Department of Gastroenterology, the 101 Hospital of PLA, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei-Ping Zhang, Resident Physician, Department of General Surgery, the 101 Hospital of PLA, 101 Xingyuan North Road, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China. zwp87@163.com

Received: 2017-01-03
Revised: 2017-03-08
Accepted: 2017-03-21
Published online: 2017-04-28

Abstract

AIM

To analyze the relationship between clinical characteristics and plasma D-dimer (DD) level in patients with acute pancreatitis (AP) diagnosed over the past 2 years at the 101 Hospital of PLA.

METHODS

From 2014 to 2016, 152 patients diagnosed with AP were divided into three groups according to the severity of illness: a mild acute pancreatitis (MAP) group (111 cases), a moderately severe acute pancreatitis (MSAP) group (52 cases), and a severe acute pancreatitis (SAP) group (9 cases). The correlation of plasma level of D-dimer with Ranson and CTSI scores, length of stay, and hospitalization cost was analyzed.

RESULTS

Plasma level of D-dimer was significantly higher in the MSAP and SAP groups than in the MAP group ($P < 0.01$), but there was no significant difference between the MSAP and SAP groups. In addition, hospitalization days and cost differed significantly among the three groups ($P < 0.01$). Plasma level of D-dimer was positively correlated with length of stay, hospitalization cost, Ranson score, and CTSI score ($r = 0.429, 0.436, 0.402, 0.447$).

CONCLUSION

Plasma level of D-dimer increases with the increase in the severity of AP, and it positively correlates with hospitalization time, cost, Ranson score, and CTSI score. Plasma level of D-dimer may be used for early evaluation of

同行评议者

江丽萍, 副主任护师, 浙江省中医院护理部; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科; 郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科

the severity of AP.

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

Key Words: Acute pancreatitis; D-dimer; Prognosis

Zhang WP, Wu YY, Zhang CJ, Xiang ZG, Li KJ, Chen XF. Characteristics of plasma D-dimer level in acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1056-1060 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1056.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1056

摘要

目的

回顾性分析无锡101医院近2年来急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者D-二聚体(D-dimer, DD)值与临床特点, 探讨DD与病情严重程度的相关性, 为其临床研究提供参考.

方法

收集解放军101医院2014-04-01/2016-04-01 AP患者, 记载临床特点, 根据病情分为轻、中、重3组, 分析AP患者DD水平、住院时间、费用、Rason评分及CT严重度指数(CT severity index, CTSI)评分.

结果

符合要求者共172例, 其中轻度急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)组111例, 中度重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)组52例, 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)组9例. DD水平在MSAP、SAP组中明显高于MAP组, 有统计学意义(P<0.01), 但MSAP组对比SAP组无明显差异; 另外住院天数及费用3组间呈递增, 有统计学差异. 将3组患者中年龄<60岁分为中青年组, 年龄≥60岁为老年组, 其中SAP、MSAP两组中老年患者明显高于中青年患者(P<0.05), SAP组中未见明显差异; 老年患者中MAP、MSAP、SAP 3组DD水平均无统计学差异. DD与住院天数、费用、CTSI分级、Ranson评分系统的相关系数分别为0.429、0.436、0.402、0.447, 呈正相关.

结论

DD在AP患者显著增高, 中、重度组尤为明显, 与住院时间、费用、评分呈正相关, 本研究表明血浆DD体对AP严重程度的早期判断有一定的意义, 但对于老年AP患者以及对MSAP和SAP患者的判断效果欠佳.

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

关键词: 急性胰腺炎; D-二聚体; 预测

核心提要: 结合新的指南, 本研究回顾分析解放军101医院轻、中、重中D-二聚体(D-dimer, DD)值, 并结合年龄因素回顾性研究, 结果表明DD对急性胰腺炎严重程度的早期判断有一定的意义, 但对于老年患者, 以及对中度重症急性胰腺炎与重症急性胰腺炎对比的判断效果欠佳.

张卫平, 吴银亚, 张超杰, 向正国, 李科军, 陈旭峰. D-二聚体在急性胰腺炎中的特点. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1056-1060 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1056.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1056

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的急腹症, 指多种病因引起的胰酶激活, 继以胰腺局部炎症反应为主要特征, 伴或不伴有其他器官功能改变的疾病[1], 其发病率有逐年增高趋势, 大多数患者的病程呈自限性, 20%-30%的患者临床经过凶险[2]. 微血栓形成致胰腺微循环障碍作为一种持续的损伤机制贯穿AP的整个发展过程, D-二聚体(D-dimer, DD)是继发性纤维蛋白溶解功能亢进的特异性指标之一, 其血浆水平增高可反映体内纤维蛋白水平较高, 有血栓形成的倾向; 另外DD增多, 可促进局部炎症细胞生成, 并促进其释放相关因子, 导致凝血功能亢进, 加重血栓形成[3]. 相关研究[4,5]显示DD与AP存在相关性, 可能是判断重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)严重程度的敏感指标. 但主要集中在轻症、重症胰腺炎的对比中[6,7], 本研究回顾分析解放军101医院轻度急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)、SAP中DD值, 并结合年龄因素, 以探讨DD在与AP诊治过程中的意义, 为其研究提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 收集解放军101医院消化内科2014-04-01/2016-04-01确诊为AP的住院患者, AP诊断标准、胰腺CT分级标准参照中国AP

研发前沿

SAP是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症, 对患者的生命安全造成严重影响. DD值能够早期预测AP的严重程度是目前研究的热点, 但DD升高的影响因素众多, 单项检测预测胰腺炎的严重程度特异性欠佳, 仍需进一步研究.

相关报道

Kong等研究发现DD值在轻、重度AP患者中有明显差异, 与AP严重程度成相关性, 能及早判断病情发展, 预测疾病预后.

创新盘点
DD值与AP严重程度成相关性, 但既往研究主要集中在轻、重度患者的对比中, 本文参考新的指南, 对比了轻、中、重3组的患者数据资料, 并结合年龄因素进行了重点研究.

表 1 一般资料

一般资料	MAP	MSAP	SAP
数量	111	52	9
年龄(岁)	57(21-79)	54(33-67)	67(37-88)
病因			
胆源性	97	35	5
高脂血症	4	10	2
其他	10	7	2
气管切开	0	0	3
手术/腹腔穿刺	0	2	4
真菌感染	0	2	7
死亡	0	0	4(44)
抗生素使用	98%	100%	100%
抗凝治疗	0	2	3

MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎.

表 2 观察指标

分组	DD(mg/L)	时间(d)	费用(元)	CRP(mg/L)
MAP(111)	1.557 ± 1.198	8.83 ± 2.08	10664 ± 2572	41.45 ± 39.69
MSAP(52)	2.542 ± 2.429	14.10 ± 2.41	22287 ± 4455	56.12 ± 42.09
SAP(9)	3.032 ± 3.012	20.89 ± 4.02	37347 ± 6031	90.85 ± 68.69

MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; DD: D-二聚体; CRP: 受体蛋白.

诊治指南[1], 排除标准: (1)相关资料不全者; (2)发病超过24 h者; (3)近期服用抗凝药物者; (4)合并血液系统疾病、恶性肿瘤、严重心肺肝肾器质性疾病、结缔组织疾病等; 进行筛选. 符合要求者共172例, 男性98例, 女性74例, 年龄21-88岁, 其中胆源性AP 132例, 高三酰甘油血症AP 13例, 其他27例. 按CT严重度指数(CT severity index, CTSI)评分>4, Ranson评分>3定为MSAP, 其中有器官衰竭持续48 h以上者定为SAP; 将AP患者分为MAP组、MSAP组和SAP组, 其中MAP组111例, MSAP组52例, SAP组9例. 3组一般资料无统计学差异(表1).

1.2 方法 3组患者均于入院后24 h内采取外周静脉血行血常规、受体蛋白(cAMP receptor protein, CRP)、凝血功能、DD等检测(Destiny max血凝仪, 光学比浊法), 各组患者入院24 h完成Rason评分, 腹部CT检查及CTSI评分; 患者出院后记录住院天数、费用等.

统计学处理 3组患者的血常规、CRP、DD值、住院时间、费用及Rason评分、CTSI评分结果以mean±SD表示, 使用SSPS17.0对数据进行t检验、相关性检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义. 相关性分析, 采用非参数Spearman等相关分析.

应用要点
DD值对AP严重程度的早期判断有一定的意义, 但对于老年患者, 以及对中度重症急性胰腺炎与SAP对比的判断效果欠佳. 另外早期应用抗凝治疗是否对其预后有益是今后的研究方向.

2 结果

2.1 3组各项数据比较 DD在MSAP、SAP组中水平明显高于MAP组, 有统计学意义(P<0.01), 但MSAP组对比SAP组无明显差异; 另外住院天数及费用3组间呈递增, 有统计学差异. CRP值明显高于正常值, 但3组间无统计学差异(表2).

2.2 高龄对DD水平的影响 将3组患者中年龄<60岁分为中青年组, 年龄≥60岁为老年组, 其中SAP、MSAP两组中老年患者明显高于中青年患者, 有统计学意义(MAP: 中青年78例, 老年33例, P = 0.024; MSAP: 中青年25例, 老年27例, P = 0.047), SAP组未见明显差异(中青年4例, 老年5例, P = 0.147). 老年患者中MAP、MSAP、SAP 3组中DD水平均无统计学差异; 中青年患者MSAP组DD水平明显高于SAP组, 有统计学差异, 但MSAP组与SAP组仍无明显

表 3　各组中不同年龄段D-二聚体值的对比

分组	中青年	老年	*P*值
MAP	1.351 ± 1.304	2.183 ± 1.881	0.024
MSAP	1.722 ± 1.529	2.810 ± 2.796	0.047
SAP	2.712 ± 2.607	3.976 ± 3.964	0.147

MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎.

差异(表3).

2.3 DD与住院天数、费用、CT评分、Ranson评分系统的相关性 DD与住院天数、费用、CT评分、Ranson评分系统的相关性检验: DD与住院天数、费用、CTSI分级、Ranson评分系统的相关系数分别为0.429、0.436、0.402、0.447(均$P<0.01$).

3 讨论

DD作为纤溶亢进的分子标志物, 其高低与AP的分类、病情轻重的关系是当前研究的热点[8-10], 本研究回顾性分析解放军101医院2013-2014年间AP临床特点发现, AP患者DD增高, MSAP、SAP比较MAP增高明显, 与相关研究相符[11]; 且DD值与住院时间、费用等数据显著相关, 从另一方面说明DD值与AP严重程度相关; 但本研究中MSAP与SAP两组中DD值比较无明显差异, 分析原因可能与样本数、年龄有关; 另外判断MSAP与SAP主要由器官衰竭是否>72 h决定, 也许疾病初期DD检验结果未能准确反映二者区别, 预测效果欠佳.

考虑年龄对DD值的影响[12], 本研究将3组患者分为中青年组、老年组, 数据显示: MAP、MSAP组老年患者DD水平明显高于中青年组, 但在重度组之间未见明显差异, 老年人本身存在增龄性血流动力学异常、凝血和纤溶系统的失衡、血管内皮损伤, 而老年AP患者上述差异更加显著, 与处于高凝状态等因素有关[13]. 但重度组差异不明显, 且老年患者中MAP、MSAP、SAP 3组DD水平均无统计学差异; 分析原因可能是老年AP患者伴有高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病比例偏高, 致DD水平增高, AP本身所致微循环障碍对DD结果影响程度不及其他因素.

同时研究中, 观察到作为炎症反应标志物的另一个重要指标CRP, AP患者较正常值明显增高, 但其水平并不随疾病严重度的增加而有显著升高, 各组之间差异无统计学意义. 与相关研究结果不符[14,15], 可能与发病时间有关.

本研究回顾性分析了2年内解放军101医院AP诊治情况, 其中发病以胆源性为主, 入院后血DD、CRP结果增高, 其中DD在中、重度组尤为明显, 且与住院时间、费用、评分呈正相关, 本研究表明血浆DD对AP严重程度的早期判断有一定的意义(优于CRP), 但因其影响因素较多, 尤其对于老年AP患者及对MSAP和SAP患者的判断效果欠佳. 由于本研究系回顾性, 仅仅检测了入院24 h的首次DD结果, 未能系统观察病程中检测结果变化; 且未能对凝血功能、及抗凝治疗作进一步研究, 存在局限性. 另外资料整理过程中发现一些问题, 如抗生素使用、早期病因诊断、SAP的多学科联合诊治等尚需要进一步实践. 随着对AP的研究进一步深入, 指南的推广; 规范化、个体化的治疗将更好地在基层医院实施.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222

2 De Waele JJ. Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 174-180 [PMID: 21506053 DOI: 10.1055/s-0031-1275529]

3 Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-152 [PMID: 18191686 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60107-5]

4 Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, Milic N, Bumbasirevic V, Jeremic V, Djukic V, Stefanovic B, Stefanovic B, Milosevic-Zbutega G, Gregoric P. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure. *Pancreas* 2009; 38: 655-660 [PMID: 19436232 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a66860]

5 孔浩, 丁震, 朱先超, 高晓阳, 孙圣斌, 吴杰, 赵刚, 王春友, 候晓华. 急性胰腺炎患者血浆D-二聚体变化与病情相关性研究. 中华内科杂志 2007; 46: 1011-1013

6 Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. D-dimer as a marker of severity in patients with

名词解释

胰腺炎(AP)分级: 自1992年亚特兰大AP定义及分类标准颁布以来, 学术界一直以“轻症”和“重症”划分AP. 近年来, 已有多个胰腺病社团组织有关方面专家和学者, 提出了对AP严重程度新的分级: 例如将AP划分为“轻、中、重”三个等级, 主要是以有无器官功能衰竭和是否为持续性器官衰竭来划分.

同行评价

本文检测并回顾性分析了无锡101医院近2年来急性胰腺炎患者血浆中DD值, 结合临床资料, 探讨血浆DD与病情严重程度的相关性, 旨在为其临床诊治提供参考依据.

severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 259-265 [PMID: 21667053 DOI: 10.1007/s00534-011-0414-5]

7 曹勇, 吕纯业, 黄林义, 赵勇, 周堃. D-二聚体检测对重症急性胰腺炎的临床意义. 南京医科大学学报(自然科学版) 2013; 33: 378-380

8 Boskovic A, Pasic S, Soldatovic I, Milinic N, Stankovic I. The role of D-dimer in prediction of the course and outcome in pediatric acute pancreatitis. *Pancreatology* 2014; 14: 330-334 [PMID: 25163808 DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.015]

9 Ji L, Lv JC, Song ZF, Jiang MT, Li L, Sun B. Risk factors of infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 428-433 [PMID: 27498584 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60043-1]

10 Yang N, Zhang DL, Hao JY. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 633-641 [PMID: 26663012 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60376-9]

11 Gomercic C, Gelsi E, Van Gysel D, Frin AC, Ouvrier D, Tonohouan M, Antunes O, Lombardi L, De Galleani L, Vanbiervliet G, Filippi J, Schneider S, Tran A, Hébuterne X. Assessment of D-Dimers for the Early Prediction of Complications in Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 980-985 [PMID: 27253234 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000654]

12 Kassim NA, Farid TM, Pessar SA, Shawkat SA. Performance Evaluation of Different d-Dimer Cutoffs in Bedridden Hospitalized Elderly Patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; : [PMID: 27572889 DOI: 10.1177/1076029616665165]

13 Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruip MJ, Bounameaux H, Büller HR, Roy PM. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010; 340: c1475 [PMID: 20354012 DOI: 10.1136/bmj.c1475]

14 黄志辉, 刘序友, 王捷鹏. 急性胰腺炎患者D-二聚体和C-反应蛋白水平变化及其与MODS相关性研究. 吉林医学 2014; 35: 5614-5615

15 Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, Sahu MK. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark* 2015; 2015: 519534 [PMID: 26345247 DOI: 10.1155/2015/519534]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1061-1070

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1061 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

肠胃清方对人结肠癌HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤miR-30a/Beclin1通路的影响

张瑞娟, 许建华, 孙 珏, 梁 芳, 张 勇, 余倩云, 范忠泽

张瑞娟, 上海市普陀区人民医院中医科 上海市 200060

许建华, 孙珏, 梁芳, 张勇, 余倩云, 范忠泽, 上海中医药大学附属普陀医院中医肿瘤科 上海市 200062

张瑞娟, 主治医师, 主要从事中医药治疗肿瘤的研究.

基金项目: 上海市普陀区卫生系统自主创新科研基金资助项目, No. 普KW15204.

作者贡献分布: 此课题由范忠泽与许建华设计; 研究过程由张瑞娟操作完成; 研究所用试剂及分析工具由孙珏与梁芳提供; 数据分析由张瑞娟与张勇完成; 本论文写作由张瑞娟与余倩云完成.

通讯作者: 范忠泽, 教授, 主任医师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院中医肿瘤科.
ptyutcm@163.com
电话: 021-22233902

收稿日期: 2017-01-11
修回日期: 2017-03-09
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-28

Effect of Changweiqing on miR-30a/Beclin1 pathway in subcutaneous xenografts of human colon cell line HCT116/L-OHP in nude mice

Rui-Juan Zhang, Jian-Hua Xu, Jue Sun, Fang Liang, Yong Zhang, Qian-Yun Yu, Zhong-Ze Fan

Rui-Juan Zhang, Department of TCM, Shanghai Putuo District People's Hospital, Shanghai 200060, China

Jian-Hua Xu, Jue Sun, Fang Liang, Yong Zhang, Qian-Yun Yu, Zhong-Ze Fan, Department of TCM Oncology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: Shanghai Putuo District Health System Innovation Research Fund, No. KW15204.

Correspondence to: Zhong-Ze Fan, Professor, Chief Physician, Department of TCM Oncology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. ptyutcm@163.com

Received: 2017-01-11
Revised: 2017-03-09
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-28

Abstract

AIM

To evaluate the correlation of miR-30a and autophagy gene Beclin1 with chemoresistance and to explore the possible mechanism for Changweiqing to reverse drug resistance in colon cancer therapy.

METHODS

A xenograft tumor model of oxaliplatin-resistant human colon cancer cell line HCT116/L-OHP was established in nude mice, and the mice were randomly divided into a control group, an L-OHP (oxaliplatin) group, a Changweiqing group, a low-dose Changweiqing + L-OHP group, and a high-dose Changweiqing + L-OHP group. The expression of miR-30a, Beclin1, and LC3 was evaluated by RT-PCR and immunohistochemistry, and cell apoptosis was evaluated by TUNEL assay.

RESULTS

The up-regulation of Beclin1 and LC3 expression, down-regulation of miR-30a expression, and decrease of apoptosis were observed in the L-OHP group. However,

背景资料
结直肠癌是一种高发的消化系恶性肿瘤, 据2017年美国癌症预测数据显示: 结直肠癌的发病率及死亡率在美国十大癌症中均位居第3位. 2015年中国癌症总发病429.16万例, 总死亡281.42万例, 结直肠癌位居全国癌症发病及死亡的第5位.

同行评议者
霍介格, 主任中医师, 江苏省中医药研究院肿瘤科; 李杰, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科; 禹正杨, 副教授, 南华大学附属第一医院

研发前沿
结直肠癌是一种高发的消化系恶性肿瘤, 目前化疗是主要治疗方法, 但肿瘤化疗耐药严重影响其疗效, 降低患者生存率, 因此探讨肿瘤耐药的机制并寻找有效的逆转药物, 是当前肿瘤研究中的热点和难点.

the down-regulation of Beclin1 and LC3 expression, up-regulation of miR-30a expression, and increase of apoptosis were observed in the Changweiqing plus L-OHP groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$).

CONCLUSION
L-OHP-induced protective autophagy to reduce apoptosis may be the mechanism of drug resistance. Changweiqing can reverse drug resistance, possibly by inhibiting autophagy and regulating the miR-30a/Beclin1 signal transduction pathway.

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

Key Words: Changweiqing; Oxaliplatin; Colon cancer; miR-30a; Autophagy; Resistance

Zhang RJ, Xu JH, Sun J, Liang F, Zhang Y, Yu QY, Fan ZZ. Effect of Changweiqing on miR-30a/Beclin1 pathway in subcutaneous xenografts of human colon cell line HCT116/L-OHP in nude mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1061-1070 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1061.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1061

摘要

目的
本课题旨在分子生物学技术和中医基础理论指导下, 从miRNAs与自噬相关联的角度, 讨论miR-30a与自噬基因*Beclin1*在结肠癌化疗耐药中的相关性, 并探讨肠胃清对miR-30a介导自噬的调控作用及逆转结肠癌耐药的分子机制.

方法
建立人结肠癌耐奥沙利铂(L-OHP)细胞株HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤模型, 随机分为空白组、L-OHP组、肠胃清方组、肠胃清方低剂量+L-OHP组、肠胃清方高剂量+L-OHP组. 治疗结束后采用RT-PCR、免疫组织化学、Tunnel等研究肠胃清对瘤体组织中miR-30a、Beclin1、LC3的表达及细胞凋亡的影响.

结果
奥沙利铂组可见Beclin1、LC3的上调, miR-30a的下调, 细胞凋亡的减少. 而肠胃清联用奥沙利铂组可见Beclin1、LC3的下调, miR-30a的上调, 细胞凋亡的增加($P<0.05$或$P<0.01$).

结论
奥沙利铂诱导保护性自噬导致细胞凋亡减少可能是其耐药的机制. 肠胃清可通过调控miR-30a/Beclin1通路而抑制自噬逆转结肠癌耐药.

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

关键词: 肠胃清; 奥沙利铂; 结肠癌; miR-30a; 自噬; 耐药

核心提要: 研究发现肿瘤细胞可通过自噬途径逃避和修复化疗对细胞的损伤, miRNA可介导肿瘤细胞的自噬活性参与化疗耐药. 本研究发现肠胃清通过上调miR-30a的表达抑制其靶基因*Beclin1*而发挥抑制自噬的作用, 从而逆转化疗耐药.

张瑞娟, 许建华, 孙珏, 梁芳, 张勇, 余倩云, 范忠泽. 肠胃清方对人结肠癌HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤miR-30a/Beclin1通路的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1061-1070 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1061.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1061

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种高发的消化系恶性肿瘤之一. 近年来, 随着物质生活水平提高、膳食结构改变、人口老龄化趋势、内窥镜技术和影像学检查的发展, 结直肠癌发病率的上升非常显著, 严重威胁人类的健康. 据2017年美国癌症数据显示: 结直肠癌的发病率及死亡率在美国十大癌症中均位居第3位[1]. 2015年中国癌症总发病429.16万例, 总死亡281.42万例, 结直肠癌位居全国癌症发病及死亡的第5位[2]. 化疗仍是治疗结直肠癌的主要方法, 但却普遍存在耐药现象, 耐药限制了化疗的疗效甚至导致化疗失败, 因此如何逆转结直肠癌耐药, 提高化疗的敏感性是临床急需解决的课题.

1 材料和方法

1.1 材料 (1)实验细胞与动物: 人结肠癌耐奥沙利铂细胞株HCT116/L-OHP为实验室本课题组前期自行诱导, 培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液(含青霉素、链霉素各100 U/mL)中, 37 ℃及50 mL/L CO_2饱和湿度培养箱中常规培养, 培养体系中加入终浓度为5 μg/mL的

L-OHP以维持耐药性, 实验在停用L-OHP培养2 wk后取处于对数生长期的细胞经MTT法检测, 对L-OHP的耐药倍数达8.15倍. Balb/c裸小鼠, ♂, 4-6周龄, 购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 动物许可证号为SCXK(沪): 2008-0016. 常规饲养于上海中医药大学附属普陀医院SPF级动物实验室[动物实验室许可证号: SYXK(沪)2008-0055]; (2)实验试剂与仪器: 二氧化碳恒温培养箱(CELL240型), 德国贺利氏公司; 倒置显微镜, 日本Olympus公司; 眼科剪、眼科弯镊, 上海器材厂; 950 mL/L乙醇(分析纯), 上海振兴化工厂; 奥沙利铂, 江苏恒瑞医药股份有限公司; 甲醇(分析纯), 上海振兴化工厂; EDTA, Sigma公司; β-actin抗体, Santa Cruz公司; LC3A/B, Beclin1抗体, Proteintech公司; 辣根过氧化酶标记的羊抗兔, Proteintech Group; RT-PCR, Takara公司; 引物, 南通百奥迈科生物技术公司; 中药复方肠胃清由生黄芪30 g、党参15 g、生白术15 g、八月札24 g、薏苡仁30 g、野葡萄藤30 g、红藤30 g、猪苓24 g, 由上海中医药大学中药学院水提制备浸膏粉, 1 g浸膏粉含生药6.06 g.

1.2 方法

1.2.1 皮下移植瘤的建立: 取对数生长期HCT116/L-OHP细胞, 将细胞用0.25%胰蛋白酶(Trypsin)消化后收集到离心管中, 然后用磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffered saline, PBS)分别制成浓度为2×10^6/mL的细胞悬液. 取4-6周龄Balb/c♂裸鼠6只, 体质量20 g±2 g. 常规消毒裸鼠右前肢的腋部皮下, 用1 mL微量注射器及23号针头吸取HCT116/L-OHP单细胞悬液, 确定针头位于裸小鼠右前肢的腋部皮下后, 注入0.2 mL制备好的单细胞悬液, 术毕酒精棉球压迫穿刺点半分钟, 隔离鼠笼内SPF条件下, 恒温恒湿饲养. 经过12-20 d, 待皮下肿瘤生长至直径约100-200 mm^{3}左右, 选择肿瘤生长旺盛且无破溃的荷瘤鼠, 作为供瘤鼠, 脱颈椎处死, 皮肤予1%碘伏、750 mL/L乙醇消毒, 小心用眼科剪剪开皮肤, 沿移植瘤包膜小心剥离皮下肿瘤组织, 将剥离的移植瘤块于无菌条件下, 生理盐水冲洗净表面的血污, 去除坏死组织和纤维组织, 将瘤体剪碎至1 mm^{3}大小的组织块, 在超净工作台下用20号套管针接种于裸小鼠右侧前肢腋部皮下.

1.2.2 分组及给药方式: 待裸鼠皮下移植瘤生长至150-300 mm^{3}时, 选择移植瘤瘤体生长良好、无出血坏死、瘤周无感染病灶的50只荷瘤鼠作为实验模型, 并随机分为5组, 每组各10只, 分别是: 空白组(Control): 腹腔注射蒸馏水(每周一、三、五各1次), 生理盐水灌胃(每周一、二、三、四、五各1次); 奥沙利铂组(L-OHP): 腹腔注射奥沙利铂5 mg/kg(每周一、三、五各1次), 生理盐水灌胃(每周一、二、三、四、五各1次); 肠胃清组(H-CWQ): 肠胃清高剂量13.42 g/kg灌胃(每周一、二、三、四、五各1次), 腹腔注射蒸馏水(每周一、三、五各1次); 肠胃清低剂量联合奥沙利铂组(L-CWQ+L-OHP): 肠胃清低剂量6.71 g/kg灌胃, (每周一、二、三、四、五各1次), 腹腔注射奥沙利铂5 mg/kg(每周一、三、五各1次); 肠胃清高剂量联合奥沙利铂组(H-CWQ+L-OHP): 肠胃清高剂量13.42 g/kg灌胃(每周一、二、三、四、五各1次), 腹腔注射奥沙利铂5 mg/kg(每周一、三、五各1次), 各组给药时间均为4 wk. 本实验体内奥沙利铂给药采用最大耐受剂量概念(maximum tolerated dose, MTD), 是指动物能够耐受的而不引起动物死亡的最高剂量, 根据前期研究发现裸鼠对奥沙利铂的MTD为10 mg/kg, 故采用其半剂量给药即5 mg/kg, 肠胃清给药根据人与小鼠等效剂量换算公式计算[3].

1.2.3 免疫组织化学检测蛋白表达: 将瘤体组织置于石蜡之中, 进行冷冻, 使石蜡变成固态; 置于石蜡切片机上切片, 将石蜡切片置于烘箱中58 ℃烤2-4 h, 石蜡切片常规二甲苯, 乙醇脱蜡至水, PBS洗3 min×3 min; 用柠檬酸钠抗原修复液, pH 6.0煮沸热修复(95 ℃ 15 min), 保温15 min, 室温自然冷却, PBS洗3 min×3 min; 3%的H_2O_2抑制内源性过氧化物酶室温下孵育10 min; PBS洗3 min×3 min, 10%正常胎牛血清室温孵育30 min, PBS洗3 min×3 min; 一抗4 ℃, 孵育过夜; PBS洗3 min×3 min; 二抗37 ℃孵育1.5 h, PBS洗3 min×3 min; DAB显色3-5 min; 苏木素复染30 s, 盐酸酒精分化1 s; 脱水吹干后, 树脂封片; 镜下观察, 细胞核呈紫蓝色, 阳性细胞显示为棕黄色或黄色. Beclin1阳性表达于细胞浆, LC3阳性表达于细胞浆、细胞间质和细胞核. 免疫组织化学阳性细胞用Image Proplus 6.0数码医学图像分析系统定量分析测定, 每张切片在200倍光镜下随机观察3

相关报道

Zou等发现miR-30a通过抑制Beclin1表达增加子宫颈癌HeLa细胞对顺铂的敏感性, 同时体内实验发现V-miR-30a可减小裸鼠肝癌Heps细胞移植瘤的瘤体体积而增加顺铂抑制肿瘤的疗效.

创新盘点

本实验构建结肠癌耐奥沙利铂细胞HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤的动物模型, 可更好模拟体内化疗耐药的特征, 观察中药复方肠胃清通过对miR-30a/Beclin1通路的调控, 逆转结肠癌化疗耐药的作用及机制.

个具有代表性的视野, 阳性率以积分光密度值(IOD/AREA)来表示.

1.2.4 实时荧光定量PCR检测Beclin1的表达: 取移植瘤组织移入匀浆机中, 运用TRIzol法抽提总RNA, 逆转录成cDNA, 按PrimeScript® RT reagent Kit(Perfect Real Time)反转录试剂盒说明书进行反应, 得到的cDNA进一步进行PCR实验. Beclin1引物序列: 上游引物: 5'CTGAGGGATGGAAGGGTCTA3', 下游引物: 5'CCTGGGCTGTGGTAAGTAATG3'. PCR反应体系: 实验结果运用使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法测定了各组细胞中mRNA的相对表达水平. 计算公式: ΔCt = 检测基因Ct值的平均值-管家基因(β-actin)Ct值得平均值. ΔΔCt = 待测组ΔCt-对照组ΔCt. 因此待测基因的表达量由$2^{-\Delta\Delta Ct}$来进行计算. 结果表示mRNA在实验组于空白组的表达倍数.

1.2.5 实时荧光定量PCR检测mRNA miR-30a的表达: 取移植瘤组织移入匀浆机中, 运用TRIzol法抽提miRNA, 总miRNA逆转录为cDNA按One Step PrimeScript® miRNA cDNA Synthesis Kit(Perfect Real Time)反转录试剂盒说明书进行反应. 实验结果运用使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法测定了各组细胞中miRNA的相对表达水平. miR-30a-5p引物序列: 上游引物: 5'TGTAAACATCCTCGACTGGAAG3'. 计算公式: ΔCt = 检测基因(miR-30a等)Ct值的平均值-管家基因(U6 snRNA)Ct值得平均值. ΔΔCt = 待测组ΔCt-对照组ΔCt. 因此待测基因的表达量由$2^{-\Delta\Delta Ct}$来进行计算. 结果表示miRNA在实验组于空白组的表达倍数.

1.2.6 原位末断转移酶标记法(TUNEL法)检测细胞凋亡: 脱蜡和水合: 二甲苯Ⅰ(15 min), 二甲苯Ⅱ(15 min), 二甲苯Ⅲ(15 min), 无水酒精(5 min), 无水酒精(5 min), 95%酒精(5 min), 75%酒精(5 min), TBS漂洗(5 min×3 min), 小心干燥样品周围的玻片部分; 样品透性处理: 用PH = 8.0的Tris-Hcl稀释蛋白酶K至20 μg/mL, 组织用100 μL的蛋白酶K覆盖, 室温孵育20-30 min, TBS漂洗(5 min×3 min); 灭活内源过氧化物酶: 用甲醇按1∶10稀释30%的H_2O_2到3%, 组织以100 μL 3%H_2O_2覆盖, 室温孵育5 min, TBS漂洗(5 min×3 min), 小心不要干燥样品周围的玻片部分, 平衡及标记反应(TdT酶用之前要离心, 使管壁的液体离到下面), 5×TdT平衡缓冲液用dh20溶液按1∶5稀释, 以100 μL 1×TdT平衡缓冲室温孵育10-30 min, 同时准备标记反应混合物, 小心吸去样品上多余的平衡缓冲液, 立即加入TdT标记反应混合物, 每个样品60 μL(以完全覆盖组织为宜), 37 ℃孵育1.5 h; 标记反应的终止: 用TBS洗涤(5 min×3 min), 以终止缓冲液100 μL室温孵育5min, TBS再次洗涤(5 min×3 min), 让多余液体流干, 检测以100 μL封闭缓冲液室温孵育10 min, 以封闭缓冲液稀释50×偶联物按1∶50稀释, 小心吸去样品上封闭缓冲液, 注意不要接触到样品, 并立即加100 μL偶联物, 37 ℃孵育30 min, TBS漂洗(5 min×3 min), 让多余液体流干, 滴加DAB溶液, 在显微镜下控制显色, 阳性明显且无背景, 用dh20溶液终止显色; 复染: 用苏木精复染1 min, 水洗5 min, 盐酸酒精分化1 s, 返蓝15 min; 脱水透明: 75%酒精(5 min), 90%酒精(5 min), 95%酒精(5 min), 无水酒精(5 min), 二甲苯Ⅰ(10 min), 二甲苯Ⅱ(10 min), 二甲苯Ⅲ(10 min)封片, 滴中性树脂, 加盖玻片. 镜下观察块状棕黄色为阳性表达, 阳性定位为细胞核. 阳性率分析同免疫组织化学法.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 数据用mean±SD表示. 两独立样本均数比较采用Independent-Samples *t* Test分析; 若数据具备正态性和方差齐性, 多样本均数比较采用one-way ANOVA分析, 组间两两比较采用SNK-*q*和LSD法检验; 若数据不具备正态性和方差齐性, 则进行Welch检验, 组间两两比较采用Dunnett's T3法检验, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肠胃清对皮下移植瘤Beclin1、LC3表达的影响 实验结果发现L-OHP组Beclin1、LC3蛋白表达高于Control组, 有显著性差异($P<0.01$), 提示奥沙利铂可以上调Beclin1、LC3的表达, 诱导肿瘤发生自噬现象; H-CWQ+L-OHP组和L-CWQ+L-OHP组Beclin1、LC3蛋白表达低于L-OHP组, 有显著性差异($P<0.01$), H-CWQ+L-OHP组低于L-CWQ+L-OHP组, 有显著性差异($P<0.05$或$P<0.01$). 提示肠胃清可以下调Beclin1、LC3的表达, 抑制自噬现象, 并存在量效关系(表1, 图1).

2.2 肠胃清对皮下移植瘤Beclin1 mRNA表达的

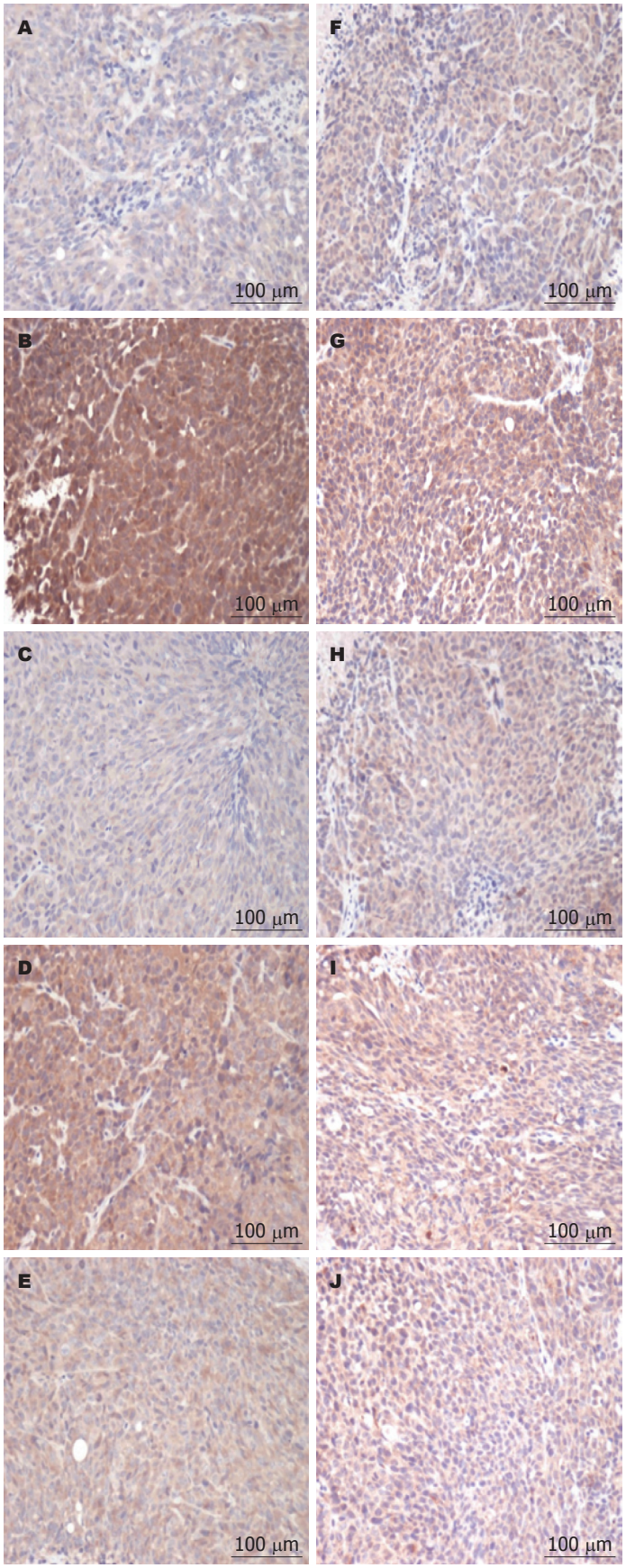


图 1　各组裸鼠皮下移植瘤Beclin1、LC3蛋白表达(SP法 × 200). A-E: Beclin1蛋白表达; F-J: LC3蛋白. A, F: Control; B, G: L-OHP组; C, H: H-CWQ; D, I: L-CWQ+L-OHP; E, J: H-CWQ+L-OHP.

■应用要点

本文以结肠癌耐奥沙利铂细胞、裸鼠结肠癌皮下移植瘤模型为研究对象，阐明肠胃清逆转结肠癌耐药的分子机制及新的作用靶点，为其在现代医学中进一步开发应用、研制新的高效低毒的抗肿瘤药物提供实验依据.

名词解释

自噬: 自体吞噬, 其特征是细胞内出现大量双层膜自吞噬泡, 吞噬泡内为胞质及受损的细胞器. 肿瘤细胞在接触细胞毒药物后能够利用自噬而保持生存, 自噬发挥着保护肿瘤细胞逃避凋亡的作用而导致化疗耐药.

表 1　各组裸鼠移植瘤Beclin1、LC3蛋白表达的比较 (n = 3, mean ± SD)

分组	积分光密度值(IOD/AREA)	
	Beclin1	LC3
Control	0.001305 ± 0.000151^{de}	0.009182 ± 0.000850^{df}
L-OHP	0.169267 ± 0.053629^{bf}	0.052316 ± 0.010591^{bf}
H-CWQ	0.001532 ± 0.000011^{de}	0.004219 ± 0.001838^{df}
L-CWQ+L-OHP	0.088280 ± 0.005248^{bde}	0.036624 ± 0.003779^{bdf}
H-CWQ+L-OHP	0.042582 ± 0.001552^{ad}	0.021698 ± 0.000818^{bd}

^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* Control; ^{d}P<0.01 *vs* L-OHP; ^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01 *vs* H-CWQ+L-OHP.

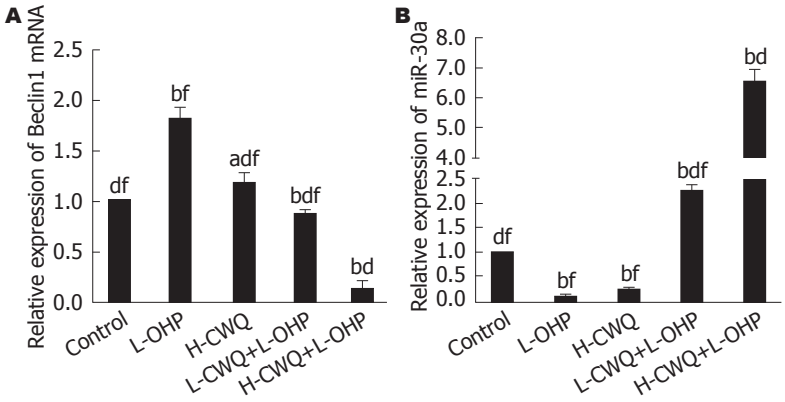


图 2　各组裸鼠移植瘤Beclin1 mRNA及miR-30a表达的比较. A: Beclin1 mRNA; B: miR-30a. ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* Control; ^{d}P<0.01 *vs* L-OHP; ^{f}P<0.01 *vs* H-CWQ+L-OHP.

影响 实验结果显示与Control组比较, L-OHP组Beclin1 mRNA表达倍数高于Control组, 有显著性差异(P<0.01), 提示奥沙利铂可以上调Beclin1 mRNA的表达, 诱导肿瘤发生自噬现象; H-CWQ+L-OHP组和L-CWQ+L-OHP组Beclin1 mRNA表达低于L-OHP组, 有显著性差异(P<0.01); H-CWQ+L-OHP组低于L-CWQ+L-OHP组, 有显著性差异(P<0.01). 提示肠胃清可以下调Beclin1 mRNA的表达, 抑制自噬现象, 并存在量效关系(表2, 图2).

2.3 肠胃清对皮下移植瘤miR-30a表达的影响 实验结果显示与Control组比较, L-OHP组miR-30a表达倍数低于Control组, 有显著性差异(P<0.01), 提示奥沙利铂可以下调miR-30a的表达; H-CWQ+L-OHP组和L-CWQ+L-OHP组miR-30a表达高于L-OHP组, 有显著性差异(P<0.01); H-CWQ+L-OHP组高于L-CWQ+L-OHP组, 有显著性差异(P<0.01). 提示肠胃清可以上调miR-30a的表达, 通过抑制miR-30a的靶基因*Beclin1*发挥抑制自噬的作用, 并存在量效关系(表2, 图2).

2.4 肠胃清对皮下移植瘤细胞凋亡的影响 细胞凋亡阳性率分析发现H-CWQ+L-OHP组、L-CWQ+L-OHP组、L-OHP组、H-CWQ组均高于Control组, 有显著性差异(P<0.01); H-CWQ+L-OHP组、L-CWQ+L-OHP组高于L-OHP组, 有显著性差异(P<0.01); H-CWQ+L-OHP组高于L-CWQ+L-OHP组, 有显著性差异(P<0.01). 提示肠胃清联合L-OHP可促进细胞凋亡, 提高L-OHP的疗效, 并存在量效关系(表2, 图3).

3 讨论

目前结直肠癌的治疗方法包括手术、化疗、放疗、分子靶向药物及中医药治疗等, Ⅰ期的结直肠癌患者五年生存率90%以上, 而Ⅱ期仅50%[4]. 化疗可以杀灭微小转移灶, 减少复发, 还可使不能手术切除的肿瘤缩小而获得手术机会, 对于丧失手术治愈机会的患者进行姑息化疗可延长其生存期. 结直肠癌的化疗药物主要有5-氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂等, 其中奥沙利铂是二氨基环己烷的第三代铂类复

表 2　各组裸鼠移植瘤Beclin1、miR-30a表达及细胞凋亡的比较 (n = 3, mean ± SD)

分组	Beclin1($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	miR-30a($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	积分光密度值(IOD/AREA)
Control	1.000 ± 0.0000[df]	1.000 ± 0.0000[df]	0.35 ± 0.01[df]
L-OHP	1.8150 ± 0.1012[bf]	0.0872 ± 0.0071[bf]	0.53 ± 0.02[bf]
H-CWQ	1.1647 ± 0.1009[adf]	0.2102 ± 0.0194[bf]	0.40 ± 0.06[cf]
L-CWQ+L-OHP	0.4383 ± 0.0612[bdf]	2.2345 ± 0.1171[bdf]	0.77 ± 0.04[bdf]
H-CWQ+L-OHP	0.1303 ± 0.0932[bd]	6.4980 ± 0.4502[bd]	1.04 ± 0.03[bd]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* Control; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* L-OHP; [f]P<0.01 *vs* H-CWQ+L-OHP.

同行评价

本文是在前期基础上的深入研究, 实验思路可行, 方法科学, 特别是探讨了中药复方肠胃清通过miRNA及自噬介导化疗耐药这一临床难题, 有一定的创新性和较好的学术价值.

合药物, 通过阻断肿瘤细胞DNA的复制转录诱导细胞凋亡来发挥其细胞毒性. 目前化疗是肿瘤治疗中较为重要的治疗方法, 但50%以上的肿瘤细胞会对化疗产生耐药, 据估计90%以上的肿瘤死亡病例与化疗耐药有关[5,6]. 耐药是多因素多机制共同作用的结果, 深入探讨肿瘤耐药产生的机制并寻找有效的逆转药物, 是当前肿瘤研究中的热点和难点.

肠胃清由生黄芪、党参、生白术、八月札、薏苡仁、野葡萄藤、红藤、猪苓组成, 全方具有健脾理气、燥湿解毒之功. 前期研究发现肠胃清口服液加化疗组对晚期胃肠癌患者临床证候、生存质量改善情况优于单纯化疗组(P<0.05), 生存期较单纯化疗组长(P<0.05), 治疗后不良反应较单纯化疗组减轻(P<0.05); 肠胃清口服液加化疗组治疗后可降低外周血多药耐药基因(mdr1 mRNA)、细胞角蛋白(cytokerain, CK)CK20 mRNA的表达(P<0.05), 提示中药肠胃清对胃肠癌化疗有增效作用, 其机制与逆转肿瘤耐药有关, 并具有改善患者临床症状、提高生存质量的作用[7]. 肠胃清能协同L-OHP导致DNA损伤加重和干扰DNA复制而抗肿瘤[8]. 肠胃清药物血清能有效地逆转人结肠癌耐奥沙利铂细胞株HCT116/L-OHP对奥沙利铂的耐药, 改变细胞周期分布, 诱导细胞凋亡[9].

自噬, 是指自体吞噬, 由科学家Ashford和Porten在1962年用电子显微镜观察到的一种现象[10], 自噬主要分为三种类型: 大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬(chaperonmediate-dautophagy, CMA). 其中大自噬的发生过程为: (1)起始阶段: 在饥饿、生长因子缺乏、氧化应激、放化疗损伤等情况下, 线粒体、粗面内质网的非核糖体区域、高尔基体等来源的自噬体膜脱落形成分隔膜, 包绕需要被降解的物质; (2)延伸阶段: 分隔膜逐渐延伸, 将要被降解的内容物完全包绕形成自噬体; (3)融合阶段: 自噬体通过细胞骨架微管系统运输至溶酶体, 并与之融合形成自噬溶酶体并降解其内成分, 自噬体膜脱落后循环再利用. 而小自噬与大自噬有相似的包绕过程, 但小自噬中的被降解物可直接被自身溶酶体膜内陷所摄取. CMA则需要被降解的可溶性蛋白质和分子伴侣蛋白形成复合物转运入溶酶体, 进而引起目标蛋白质的降解. 通常所说的“细胞自噬”是指大自噬[11-14]. 近年来研究[15]发现肿瘤中存在自噬活性的改变, 肿瘤细胞可通过自噬的途径逃避和修复化疗对细胞的损伤, 肿瘤中自噬信号通路与凋亡通路相互影响. 研究[16-19]发现多种化疗药物如奥沙利铂、顺铂、多柔比星、长春新碱等均可诱导肿瘤细胞发生自噬, 并提示自噬可导致化疗耐药. 采用对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)不同浓度耐药的细胞株SW480, 发现随着耐药浓度的增加, 结直肠癌细胞的自噬水平也逐渐增加, 而5-Fu对其抑制率却相应降低, 说明细胞自噬参与结直肠癌细胞对5-Fu的耐药[20]. 通过ATG7干扰抑制自噬可增加顺铂对食管癌细胞诱导的细胞凋亡, 提示抑制自噬可能是治疗食管癌的潜在治疗方法[21]. 5-Fu能诱导肺癌A549细胞的自噬, 采用自噬抑制剂3-MA或siATG7预处理癌细胞抑制自噬后可增强5-Fu诱导的caspase依赖性细胞凋亡[22].

研究[23]证实miRNA参与化疗耐药, 其有望成为重要的肿瘤耐药相关分子标志物及治疗靶点. 研究发现在乳癌细胞MCF-7中, miR-101可抑制4-羟三苯氧胺(4-OHT)诱导的自噬活性, 而增加细胞死亡, 其抑制效应的机制的一部分可能与通过抑制RAB5A、STMN1和ATG4D介导的自噬有关. miR-205是一种抑制肿瘤的miRNA, miR-205在前列腺癌细胞中可抑制自

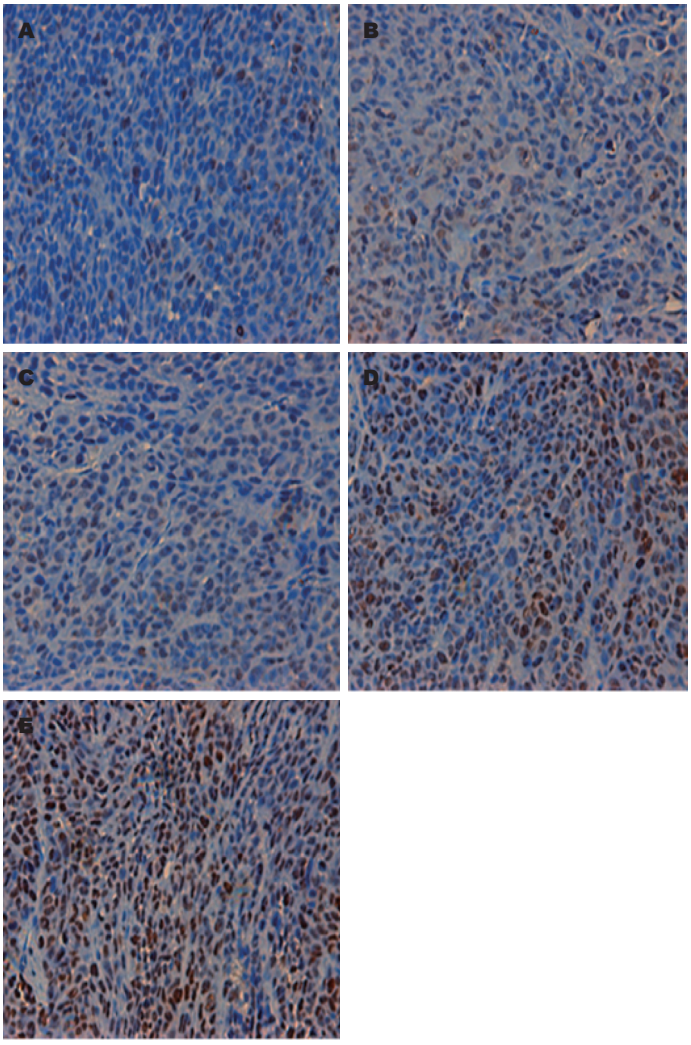


图 3　各组裸鼠皮下移植瘤检测细胞凋亡(Tunel法 × 400). A: Control; B: L-OHP组; C: H-CWQ; D: L-CWQ+L-OHP; E: H-CWQ+L-OHP.

噬通量并增强顺铂的细胞毒性[24]. miR-21的表达下调增加了白血病细胞K562和KYO-1依托泊苷或阿霉素的细胞化疗敏感性[25]. miR-30a通过下调Beclin1和ATG5抑制慢性粒细胞白血病细胞的自噬, 提高白血病细胞对伊马替尼的药物敏感性和促进线粒体依赖的细胞凋亡[26]. miR-30a通过抑制Beclin1表达增加子宫颈癌HeLa细胞对顺铂的敏感性, 同时体内实验发现V-miR-30a可减小裸鼠肝癌Heps细胞移植瘤的瘤体体积而增加顺铂抑制肿瘤的疗效[27]. 目前发现中药可调控miRNA及其相应靶基因或靶蛋白发挥逆转耐药的作用, 为深入研究中药通过miRNA途径逆转耐药开辟了新领域. 研究[28]发现姜黄素中药单体干预人肺腺癌耐药细胞株A549/DDP后可降低的其miR-186的表达水平, 转染miR-186类似物后抑制姜黄素诱导的细胞凋亡. 表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechingallate, EGCG), 是从茶叶中分离的儿茶素类单体, 是茶多酚生物活性的主要成份, 研究发现EGCG可影响人肝癌HepG2细胞中miRNA的表达, 其中有13个上调和48个表达下调. 其中, EGCG可上调miR-16抑制Bcl-2的表达介导细胞凋亡的效应[29]. 雷公藤甲素通过调节miR-21的表达, 增加白血病多药耐药细胞株K562/A02对阿霉素的敏感性[30].

本实验构建结肠癌耐奥沙利铂细胞HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤的动物模型, 可更好模拟体内化疗耐药的特征, 以研究肠胃清对结肠癌化疗耐药的逆转作用. 前期研究结果表明: 肠胃清联合奥沙利铂可抑制裸鼠结肠癌皮下移植瘤的生长, 减轻瘤质量, 增加瘤体抑制率及瘤质量抑制率, 并存在量效关系. 提示肠胃清可有效逆转结肠癌细胞HCT116/

L-OHP裸鼠皮下移植瘤模型的耐药性, 增加奥沙利铂的疗效[31]. 接下来进一步研究肠胃清逆转耐药的机制, 结果发现奥沙利铂上调Beclin1、LC3蛋白和Beclin1 mRNA的表达, 激活肿瘤发生自噬, 而肠胃清联用奥沙利铂后可下调Beclin1、LC3蛋白和Beclin1 mRNA的表达, 提示肠胃清有抑制自噬的作用, 同时发现联用后可增加细胞凋亡, 并存在量效关系, 说明肠胃清通过抑制细胞自噬而促进细胞凋亡, 增加奥沙利铂疗效. 同时研究发现奥沙利铂可下调miR-30a的表达, 肠胃清联用奥沙利铂后可上调miR-30a的表达, 推测肠胃清可能是通过对miR-30a/Beclin1通路的调控, 上调miR-30a的表达抑制其靶基因*Beclin1*而发挥抑制自噬的作用, 从而逆转耐药, 为探索肠胃清逆转耐药新的作用靶点及临床应用提供实验依据.

4 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
3 黄继汉, 陈志扬, 孙瑞元. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算. 中国临床药理学与治疗学 2004; 9: 1069-1072
4 O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-1425 [PMID: 15467030 DOI: 10.1093/jnci/djh275]
5 Palmeira A, Sousa E, Vasconcelos MH, Pinto MM. Three decades of P-gp inhibitors: skimming through several generations and scaffolds. *Curr Med Chem* 2012; 19: 1946-2025 [PMID: 22257057 DOI: 10.2174/092986712800167392]
6 Higgins CF. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters. *Nature* 2007; 446: 749-757 [PMID: 17429392 DOI: 10.1038/nature05630]
7 许建华, 范忠泽, 孙珏, 朱美华, 费瑞银, 韩建宏, 石晓兰, 李朝衡, 张勇. 肠胃清治疗晚期胃肠癌及对外周血MDR1 mRNA的影响. 上海中医药杂志 2007; 41: 40-42
8 陆海, 范忠泽, 孙珏, 王金玉, 许建华. 肠胃清对逆转耐草酸铂结肠癌细胞的DNA损伤切除修复机制研究. 全国中西医结合肿瘤学术大会, 2010
9 余文燕, 孙珏, 许建华, 王国娟, 张瑞娟, 范忠泽. 肠胃清药物血清协同奥沙利铂对人结肠癌耐药细胞增殖及凋亡的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 182-186
10 Kim EH, Sohn S, Kwon HJ, Kim SU, Kim MJ, Lee SJ, Choi KS. Sodium selenite induces superoxide-mediated mitochondrial damage and subsequent autophagic cell death in malignant glioma cells. *Cancer Res* 2007; 67: 6314-6324 [PMID: 17616690 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4217]
11 Hussey S, Terebiznik MR, Jones NL. Autophagy: healthy eating and self-digestion for gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 496-506 [PMID: 18493203 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181617895]
12 Saftig P, Beertsen W, Eskelinen EL. LAMP-2: a control step for phagosome and autophagosome maturation. *Autophagy* 2008; 4: 510-512 [PMID: 18376150]
13 Klionsky DJ. Why just eat in, when you can also eat out? *Autophagy* 2013; 9: 119 [PMID: 23159909 DOI: 10.4161/auto.22915]
14 Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol* 2010; 221: 3-12 [PMID: 20225336 DOI: 10.1002/path.2697]
15 Abedin MJ, Wang D, McDonnell MA, Lehmann U, Kelekar A. Autophagy delays apoptotic death in breast cancer cells following DNA damage. *Cell Death Differ* 2007; 14: 500-510 [PMID: 16990848 DOI: 10.1038/sj.cdd.4402039]
16 Tan S, Peng X, Peng W, Zhao Y, Wei Y. Enhancement of oxaliplatin-induced cell apoptosis and tumor suppression by 3-methyladenine in colon cancer. *Oncol Lett* 2015; 9: 2056-2062 [PMID: 26137012 DOI: 10.3892/ol.2015.2996]
17 Sun Y, Jin L, Liu JH, Sui YX, Han LL, Shen XL. Interfering EZH2 Expression Reverses the Cisplatin Resistance in Human Ovarian Cancer by Inhibiting Autophagy. *Cancer Biother Radiopharm* 2016; 31: 246-252 [PMID: 27610467 DOI: 10.1089/cbr.2016.2034]
18 Xu XD, Zhao Y, Zhang M, He RZ, Shi XH, Guo XJ, Shi CJ, Peng F, Wang M, Shen M, Wang X, Li X, Qin RY. Inhibition of Autophagy by Deguelin Sensitizes Pancreatic Cancer Cells to Doxorubicin. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E370 [PMID: 28208617 DOI: 10.3390/ijms18020370]
19 Liang B, Liu X, Liu Y, Kong D, Liu X, Zhong R, Ma S. Inhibition of autophagy sensitizes MDR-phenotype ovarian cancer SKVCR cells to chemotherapy. *Biomed Pharmacother* 2016; 82: 98-105 [PMID: 27470344 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.04.054]
20 胡万乐, 何占红, 蒋芳, 刘长宝. 5-Fu诱导人大肠癌SW480细胞株耐药与自噬活性的变化. 中国中西医结合外科杂志 2013; 19: 279-282
21 Zhu L, Du H, Shi M, Chen Z, Hang J. ATG7 deficiency promote apoptotic death induced by Cisplatin in human esophageal squamous cell carcinoma cells. *Bull Cancer* 2013; 100: 15-21 [PMID: 23823853 DOI: 10.1684/bdc.2013.1749]
22 Pan X, Zhang X, Sun H, Zhang J, Yan M, Zhang H. Autophagy inhibition promotes 5-fluorouracil-induced apoptosis by stimulating ROS formation in human non-small cell lung cancer A549 cells. *PLoS One* 2013; 8: e56679 [PMID: 23441212 DOI: 10.1371/journal.pone.0056679]
23 Frankel LB, Wen J, Lees M, Høyer-Hansen M, Farkas T, Krogh A, Jäättelä M, Lund AH. microRNA-101 is a potent inhibitor of autophagy. *EMBO J* 2011; 30: 4628-4641 [PMID: 21915098 DOI: 10.1038/emboj.2011.331]
24 Pennati M, Lopergolo A, Profumo V, De Cesare M, Sbarra S, Valdagni R, Zaffaroni N, Gandellini P, Folini M. miR-205 impairs the autophagic flux

and enhances cisplatin cytotoxicity in castration-resistant prostate cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2014; 87: 579-597 [PMID: 24370341 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.009]
25 Seca H, Lima RT, Lopes-Rodrigues V, Guimaraes JE, Almeida GM, Vasconcelos MH. Targeting miR-21 induces autophagy and chemosensitivity of leukemia cells. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1135-1143 [PMID: 23834154 DOI: 10.2174/13894501113149990185]
26 Yu Y, Yang L, Zhao M, Zhu S, Kang R, Vernon P, Tang D, Cao L. Targeting microRNA-30a-mediated autophagy enhances imatinib activity against human chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2012; 26: 1752-1760 [PMID: 22395361 DOI: 10.1038/leu.2012.65]
27 Zou Z, Wu L, Ding H, Wang Y, Zhang Y, Chen X, Chen X, Zhang CY, Zhang Q, Zen K. MicroRNA-30a sensitizes tumor cells to cis-platinum via suppressing beclin 1-mediated autophagy. *J Biol Chem* 2012; 287: 4148-4156 [PMID: 22157765 DOI: 10.1074/jbc.M111.307405]
28 Zhang J, Zhang T, Ti X, Shi J, Wu C, Ren X, Yin H. Curcumin promotes apoptosis in A549/DDP multidrug-resistant human lung adenocarcinoma cells through an miRNA signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 399: 1-6 [PMID: 20627087 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.07.013]
29 Tsang WP, Kwok TT. Epigallocatechin gallate up-regulation of miR-16 and induction of apoptosis in human cancer cells. *J Nutr Biochem* 2010; 21: 140-146 [PMID: 19269153 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2008.12.003]
30 Li H, Hui L, Xu W, Shen H, Chen Q, Long L, Zhu X. Triptolide modulates the sensitivity of K562/A02 cells to adriamycin by regulating miR-21 expression. *Pharm Biol* 2012; 50: 1233-1240 [PMID: 22957792 DOI: 10.3109/13880209.2012.665931]
31 张瑞娟, 余倩云, 许建华, 孙珏, 赵成根, 范忠泽. 健脾解毒方对人结肠癌HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤的作用及Caspase3表达的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 364-370

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1071-1078

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1071

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

文献综述 REVIEW

肿瘤表观遗传学治疗研究进展

娄 诚, Gong Feng, 杜 智

娄诚, 杜智, 天津市第三中心医院肝胆外科 天津市肝胆研究所 天津市人工细胞重点实验室 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

Gong Feng, 南卡罗来纳大学病理科 美国哥伦比亚市 29208

娄诚, 副主任医师, 主要从事肝胆外科基础与临床工作.

作者贡献分布: 本文文献查找、总结、分析及写作由娄诚完成; Gong Feng与杜智负责校正.

通讯作者: 杜智, 教授, 300170, 天津市河东区津塘公路83号, 天津市第三中心医院肝胆外科; 天津市肝胆研究所; 天津市人工细胞重点实验室; 卫生部人工细胞工程技术研究中心.
zhi-du@163.com
电话: 022-84112117

收稿日期: 2017-02-07
修回日期: 2017-02-28
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-28

Progress in research of tumor epigenetic therapy

Cheng Lou, Gong Feng, Zhi Du

Cheng Lou, Zhi Du, Department of Hepatobiliary Surgery, Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell; Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China

Gong Feng, Department of Pathology, Medical University of South Carolina, Charlestonn, SC 29208, United States

Correspondence to: Zhi Du, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell; Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. zhi-du@163.com

Received: 2017-02-07
Revised: 2017-02-28
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-28

Abstract

Epigenetic gene silencing is an almost universal feature of human malignancies, and its effects involve all the critical signaling pathways from tumor initiation to progression. Targeting epigenetic abnormalities has great potentials for tumor therapy. In recent years, epigenetic therapeutic drugs DNA methyltransferase inhibitors and histone deacetylase inhibitors, alone or in combination with other treatments, have exhibited outstanding results in the therapy of some hematogenous and solid tumors, which are undergoing rapid transformation from bench science to clinical trials. In this article, we review the recent progress of epigenetic therapy, with an aim to highlight the further research directions and accelerate the clinical transformation of epigenetic therapy.

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

Key Words: Tumor epigenetic therapy; DNA methyltransferase inhibitors; Histone deacetylase inhibitors; Therapy

Lou C, Feng G, Du Z. Progress in research of tumor epigenetic therapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1071-1078 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1071.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1071

摘要

表观遗传学沉默几乎是人类恶性肿瘤的普

背景资料
表观遗传学沉默是人类恶性肿瘤的普遍特征, 其影响涉及从肿瘤发生到进展的几乎所有信号通路, 靶向表观遗传学异常在肿瘤治疗领域具有巨大的潜力. 高通量测序和增强的计算机处理能力促进了表观遗传学的药物开发和机制研究, 这些基础研究又进一步促进了相关的临床试验.

同行评议者
高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院; 孟忠吉, 教授, 湖北医药学院附属太和医院感染科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

研发前沿
现有表观遗传学药物均存在明显细胞毒性和作用机制局限性. 目前研究热点集中于各种新型表观遗传学药物的开发和肿瘤化疗、放疗、激素治疗、免疫治疗等的联合应用上.

遍特征, 其影响涉及从肿瘤起始到进展的所有关键信号通路, 靶向表观遗传学异常具有巨大潜力. 近年来, 表观遗传学治疗药物DNA甲基转移酶抑制剂与组蛋白去乙酰化酶抑制剂单独或与其他治疗相结合, 在一些血源性肿瘤及实体瘤中获得了突出的疗效, 正在实现从实验室到临床的快速转化. 本文就表观遗传学治疗药物单独及与其他治疗相结合在肿瘤基础与临床研究中的相关进展作一综述, 以便发现并确定进一步的研究方向, 加速其向肿瘤临床的转化.

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

关键词: 肿瘤表观遗传学; DNA甲基转移酶抑制剂; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 治疗

核心提要: 表观遗传学治疗是近年来转化医学的热点. 本文从表观遗传学两类治疗药物出发, 阐述其自身优劣, 并逐一探讨两类药物自身联合以及与化疗、放疗、激素治疗、免疫治疗相结合, 在肿瘤治疗中的最新进展.

娄诚, Gong Feng, 杜智. 肿瘤表观遗传学治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1071-1078 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1071.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1071

0 引言

肿瘤表观遗传学是指与肿瘤相关的不涉及核酸序列改变, 但可导致可遗传基因表达改变的各种异常的总称, 主要表现为整体基因组DNA甲基化水平的减低, 特异性组蛋白修饰的缺失和抑癌基因启动子区高甲基化失活. 与基因组异常不同, 肿瘤表观遗传学异常通过修饰、控制基因组DNA序列的空间结构, 实现基因表达调控, 参与肿瘤的发生、发展过程. 由于其不改变基因组DNA序列的特性, 因此, 这些表观遗传学异常均是可逆性改变, 这就为肿瘤的表观遗传学治疗提供了依据. 近年来, 肿瘤表观遗传学治疗取得了显著的进展, 这主要得益于全基因组高通量测序技术的出现以及增强的计算机处理能力, 研究者可以检测到与表观遗传学修饰相关的全部基因表达改变, 这些知识正在迅速转化为肿瘤治疗和预防的手段[1]. 表观遗传学治疗中最经典的两类药物分别是DNA甲基转移酶抑制剂(DNA methyltransferase inhibitors, DNMTi)和组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi), 本文将就目前这两类药物及其与肿瘤其他治疗联合应用的最新进展作一综述.

1 DNA甲基转移酶抑制剂

DNA甲基转移酶抑制剂是一类胞嘧啶核苷类似物, 他可以掺入正在复制的DNA链中, 与DNA甲基转移酶活性中心共价结合, 启动该酶蛋白降解途径, 实现对其功能不可逆的抑制作用[2]. 其代表药物为地西他滨(decitabine, DAC)和阿扎胞苷(azacitidine, AZA). 由于严重的细胞毒作用, 该类药物初期的研究进展缓慢. 直至90年代, 多个研究团队先后发现, 该类药物只有在低剂量下才能发挥与去甲基化相关的抗肿瘤效应, 这一发现开创了表观遗传学治疗的先河[3]. 更深入的机制研究发现, DAC、AZA等药物低剂量短时间的暴露即可获得持久疗效, 这种效果涉及从肿瘤起源到进展的几乎所有信号通路, 可以减少从血源性肿瘤到实体瘤在内多种肿瘤细胞的肿瘤特质[4]. 在一系列令人兴奋的临床试验支持下, DAC与AZA已被FDA批准用于多种血源性肿瘤的治疗[5,6].

进一步的研究[7]发现, 尽管DNMTi在血源性肿瘤中展现出了巨大的临床前景, 但对于实体瘤治疗则效果欠佳. 这主要与其细胞周期特异性的作用方式和特殊的药物代谢动力学有关. 由于该药仅作用于细胞增殖的S期, 对于增殖指数较小的实体瘤治疗, 药物在体内长时间低浓度的持续暴露是发挥作用的关键, 而该类药物在水溶液中已经很不稳定, 在体内则迅速被胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, CDA)脱氨水解, 其在血浆中的1 h清除率超过90%, 大大限制了其在实体瘤中的疗效[8,9]. 目前临床的解决策略集中于高剂量下的有计划给药, 但又由于该药较强细胞毒性的用药限制, 整体治疗效果仍不理想[10]. 如何优化DNMTi药物的药物代谢动力学是目前研究的热点. 改变底物分子, 避免CDA降解是新药开发的策略之一. 一个较新的复合物SGI-110, 是将DAC与鸟苷结合, 形成DAC的前体药, 该复合物不被CDA分解, 而且由于其双核酸结构, 其去甲基化能力更高效[11]. 临床试验已经证实, SGI-110是目前所有DNMTi中作用最强, 最有前途的药物, 但其仍

存在水溶液中不稳定的缺陷[8,12].

由于肝脏和肠道均富含CDA, 因此之前的核酸类药物均采用静脉或皮下等肠外途径给药, 但作为一种更快捷方便, 而且利于长时间小量给药的方式, 临床DNMTi口服用药的努力始终没有放弃. 前期研究[13]发现, AZADAC口服仅有少于5%的药物进入血浆, 口服最大耐受剂量为480 mg/m^2, 腹泻是主要的问题. 联合应用胞苷脱氨酶抑制剂是一种可能的解决方案. 四氢尿苷(tetrahydrouridine, THU)是CDA的竞争性抑制剂, 动物实验显示, 口服CDA之前口服THU可减少CDA的有害峰值, 增加肿瘤细胞的药物暴露, 同时减少CDA药代动力学方面的个体差异. 但THU本身也不稳定, 需要在CDA用药前60 min新鲜配置, 而且其对DAC疗效的改善也仅是中度, 因此临床应用尚不满意[14]. 近来出现的THU氟化衍生物E7727增加了自身的稳定性, 动物实验显示, 口服DAC之前30 min口服E7727, 可提高DAC的药时曲线数倍, 且并未发生可观察的不良反应[15]. 受此实验鼓舞, 目前E7727的Ⅰ期临床试验正在进行中[16].

2 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

染色质基本单位核小体由DNA双螺旋缠绕组蛋白八聚物组成, 每个组蛋白外突的氮末端可接受多种翻译后修饰, 被称为组蛋白尾, 是表观遗传学重要的调节位点, 其中组蛋白乙酰化修饰具有重要的病理生理意义. 该修饰由组蛋白乙酰转移酶介导, 组蛋白乙酰化改变可以使染色质空间构象变得松散、开放, 便于基因转录表达, 而组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)则相反, 介导染色质紧缩, 基因沉默. 除此之外, 组蛋白乙酰化修饰尚可调节染色质时效控制、DNA损伤检查点激活、破损DNA修复等重要细胞复制过程. HDAC还可引起其他核蛋白的去乙酰化反应, 如P53、GATA-1、E2F、Rb、血管化调节蛋白等, 功能广泛[17,18]. 研究[19]显示, 作为表观遗传学治疗靶点, 应用HDACi可抑制肿瘤细胞增殖, 诱导其凋亡, 但目前尚不清楚这一效应是对肿瘤表观遗传学异常的逆转还是对其他细胞生长调控的影响所致.

早期的HDACi如丙戊酸、丁酸苯酯等治疗效果有限, 未能临床应用. 而近期开发出的药物伏立诺他(vorinostat, SAHA)在难治性T细胞淋巴瘤的一系列临床试验中展现出了令人惊喜的疗效, 该药于2006-10-06获得美国FDA批准上市, 成为表观遗传学治疗进入临床的里程碑[20]. 随后发展出的另一种选择性HDACi恩替诺特于2009年也获得了美国FDA批准用于皮肤T细胞淋巴瘤的治疗[21]. 近年来, 该领域新药的研发层出不穷, bilinostat、panobinostat、entinostat、chidamide、SB939、LAQ824等HDACi药物陆续进入基础和临床的研究中, 均取得了一定的效果. 但随着研究的深入, HDACi类药物的局限性也逐渐显露, 与在血源性肿瘤中取得的显著疗效不同, 大量HDACi在实体瘤的Ⅰ、Ⅱ期临床试验结果令人失望. 这些研究[22-24]共同指出, 由于较大的药物剂量需求, 宽泛的作用机制, HDACi单药应用不良反应严重, 尚不能满足临床实体瘤治疗的需要.

3 DNMTi与HDACi的联合治疗

由于HDACi单药治疗的局限性, 1999年, Cameron等[25]首先进行了DNMTi与HDACi联合治疗的尝试, 结果显示, 单独HDACi不能使肿瘤细胞沉默的抑癌基因重新表达, 除非与DNMTi联合应用. 随后的体外实验进一步显示, HDACiDNMTi联合应用可放大DNMTi在肿瘤中重新表达甲基化失活基因的效应[26]. 但临床试验的结果却并不一致. 2011年, Juergens等[27]一项针对难治性晚期非小细胞肺癌的Ⅰ/Ⅱ临床试验取得了令人振奋的结果, 在全部45例应用entinostat和AZA的患者中, 1例患者获得了完全缓解, 1例部分缓解患者治疗后22 mo无肿瘤进展, 10例患者病情稳定至少3 mo, 该研究提示低剂量entinostat和AZA的联合应用可在部分晚期非小细胞肺癌患者中获得客观、持久的缓解. 而另一个应用相同方案治疗转移性结直肠癌的Ⅱ期临床试验却未见任何临床缓解[17]. 相应的联合治疗在血源性肿瘤中的结果也并不相同, 这一点尚无法解释. 近年来的基础研究[28,29]部分揭示了植物中组蛋白修饰与DNA甲基化之间的调控机制, 但在人类, 二者的关系尚不清楚. 未来对于二者之间调控机制的理解将会帮助临床预测疗效, 优选患者, 以获得更佳的临床结局.

4 表观遗传学治疗与化疗的联合应用

肿瘤干细胞或类干细胞的存在是化疗耐药的重要原因. 研究[30-32]发现, DNMTi不仅作用于

相关报道
在Wrangle等的研究中, 5个接受表观遗传学治疗后进展的非小细胞肺癌患者入组抗PD-1和抗PD-L1的免疫治疗, 相比整体20%的缓解率, 该5例患者全部实现临床缓解, 其中3例患者按照RECIST标准实现高级反应, 提示表观遗传学治疗与免疫检查点治疗的协同效应.

创新盘点

本文首先阐述了表观遗传学药物发展的历程和优缺点, 随后从该类药物单独或与其他治疗联合应用的角度, 阐述了近年来迅速发展的临床试验和相关机制研究, 充分展现了表观遗传学治疗在转化医学领域的特质.

肿瘤细胞, 还可同时作用于肿瘤前体细胞, 不仅增加其凋亡, 还可阻止其进入细胞周期并促使其进一步分化. 越来越多的证据表明, 将表观遗传学治疗与化疗联合应用可协同化疗效果, 逆转化疗耐药. Wang等[33]研究显示, SGI-110可驱动卵巢癌中类干细胞样细胞肿瘤特质减少, 分化基因重新表达, 表型进一步分化, 并对铂类药物重新敏感. Fu等[34]联合应用AZA与卡铂治疗晚期铂类耐药的卵巢癌患者, 在近半数患者获得持久的疾病稳定. 在Matei等[35]的研究中, 低剂量DAC与卡铂联用, 在17例晚期铂类耐药的卵巢癌患者中获得了35%的客观缓解率和10.2 mo的无疾病进展期. 对于不同肿瘤的其他药物组合也有类似的结果. Ishiguro等[36]研究证实, DAC可显著增加结肠癌细胞对伊立替康的药物敏感性, 在此基础上, 一项联合应用SGI-110和伊立替康治疗化疗耐药转移性结直肠癌患者的Ⅰ/Ⅱ临床试验正在进行. Juergens等[27]选择已存在化疗耐药的非小细胞肺癌患者, 再次化疗前给予entinostat和AZA联合治疗, 结果显示, 25%的患者疾病稳定, 化疗有效. Ramalingam等[37]在转移性非小细胞肺癌患者中联合应用铂类、紫杉醇与HDACi, 与安慰剂组对比, 客观缓解率、疾病无进展期和整体生存期均明显改善. 在另一项针对44例转移性乳腺癌的Ⅰ期临床试验中, 联合应用紫杉醇、vorinostat和贝伐单抗可获得55%的客观缓解率[38]. 进一步的机制研究[39]显示, 这些化疗的协同和耐药调控可能涉及多个信号通路. DNMTi可能通过调节凋亡相关蛋白TRAIL、Caspase8、Caspase9、AP-2α等的表达, 纠正化疗耐药中凋亡机制的缺陷, 实现化疗敏感; 过表达的DNMT1和DNMT3b可通过上调原癌基因*AP-1*诱发氧化应激反应导致化疗耐药, DNMTi可在高表达DNMT同工酶肿瘤的化疗耐药中发挥作用; DNMTi可通过上调PTEN/PI3K/Akt信号通路, 并与DNA链不可逆结合诱发DNA双链断裂, 与阿霉素等细胞毒类化疗药物形成协同效应, 此外, DNMTi还可通过恢复甲基化失活的错配修复基因*MLH1*和*MGMT*等活性, 增加化疗敏感性. 在如此众多的基础和临床证据面前, 这一领域的研究正在日趋成熟.

5 表观遗传学治疗与放疗的联合应用

DNMTi是放疗的敏感剂, 一方面, 放疗在细胞周期G_1期耐药, G_2/M期敏感, 而DNMTi是G_1期敏感, 二者可协同发挥作用, 另一方面, DNMTi的细胞毒作用可以使放疗导致的单链损伤DNA更加难以修复, 实现放疗的协同效应[40]. 临床前研究[41]证实, 小剂量DAC可以显著增加放疗引起的骨肉瘤细胞凋亡率. HDACi同样具有放疗增敏的效果, 其作用在非小细胞肺癌、鳞癌等细胞系研究中已获证实, 已经完成的HDACi与脑肿瘤放疗联合应用的Ⅰ期临床试验也已证实了其安全性, 目前一些Ⅰ或Ⅱ期的临床研究仍在进行, 尚无结果[42-44]. 目前研究[39]显示, 表观遗传学治疗导致放疗敏感的部分机制可能与*P53*、*RASSFIA*、*DAPK*等基因的高甲基化失活有关.

6 表观遗传学治疗与激素的联合应用

乳腺癌中雌激素受体的表达对于激素治疗效果至关重要, 现已证实表观遗传学治疗可以使沉默的雌激素受体基因重新表达, 恢复对他莫昔芬的敏感性[45]. 不仅如此, 研究[46]表明, 对于绝经后妇女芳香酶抑制剂耐药的乳腺癌患者, DNMTi联合HDACi可明显增加芳香酶抑制剂的疗效, 起到恢复激素敏感和激素协同的效应. 在一项随机双盲的Ⅱ期临床试验中, entinostat明显改善了绝经后妇女芳香酶抑制剂耐药患者对于依西美坦的效果, 无病生存期与整体生存期均得到了显著提高, 展现了很好的临床前景[47]. 目前, 一些Ⅲ期临床试验正在进行中.

7 表观遗传学治疗与免疫治疗的联合应用

免疫检查点治疗是近年来肿瘤治疗的最大热点, 机体免疫系统中细胞毒性T淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫耐受是肿瘤形成的基础, 近年来最大的进展来源于对控制T淋巴细胞抗肿瘤效应的配体、受体间缺陷的认识, 目前应用的抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1等药物即是针对T细胞或肿瘤表面配受体抑制分子的抗体, 通过机体免疫系统对肿瘤的重新识别实现肿瘤杀伤. 在随后的一系列临床试验中, 免疫检查点治疗在黑色素瘤和非小细胞肺癌中获得了显著的疗效, 基于此, 2015年, FDA批准了该治疗在上述肿瘤中的临床应用[48]. 但尽管如此, 多数肿瘤患者对该治疗仍不敏感, 未来的联合治疗仍应是免疫治疗发展的方向. 在Wrangle等[49]的研究中, 5个接受了表观遗传学治疗后进展的非小细胞肺癌患者入组了抗PD-1和抗

PD-L1的免疫治疗, 与整体仅有的20%缓解率(无进展生存>24 wk)相比, 该5例患者全部实现了临床缓解, 而且其中3例患者按照RECIST标准实现了高级反应, 这一结果引起了高度关注, 作者得出结论, 之前的表观遗传学治疗大大改善了免疫检查点治疗的疗效. 随后的基础研究逐渐揭示了相关的机制. HDACi, 尤其是DNMTi可以使NY-ESO-1和MAGE等发育性抗原重新表达, 诱导了癌细胞的免疫原性, 增强了免疫治疗的效果. 这些抗原通常在胚胎早期表达, 在正常成熟细胞表观遗传学失活[50]. 这其中还有一些内源性逆转录病毒获得了重新表达, 这些双链RNA被细胞质所识别, 可以诱导干扰素相关病毒防御机制的上调[51]. 此外, 表观遗传学治疗还可通过恢复肿瘤细胞减弱的HLA-I类抗原的抗原性, 增强T细胞活性, 增加肿瘤细胞对于自然杀伤细胞的敏感性等, 协同免疫治疗, 发挥疗效, 而且二者之间无明显不良反应重叠[52]. 近来的一项重要研究显示, 短时间、小剂量AZA处理的63种乳腺癌、结直肠癌和卵巢癌细胞系, 有明显共性的免疫相关基因上调, 研究者将其中涉及免疫调节路径且两倍以上上调的基因统称为AIMs(AZA Immune gene set), 随后的临床检测也验证了这组基因在经历了表观遗传学治疗的患者体内类似的改变. 研究者推测, 未来可以将患者按照AIM水平进行分层, 用以预测免疫治疗疗效[50]. 应该说, 表观遗传学与免疫治疗的联合刚刚开始就已经展示出了巨大的优势, 更多的临床试验正在进行, 结果令人期待.

8 结论

表观遗传学沉默几乎是人类恶性肿瘤的普遍特征, 其影响涉及从肿瘤起始到进展的所有关键信号通路, 尤其是与其他治疗相关的肿瘤化疗耐药、干细胞分化、免疫监视等通路, 靶向表观遗传学异常具有巨大的潜力. 但目前的表观遗传学治疗仍存在许多问题, 如表观遗传学药物药代动力学的局限性, 实体瘤表观遗传学治疗效果的不理想, 相应分子标志的缺乏以及没有成熟的联合治疗方案等等. 这些问题必将引领新的研究热点, 如肿瘤表观遗传学与遗传学之间关系的研究、针对不同靶点药物的开发, 相应分子标志物的发现, 不同组合方案在各种肿瘤中的临床试验等等. 相信在不远的将来, 表观遗传学治疗定会给肿瘤的基础和临床研究带来更大的惊喜.

应用要点

未来表观遗传学治疗向临床的转化离不开新型表观遗传学药物的研发, 分子标志物的寻找以及与其他治疗联合应用策略的成熟.

9 参考文献

1 Shen H, Laird PW. Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell* 2013; 153: 38-55 [PMID: 23540689 DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.008]

2 Issa JP. DNA methylation as a therapeutic target in cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1634-1637 [PMID: 17363514 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2076]

3 Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004; 429: 457-463 [PMID: 15164071 DOI: 10.1038/nature02625]

4 Tsai HC, Li H, Van Neste L, Cai Y, Robert C, Rassool FV, Shin JJ, Harbom KM, Beaty R, Pappou E, Harris J, Yen RW, Ahuja N, Brock MV, Stearns V, Feller-Kopman D, Yarmus LB, Lin YC, Welm AL, Issa JP, Minn I, Matsui W, Jang YY, Sharkis SJ, Baylin SB, Zahnow CA. Transient low doses of DNA-demethylating agents exert durable antitumor effects on hematological and epithelial tumor cells. *Cancer Cell* 2012; 21: 430-446 [PMID: 22439938 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.12.029]

5 Kaminskas E, Farrell AT, Wang YC, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension. *Oncologist* 2005; 10: 176-182 [PMID: 15793220 DOI: 10.1634/theoncologist.10-3-176]

6 Steensma DP, Baer MR, Slack JL, Buckstein R, Godley LA, Garcia-Manero G, Albitar M, Larsen JS, Arora S, Cullen MT, Kantarjian H. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3842-3848 [PMID: 19528372 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6550]

7 Stewart DJ, Issa JP, Kurzrock R, Nunez MI, Jelinek J, Hong D, Oki Y, Guo Z, Gupta S, Wistuba II. Decitabine effect on tumor global DNA methylation and other parameters in a phase I trial in refractory solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3881-3888 [PMID: 19470736 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2196]

8 Derissen EJ, Beijnen JH, Schellens JH. Concise drug review: azacitidine and decitabine. *Oncologist* 2013; 18: 619-624 [PMID: 23671007 DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0465]

9 Yang AS, Doshi KD, Choi SW, Mason JB, Mannari RK, Gharybian V, Luna R, Rashid A, Shen L, Estecio MR, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, Issa JP. DNA methylation changes after 5-aza-2′-deoxycytidine therapy in patients with leukemia. *Cancer Res* 2006; 66: 5495-5503 [PMID: 16707479 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2385]

10 Karahoca M, Momparler RL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of 5-aza-2′-deoxycytidine (decitabine) in the design of its dose-schedule for cancer therapy. *Clin Epigenetics* 2013; 5: 3 [PMID: 23369223 DOI: 10.1186/1868-7083-5-3]

11 Chuang JC, Warner SL, Vollmer D, Vankayalapati

同行评价

近年来肿瘤表观遗传学治疗领域进展迅速, 展现出巨大的临床前景, 本文对表观遗传学治疗最新的进展做了系统的阐述, 为进一步的基础和临床研究指明了方向. 本文文字流畅, 逻辑清楚, 具有较高的学术价值.

H, Redkar S, Bearss DJ, Qiu X, Yoo CB, Jones PA. S110, a 5-Aza-2'-deoxycytidine-containing dinucleotide, is an effective DNA methylation inhibitor in vivo and can reduce tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 1443-1450 [PMID: 20442312 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1048]

12 Issa JP, Roboz G, Rizzieri D, Jabbour E, Stock W, O'Connell C, Yee K, Tibes R, Griffiths EA, Walsh K, Daver N, Chung W, Naim S, Taverna P, Oganesian A, Hao Y, Lowder JN, Azab M, Kantarjian H. Safety and tolerability of guadecitabine (SGI-110) in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, dose-escalation phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1099-1110 [PMID: 26296954 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00038-8]

13 Garcia-Manero G, Gore SD, Cogle C, Ward R, Shi T, Macbeth KJ, Laille E, Giordano H, Sakoian S, Jabbour E, Kantarjian H, Skikne B. Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2521-2527 [PMID: 21576646 DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4226]

14 Lavelle D, Vaitkus K, Ling Y, Ruiz MA, Mahfouz R, Ng KP, Negrotto S, Smith N, Terse P, Engelke KJ, Covey J, Chan KK, Desimone J, Saunthararajah Y. Effects of tetrahydrouridine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral decitabine. *Blood* 2012; 119: 1240-1247 [PMID: 22160381 DOI: 10.1182/blood-2011-08-371690]

15 Lowder JN, Taverna P, Issa JP. Will next-generation agents deliver on the promise of epigenetic hypomethylation therapy? *Epigenomics* 2015; 7: 1083-1088 [PMID: 26541345 DOI: 10.2217/epi.15.66]

16 Pharmacokinetic guided dose escalation and dose confirmation with oral decitabine and oral CDAi in Patients with MDS. ClinicalTrials Database: NCT02103478. Avaliable from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02103478

17 Juo YY, Gong XJ, Mishra A, Cui X, Baylin SB, Azad NS, Ahuja N. Epigenetic therapy for solid tumors: from bench science to clinical trials. *Epigenomics* 2015; 7: 215-235 [PMID: 25942532 DOI: 10.2217/epi.14.73]

18 Bose P, Dai Y, Grant S. Histone deacetylase inhibitor (HDACI) mechanisms of action: emerging insights. *Pharmacol Ther* 2014; 143: 323-336 [PMID: 24769080 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.004]

19 Robert C, Rassool FV. HDAC inhibitors: roles of DNA damage and repair. *Adv Cancer Res* 2012; 116: 87-129 [PMID: 23088869 DOI: 10.1016/B978-0-12-394387-3.00003-3]

20 Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007; 128: 683-692 [PMID: 17320506 DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.029]

21 VanderMolen KM, McCulloch W, Pearce CJ, Oberlies NH. Romidepsin (Istodax, NSC 630176, FR901228, FK228, depsipeptide): a natural product recently approved for cutaneous T-cell lymphoma. *J Antibiot* (Tokyo) 2011; 64: 525-531 [PMID: 21587264 DOI: 10.1038/ja.2011.35]

22 Azad N, Zahnow CA, Rudin CM, Baylin SB. The future of epigenetic therapy in solid tumours--lessons from the past. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 256-266 [PMID: 23546521 DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.42]

23 Ahuja N, Easwaran H, Baylin SB. Harnessing the potential of epigenetic therapy to target solid tumors. *J Clin Invest* 2014; 124: 56-63 [PMID: 24382390 DOI: 10.1172/JCI69736]

24 West AC, Johnstone RW. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *J Clin Invest* 2014; 124: 30-39 [PMID: 24382387 DOI: 10.1172/JCI69738]

25 Cameron EE, Bachman KE, Myöhänen S, Herman JG, Baylin SB. Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer. *Nat Genet* 1999; 21: 103-107 [PMID: 9916800 DOI: 10.1038/5047]

26 Cai Y, Geutjes EJ, de Lint K, Roepman P, Bruurs L, Yu LR, Wang W, van Blijswijk J, Mohammad H, de Rink I, Bernards R, Baylin SB. The NuRD complex cooperates with DNMTs to maintain silencing of key colorectal tumor suppressor genes. *Oncogene* 2014; 33: 2157-2168 [PMID: 23708667 DOI: 10.1038/onc.2013.178]

27 Juergens RA, Wrangle J, Vendetti FP, Murphy SC, Zhao M, Coleman B, Sebree R, Rodgers K, Hooker CM, Franco N, Lee B, Tsai S, Delgado IE, Rudek MA, Belinsky SA, Herman JG, Baylin SB, Brock MV, Rudin CM. Combination epigenetic therapy has efficacy in patients with refractory advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2011; 1: 598-607 [PMID: 22586682 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0214]

28 Tamaru H, Selker EU. A histone H3 methyltransferase controls DNA methylation in Neurospora crassa. *Nature* 2001; 414: 277-283 [PMID: 11713521 DOI: 10.1038/35104508]

29 Vaissière T, Sawan C, Herceg Z. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res* 2008; 659: 40-48 [PMID: 18407786 DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.02.004]

30 Ahuja N, Sharma AR, Baylin SB. Epigenetic Therapeutics: A New Weapon in the War Against Cancer. *Annu Rev Med* 2016; 67: 73-89 [PMID: 26768237 DOI: 10.1146/annurev-med-111314-035900]

31 Sharma SV, Lee DY, Li B, Quinlan MP, Takahashi F, Maheswaran S, McDermott U, Azizian N, Zou L, Fischbach MA, Wong KK, Brandstetter K, Wittner B, Ramaswamy S, Classon M, Settleman J. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 2010; 141: 69-80 [PMID: 20371346 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.027]

32 Roesch A, Fukunaga-Kalabis M, Schmidt EC, Zabierowski SE, Brafford PA, Vultur A, Basu D, Gimotty P, Vogt T, Herlyn M. A temporarily distinct subpopulation of slow-cycling melanoma cells is required for continuous tumor growth. *Cell* 2010; 141: 583-594 [PMID: 20478252 DOI: 10.1016/j.cell.2010.04.020]

33 Wang Y, Cardenas H, Fang F, Condello S, Taverna P, Segar M, Liu Y, Nephew KP, Matei D. Epigenetic targeting of ovarian cancer stem cells. *Cancer Res* 2014; 74: 4922-4936 [PMID: 25035395 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1022]

34 Fu S, Hu W, Iyer R, Kavanagh JJ, Coleman RL, Levenback CF, Sood AK, Wolf JK, Gershenson DM, Markman M, Hennessy BT, Kurzrock R, Bast RC. Phase 1b-2a study to reverse platinum resistance through use of a hypomethylating agent, azacitidine, in patients with platinum-resistant or platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2011; 117: 1661-1669 [PMID: 21472713 DOI: 10.1002/cncr.25701]

35 Matei D, Fang F, Shen C, Schilder J, Arnold A, Zeng Y, Berry WA, Huang T, Nephew KP. Epigenetic resensitization to platinum in ovarian cancer. *Cancer Res* 2012; 72: 2197-2205 [PMID: 22549947 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3909]

36 Ishiguro M, Iida S, Uetake H, Morita S, Makino H, Kato K, Takagi Y, Enomoto M, Sugihara K. Effect of combined therapy with low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine and irinotecan on colon cancer cell line HCT-15. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1752-1762 [PMID: 17195906 DOI: 10.1245/s10434-006-9285-4]

37 Ramalingam SS, Maitland ML, Frankel P, Argiris AE, Koczywas M, Gitlitz B, Thomas S, Espinoza-Delgado I, Vokes EE, Gandara DR, Belani CP. Carboplatin and Paclitaxel in combination with either vorinostat or placebo for first-line therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 56-62 [PMID: 19933908 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9094]

38 Ramaswamy B, Fiskus W, Cohen B, Pellegrino C, Hershman DL, Chuang E, Luu T, Somlo G, Goetz M, Swaby R, Shapiro CL, Stearns V, Christos P, Espinoza-Delgado I, Bhalla K, Sparano JA. Phase I-II study of vorinostat plus paclitaxel and bevacizumab in metastatic breast cancer: evidence for vorinostat-induced tubulin acetylation and Hsp90 inhibition in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 1063-1072 [PMID: 22200869 DOI: 10.1007/s10549-011-1928-x]

39 Gravina GL, Festuccia C, Marampon F, Popov VM, Pestell RG, Zani BM, Tombolini V. Biological rationale for the use of DNA methyltransferase inhibitors as new strategy for modulation of tumor response to chemotherapy and radiation. *Mol Cancer* 2010; 9: 305 [PMID: 21108789 DOI: 10.1186/1476-4598-9-305]

40 Ren J, Chu Y, Ma H, Zhang Y, Zhang X, Zhao D, Li Z, Wang J, Gao YE, Xiao L, Liu R, Qian J, Liu Y, Wei H, Jiang S. Epigenetic interventions increase the radiation sensitivity of cancer cells. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1857-1865 [PMID: 23888958 DOI: 10.2174/13816128113199990529]

41 Li Y, Geng P, Jiang W, Wang Y, Yao J, Lin X, Liu J, Huang L, Su B, Chen H. Enhancement of radiosensitivity by 5-Aza-CdR through activation of G2/M checkpoint response and apoptosis in osteosarcoma cells. *Tumour Biol* 2014; 35: 4831-4839 [PMID: 24474250 DOI: 10.1007/s13277-014-1634-5]

42 Knipstein JA, Birks DK, Donson AM, Alimova I, Foreman NK, Vibhakar R. Histone deacetylase inhibition decreases proliferation and potentiates the effect of ionizing radiation in atypical teratoid/rhabdoid tumor cells. *Neuro Oncol* 2012; 14: 175-183 [PMID: 22156471 DOI: 10.1093/neuonc/nor208]

43 Shi W, Lawrence YR, Choy H, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, Judy KD, Farrell CJ, Moshel Y, Berger AC, Bar-Ad V, Dicker AP. Vorinostat as a radiosensitizer for brain metastasis: a phase I clinical trial. *J Neurooncol* 2014; 118: 313-319 [PMID: 24728831 DOI: 10.1007/s11060-014-1433-2]

44 Shabason JE, Tofilon PJ, Camphausen K. Grand rounds at the National Institutes of Health: HDAC inhibitors as radiation modifiers, from bench to clinic. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2735-2744 [PMID: 21362133 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01296.x]

45 Sharma D, Saxena NK, Davidson NE, Vertino PM. Restoration of tamoxifen sensitivity in estrogen receptor-negative breast cancer cells: tamoxifen-bound reactivated ER recruits distinctive corepressor complexes. *Cancer Res* 2006; 66: 6370-6378 [PMID: 16778215 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0402]

46 Fan J, Yin WJ, Lu JS, Wang L, Wu J, Wu FY, Di GH, Shen ZZ, Shao ZM. ER alpha negative breast cancer cells restore response to endocrine therapy by combination treatment with both HDAC inhibitor and DNMT inhibitor. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 883-890 [PMID: 18264725 DOI: 10.1007/s00432-008-0354-x]

47 Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, Lichinitser M, Munster PN, Klein PM, Cruickshank S, Miller KD, Lee MJ, Trepel JB. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2128-2135 [PMID: 23650416 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7251]

48 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27: 450-461 [PMID: 25858804 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001]

49 Wrangle J, Wang W, Koch A, Easwaran H, Mohammad HP, Vendetti F, Vancriekinge W, Demeyer T, Du Z, Parsana P, Rodgers K, Yen RW, Zahnow CA, Taube JM, Brahmer JR, Tykodi SS, Easton K, Carvajal RD, Jones PA, Laird PW, Weisenberger DJ, Tsai S, Juergens RA, Topalian SL, Rudin CM, Brock MV, Pardoll D, Baylin SB. Alterations of immune response of Non-Small Cell Lung Cancer with Azacytidine. *Oncotarget* 2013; 4: 2067-2079 [PMID: 24162015 DOI: 10.18632/oncotarget.1542]

50 Li H, Chiappinelli KB, Guzzetta AA, Easwaran H, Yen RW, Vatapalli R, Topper MJ, Luo J, Connolly RM, Azad NS, Stearns V, Pardoll DM, Davidson N, Jones PA, Slamon DJ, Baylin SB, Zahnow CA, Ahuja N. Immune regulation by low doses of the DNA methyltransferase inhibitor 5-azacitidine in common human epithelial cancers. *Oncotarget* 2014; 5: 587-598 [PMID: 24583822 DOI: 10.18632/oncotarget.1782]

51 Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, Li H, Henke C, Akman B, Hein A, Rote NS, Cope LM, Snyder A, Makarov V, Budhu S, Slamon DJ, Wolchok JD, Pardoll DM, Beckmann MW, Zahnow CA, Merghoub T, Chan TA, Baylin SB,

Strick R. Inhibiting DNA Methylation Causes an Interferon Response in Cancer via dsRNA Including Endogenous Retroviruses. *Cell* 2015; 162: 974-986 [PMID: 26317466 DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.011]

52 Chiappinelli KB, Zahnow CA, Ahuja N, Baylin SB. Combining Epigenetic and Immunotherapy to Combat Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 1683-1689 [PMID: 26988985 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2125]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1079-1082

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1079 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

替诺福韦酯在慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者中的应用及对宿主免疫应答

俞永江

俞永江, 诸暨市中心医院城西分院全科 浙江省诸暨市 311800

俞永江, 主治医师, 主要从事全科医学方面的研究.

作者贡献分布: 俞永江独立完成了此篇稿件.

通讯作者: 俞永江, 主治医师, 311800, 浙江省诸暨市望云路89号, 诸暨市中心医院城西分院全科. 215407799@qq.com
电话: 0575-87218376

收稿日期: 2017-02-27
修回日期: 2017-03-10
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-04-28

Tenofovir dipivoxil for treatment of chronic hepatitis B patients with gastric ulcer: Efficacy and impact on host immune response

Yong-Jiang Yu

Yong-Jiang Yu, Department of General Practice, the Central Hospital of Zhuji City Branch, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yong-Jiang Yu, Attending Physician, Department of General Practice, the Central Hospital of Zhuji City Branch, 89 Wangyun Road, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China. 215407799@qq.com

Received: 2017-02-27
Revised: 2017-03-10
Accepted: 2017-03-20
Published online: 2017-04-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of tenofovir dipivoxil in chronic hepatitis B (CHB) patients with gastric ulcer and its effect on host immune response.

METHODS

From January 2015 to October 2015, 60 CHB patients with gastric ulcer were randomly divided into a control group (n = 30) and an observation group (n = 30). The control group was treated with adefovir dipivoxil, and the observation group was treated with tenofovir dipivoxil. The immune levels before and after treatment were measured by flow cytometry. The clinical efficacy and the effect on the host immune response were compared between the two groups.

RESULTS

There was no significant difference in the rate of viral breakthrough between the two groups (P > 0.05). The ALT normalization rate, HBV DNA negative convsersion rate and HBeAg seroconversion rate in the observation group were significantly higher than those in the control group (P < 0.05). The percentages of $CD4^+$ and $CD8^+$ cells and $CD4^+/CD8^+$ ratio in the observation group were significantly higher than those in the control group (P < 0.05). The incidence of adverse reactions was 10.00% in the observation group and 13.33% in the control group. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups (P > 0.05).

CONCLUSION

Tenofovir dipivoxil has good efficacy in CHB patients with gastric ulcer and can be used to

背景资料
慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒感染引起的慢性肝脏损伤性疾病, 发病后如果得不到及时有效的治疗, 引起肝纤维化、肝硬化甚至肝癌, 威胁患者生, 再加上部分CHB患者伴有胃溃疡等, 进一步加剧疾病发展, 如何选择更好的治疗提高临床治疗效果, 能为临床治疗提供依据具有重要的意义.

同行评议者
丁向春, 副教授, 主任医师, 宁夏医科大学总医院感染性疾病科; 何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病Ⅱ科; 伦永志, 副教授, 大连大学医学院

■研发前沿
CHB合并胃溃疡的治疗一直是临床关注的问题，阿德福韦酯虽然能改善患者症状，但是预期较差，治疗过程中患者选择何治疗药物、药物安全性等均需要综合考虑.

regulate immunity.

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

Key Words: Adefovir dipivoxil; Chronic hepatitis B; Gastric ulcer; Host immune response

Yu RJ. Tenofovir dipivoxil for treatment of chronic hepatitis B patients with gastric ulcer: Efficacy and impact on host immune response. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1079-1082 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1079.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1079

摘要

目的

探讨替诺福韦酯在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并胃溃疡患者中的临床效果及对宿主免疫应答的影响.

方法

取2015-01/2016-10医院收治CHB合并胃溃疡患者60例, 随机数字法分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组采用阿德福韦酯治疗, 观察组采用替诺福韦酯治疗, 采用流式细胞仪对患者治疗前、后免疫水平进行测定, 比较2组临床疗效及对宿主免疫的影响.

结果

2组治疗48 wk病毒学突破率比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗48 wk ALT复常率、HBV DNA转阴率及HBeAg血清学转换率, 高于对照组(P<0.05); 观察组治疗后$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$比值, 高于对照组(P<0.05). 观察组不良反应发生率为10.00%, 对照组为13.33%, 2组治疗后药物不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05).

结论

CHB合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗效果理想, 能调节机体免疫, 值得推广应用.

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

关键词: 替诺福韦酯; 阿德福韦酯; 慢性乙型肝炎; 胃溃疡; 宿主免疫应答

核心提要: 临床中对于慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗效果理想, 药物安全性较高, 并且药物的使用能提高宿主免疫应答, 具有较高的临床应用价值.

■相关报道
CHB合并胃溃疡的治疗方法、药物较多，但是宿主免疫应答较低，导致患者预后较差. 有研究提出，CHB合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗效果理想，能提高宿主免疫应答，获得更好的治疗效果.

俞永江. 替诺福韦酯在慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者中的应用及对宿主免疫应答. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1079-1082 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1079.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1079

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒感染引起的慢性肝脏损伤性疾病, 发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会引起肝纤维化、肝硬化甚至肝癌, 威胁患者生命[1]. 同时, 部分CHB患者伴有消化系统疾病, 如: 胃溃疡等, 进一步加剧疾病发展, 影响患者健康[2,3]. 目前, 临床上对于慢性乙型肝炎尚缺乏理想的治疗方法, 常用方法包括: 刺激免疫方法和抑制HBV复制方法[4]. 阿德福韦酯虽然能改善患者肝功能, 但是药物对宿主免疫影响较大, 容易加剧疾病发展. 文献报道[5,6]显示: 将替诺福韦酯用于CHB合并胃溃疡患者中效果理想, 药物能提高宿主免疫应答, 提高临床效果, 避免病情发展, 但是该结论尚未得到进一步证实. 为了探讨替诺福韦酯在慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者中的临床效果及对宿主免疫应答的影响. 取2015-01/2016-10医院收治慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-01/2016-10医院收治慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者60例, 随机分为2组. 对照组30例, 男21例, 女9例, 年龄为31-76岁, 平均年龄为40.57岁±7.48岁, HBV DNA(4.32-8.10 logIU/mL), 平均为6.97 logIU/mL±0.87 logIU/mL. 观察组30例, 男18例, 女12例, 年龄为30-75岁, 平均年龄为41.02岁±7.63岁, HBV DNA(4.14-8.15 logIU/mL), 平均为6.76 logIU/mL±0.83 logIU/mL. 纳入标准: (1)符合2010年《慢性乙型肝炎防治指南》[7,8]中慢性乙型肝炎临床诊断标准; (2)符合《内科学》[9]中胃溃疡临床标准; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 2组患者性别、年龄及HBV DNA水平比较差异无统计学意义. 阿德福韦酯(天津药物研究院药业有限责任公司, 国药准字H20050803), 替诺福韦酯(安徽天怡药业有限公司, 国药准字H200503077), 流式细胞仪(型号: FACSCalibur, 美国Becton Dickinson).

表 1　2组治疗48 wk病毒学及血清学比较 [*n* = 30, *n*(%)]

分组	ALT复常率	HBV DNA转阴率	病毒学突破率	HBeAg血清学转换率
观察组	25(83.33)	26(86.67)	0(0.00)	9(33.33)
对照组	22(73.33)	23(76.67)	0(0.00)	4(13.33)
χ^2值	7.492	6.371	0.193	5.893
*P*值	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 2　2组治疗后免疫指标比较 [*n* = 30, mean ± SD]

分组	时间	$CD4^+$(%)	$CD8^+$(%)	$CD4^+/CD8^+$
观察组	治疗前	33.21 ± 3.43	18.36 ± 3.98	1.74 ± 0.43
	治疗后	33.45 ± 3.64^{ac}	20.92 ± 4.28^{ac}	1.69 ± 0.36^{ac}
对照组	治疗前	37.41 ± 3.73	25.31 ± 4.62	1.75 ± 0.44
	治疗后	32.76 ± 3.56^{c}	19.49 ± 4.16^{c}	1.57 ± 0.28^{c}

^{a}P<0.05 *vs* 对照组; ^{c}P<0.05 *vs* 治疗前.

表 3　2组治疗后药物不良反应发生率 [*n* = 30, *n*(%)]

分组	恶心	呕吐	腹泻	过敏	发生率
观察组	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	3(10.00)
对照组	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	0(3.33)	3(13.33)
χ^2值					1.935
*P*值					>0.05

1.2 方法

1.2.1 治疗: 入院后完善相关检查, 了解患者疾病严重情况、合并疾病等, 根据检查结果制定相应的治疗方案. 对照组采用阿德福韦酯治疗方法: 每天口服10 mg阿德福韦酯, 每天1次, 连续服用48 wk(1个疗程). 观察组采用替诺福韦酯治疗方法: 每天口服300 mg替诺福韦酯, 每天1次, 连续服用48 wk(1个疗程)[10].

1.2.2 检测: 2组治疗前、治疗48 wk次日早晨空腹抽取5 mL静脉血, 采用流式细胞仪对外周血T淋巴细胞亚群$CD4^+$、$CD8^+$和$CD4^+/CD8^+$比值进行测定[11].

1.2.3 观察指标: (1)病毒学及血清学. 观察2组治疗48 wk后ALT复常率、HBV DNA转阴率、病毒学突破率及HBeAg血清学转换率; (2)免疫功能. 观察2组治疗前、治疗后48 wk外周血T淋巴细胞亚群水平.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用*n*(%)表示, 计量资料行*t*检验, 采用mean±SD表示, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组治疗48 wk病毒及血清学比较 2组治疗48 wk病毒学突破率比较差异无统计学意义(*P*>0.05); 观察组治疗48 wk ALT复常率、HBV DNA转阴率及HBeAg血清学转换率, 高于对照组(*P*<0.05, 表1).

2.2 2组治疗前、治疗后48 wk免疫指标比较 2组治疗前免疫指标比较差异无统计学意义(*P*>0.05); 观察组治疗后$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$比值, 高于对照组(*P*<0.05, 表2).

2.3 2组治疗后安全性比较 观察组不良反应发生率为10.00%, 对照组为13.33%, 2组治疗后药物不良反应发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05, 表3).

3 讨论

慢性乙型肝炎是临床上常见的疾病, 发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会演变为肝硬化、肝癌等, 再加上部分患者伴有胃溃疡, 导致疾病进一步加剧, 影响患者健康[12]. 近年来, 替诺福韦酯在慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者

创新盘点

本研究对CHB合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗效果理想, 并且认为CHB合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗安全性较高, 能提高宿主免疫应答, 有助于抑制病情发展.

应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对CHB合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗能取得预期的治疗效果, 能为临床治疗提供依据和参考.

名词解释

自身免疫性肝病: 由患者自身免疫系统引起的慢性肝炎综合征, 容易引起肝实质细胞损坏, 从而造成患者肝区疼痛及内分泌功能紊乱, 严重者将会引起肝硬化、肝功能衰竭等, 威胁患者生命.

中得到应用, **且效果理想**[13]. 替诺福韦酯是临床上常用的治疗新药, **患者口服用药后药物能**在肠道内迅速被吸收, **降解成活性代谢产物替**诺福韦双磷酸盐, **可以通过细胞激酶的磷酸化**作用生成具有药理活性的药物成分, **导致DNA**链延长终止, **从而能有效的抑制病毒的复制**[14]. 同时, **替诺福韦酯的使用能有效地提高机体免**疫, **清除病毒的免疫功能, 从而有助于提高对**宿主的免疫应答, **药物能在病毒基因复制、表**达等多个环节发挥抗病毒作用, **并且还能调节**宿主的免疫功能, **形成多重机制的抗病毒效果,** 有助于抑制病情发展, **提高临床效果, 促进患**者恢复[15].

总之, **替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎合并**胃溃疡患者能调节机体免疫, **值得推广应用.**

4 参考文献

1 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 570-589

2 Hou JL, Gao ZL, Xie Q, Zhang JM, Sheng JF, Cheng J, Chen CW, Mao Q, Zhao W, Ren H, Tan DM, Niu JQ, Chen SJ, Pan C, Tang H, Wang H, Mao YM, Jia JD, Ning Q, Xu M, Wu SM, Li J, Zhang XX, Ji Y, Dong J, Li J. Tenofovir disoproxil fumarate vs adefovir dipivoxil in Chinese patients with chronic hepatitis B after 48 weeks: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2015; 22: 85-93 [PMID: 25243325 DOI: 10.1111/jvh.12313]

3 杨松, 邢卉春, 于岩岩, 曹建彪, 陈良, 陆伟, 李旭, 陈新月, 杨永平, 汪茂荣, 申保生, 成军等. 替诺福韦酯对照阿德福韦酯初治的中国慢性乙型肝炎患者48周的随机、双盲、对照研究. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2016; 10: 385-391

4 Boyd A, Maylin S, Gozlan J, Delaugerre C, Simon F, Girard PM, Lacombe K. Use of hepatitis B surface and "e" antigen quantification during extensive treatment with tenofovir in patients co-infected with HIV-HBV. *Liver Int* 2015; 35: 795-804 [PMID: 24606220 DOI: 10.1111/liv.12521]

5 杨丹红, 赵年丰, 潘红英, 吴炜, 黄海军. 替诺福韦酯挽救治疗核苷(酸)类药物多重耐药慢性乙型肝炎患者的疗效观察. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 75-76

6 Wang J, Liu J, Qi C, Yan T, Cao F, Jin L, He Y, Yang Y, Zhang S, Chen T, Zhao Y. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate to prevent vertical transmission in mothers with lamivudine-resistant HBV. *Antivir Ther* 2015; 20: 681-687 [PMID: 26215771 DOI: 10.3851/IMP2981]

7 徐勇, 冯继红. 核苷和核苷酸类药物对慢性乙型肝炎患者肾小球滤过率和血肌酐水平的影响. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 279-283

8 颜悦蓉, 冯继红. 替诺福韦酯治疗核苷和核苷酸类药物耐药慢性乙型肝炎患者的研究进展. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 2182-2185

9 黄明星, 李新华, 吴元凯, 时红, 陶玲, 郑小燕, 崇雨田. 替诺福韦单独与联合其他核苷类似物治疗慢性乙型肝炎患者72周疗效比较. 中山大学学报 2014; 35: 250-254

10 陈雅萍, 张勤俭, 田楠楠, 薛海娟, 赵斗贵. 替诺福韦治疗核苷(酸)类耐药的慢性乙型肝炎患者的疗效研究. 肝脏 2016; 21: 456-459

11 顾利江, 卜劲松, 陈捷. 慢性乙型肝炎患者HBV基因表型与血清学测定的临床意义. 医学研究杂志 2015; 44: 160-162

12 胡忠金, 李英姿, 邓小够, 邓周, 邱跃华. 乙型病毒性肝炎血清流行病学调查及病毒基因型研究. 检验医学与临床 2014; 8: 1893

13 罗国庆, 张长. 恩替卡韦对不同病毒载量慢性乙型肝炎患者的长期疗效观察. 国际流行病学传染病学杂志 2014; 41: 95

14 包惠玲, 黎琪. 阿德福韦酯联合黄芪颗粒治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及对患者血清ALT和总胆红素的影响. 药物流行病学杂志 2015; 17: 265

15 毛果, 蔡光先, 陈斌. 1868例慢性乙型肝炎患者中医证候分布特征及与血清病毒学指标的相关性分析. 湖南中医药大学学报 2014; 17: 24

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 语言流畅.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1083-1087

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1083 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

加速康复理念在两镜下胆总管探查取石术患者中的临床疗效

王崇高, 江秋生, 朱乃海, 江 平, 潘 峰

王崇高, 江秋生, 朱乃海, 江平, 潘峰, 南京市浦口区中心医院普外科 江苏省南京市 211800

王崇高, 副主任医师, 主要从事普外科胆道疾病微创治疗方面的研究.

基金项目: 南京医科大学重点基金资助项目, No. NJMUZD100.

作者贡献分布: 王崇高与江秋生对此文所作贡献均等; 此课题由王崇高、江秋生、朱乃海、江平及潘峰设计; 研究过程由王崇高、江秋生、朱乃海、江平及潘峰操作完成; 本论文写作由王崇高与江秋生共同完成.

通讯作者: 江秋生, 副主任医师, 江苏省南京市浦口区上河街166号, 南京市浦口区中心医院普外科.
15151805158@163.com
电话: 025-58532964

收稿日期: 2017-02-19
修回日期: 2017-03-02
接受日期: 2017-03-17
在线出版日期: 2017-04-28

Effect of fast track surgery on clinical efficacy of laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy

Chong-Gao Wang, Qiu-Sheng Jiang, Nai-Hai Zhu, Ping Jiang, Feng Pan

Chong-Gao Wang, Qiu-Sheng Jiang, Nai-Hai Zhu, Ping Jiang, Feng Pan, Department of General Surgery, Nanjing Pukou Central Hospital, Nanjing 211800, Jiangsu Province, China

Supported by: Key Project of Nanjing Medical University, No. NJMUZD100.

Correspondence to: Qiu-Sheng Jiang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Nanjing Pukou Central Hospital, 166 Shanghe Street, Pukou District, Nanjing 211800, Jiangsu Province, China. 15151805158@163.com

Received: 2017-02-19
Revised: 2017-03-02
Accepted: 2017-03-17
Published online: 2017-04-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of fast track surgery (FTS) on the clinical efficacy of laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy.

METHODS

Forty-five patients who underwent laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy were randomly divided into a conventional treatment group (control group, n = 23) and a FTS group (observation group, n = 22). Postoperative clinical indicators, postoperative quality of life and patient satisfaction scores were compared between the two groups.

RESULTS

Times to ambulation, anal exhaust and T-tube removal and length of hospital stay were significantly shorter in the observation group than in the control group (P < 0.05). Scores of postoperative quality of life and patient satisfaction were significantly better in the observation group than in the control group (P < 0.05). The incidence of postoperative complications and readmission rate had no significant difference between the two groups (P > 0.05).

背景资料

腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术具有微创、对机体机能干扰小等特点近年来广泛应用. 如何通过优化围手术期治疗策略充分发挥该微创手术的优势是值得重视的问题. 加速康复外科(fast track surgery, FTS)理念是通过优化围手术期护理、手术方式及术后处理等手段来加快患者快速康复的目的, 如果运用加速康复外科理念指导该手术的围手术期管理, 可明显加快患者康复, 提高患者治疗满意度及生活质量.

同行评议者

白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科; 朱建平, 主任医师, 清华大学第一附属医院肝胆外科

研发前沿
FTS理念应用于各外科领域, 如将此理论指导腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术患者的围手术期管理, 可极大程度发挥该微创术式的优势, 具有广阔的应用前景.

CONCLUSION
Application of FTS during laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy can accelerate rehabilitation and improve the postoperative quality of life and patient satisfaction without increasing the incidence of postoperative complications.

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

Key Words: Laparoscopic; Choledochoscope; Common bile duct stones; Fast track surgery

Wang CG, Jiang QS, Zhu NH, Jiang P, Pan F. Effect of fast track surgery on clinical efficacy of laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1083-1087 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1083.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1083

摘要

目的
探讨加速康复外科(fast track surgery, FTS)理念在腹腔镜联合胆道镜(两镜)胆总管探查取石患者的临床疗效.

方法
45例行两镜下胆总管探查取石患者, 按照随机原则分为传统治疗组(对照组)23例, 加速康复组(观察组)22例, 比较两组患者术后各临床指标、术后生活质量及患者满意度评分的差异.

结果
观察组术后首次下床活动时间、肛门排气时间、夹闭T管时间、住院时间、术后生活质量、患者满意度评分明显优于对照组(P<0.05); 两组术后并发症及再入院率发生率无明显差异(P>0.05).

结论
FTS理念用于两镜下胆总管探查取石术患者的围手术期处理不增加术后并发症的发生率, 可加速患者康复, 提高患者术后生活质量和满意度.

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

关键词: 腹腔镜; 胆道镜; 胆总管结石; 加速康复外科

相关报道
近年来, FTS理念用于各手术专科的围手术期处理的报道逐年增多, 本研究通过将此治疗理念中的核心内容应用于微创胆道手术的围手术期管理, 为胆道外科工作者提供新的临床治疗思路.

核心提要: 通过将强化术前宣教和医护沟通、精准的麻醉和手术方案及优化的术后管理方案等加速康复外科理念应用于腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术患者的围手术期管理, 可加速患者康复, 提高患者术后生活质量和满意度, 不增加术后并发症及再入院的发生率, 在临床上具有一定的推广价值.

王崇高, 江秋生, 朱乃海, 江平, 潘峰. 加速康复理念在两镜下胆总管探查取石术患者中的临床疗效. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1083-1087 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1083.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1083

0 引言

近年来腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术广泛应用于胆道外科领域, 因其具有创伤小、对机体机能干扰小等特点被广大医务工作者和患者所接受. 传统的围手术期治疗理念用于该手术需要较长时间的禁食、胃肠减压及胆道引流, 往往不能将该微创手术的优势发挥的淋漓精致[1]. 加速康复外科(fast track surgery, FTS)理念是通过优化围手术期护理、手术方式及术后处理等手段来加快患者快速康复的目的, 目前已广泛应用于各外科领域[2]. 自2013-01/2016-06我们对南京市浦口区中心医院45例行两镜下胆总管探查取石患者, 分别采用传统及加速康复理念进行围手术期处理, 现将治疗结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 两组患者无急诊手术病例, 按照随机对照原则分组, 经过医院医学伦理委员会批准, 入组前签署知情同意书. 其中传统治疗组(对照组)23例: 男14例, 女9例; 年龄为34-55岁, 平均年龄为41.2岁±5.6岁. 加速康复组(观察组)22例, 男13例, 女9例, 年龄为31-57岁, 平均年龄为40.9岁±6.2岁. 两组患者术前ASA分级Ⅰ-Ⅱ级, 在性别、年龄、结石部位及大小及手术方式上均无统计学差异(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 术前宣教与准备: 入院后详细讲解该手术的优点和疗效, 以缓解患者的紧张心理, 术前不常规留置胃管及灌肠. 建立医护术前沟通制度, 术者和手术组护士共同查看患者, 对高龄

表 1　两组患者各临床指标的差异 (mean ± SD)

分组	首次下床时间(h)	肛门排气时间(h)	夹闭T管时间(d)	住院时间(d)	术后生活质量(分)	患者满意度(分)	术后并发症(%)	再入院率(%)
观察组	7.9 ± 2.5[a]	16.7 ± 4.4[a]	5.9 ± 1.4[a]	8.1 ± 1.7[a]	88.2 ± 16.5[a]	92.6 ± 5.1[a]	0	0
对照组	12.9 ± 4.7	29.7 ± 5.9	8.9 ± 2.5	11.6 ± 3.4	70.5 ± 11.9	85.1 ± 4.0	0	0

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

及合并基础疾病患者提前做好保温毯、输液泵等器械. **阅读影像学资料了解胆总管结石的**大小分布, **沟通手术方式及难点, 对可能使用**的气压弹道碎石机及钬激光等碎石工具提前做好准备.

1.2.2 采用全身麻醉: 常规四孔法, **气腹压力**12-14 mmHg. 先解剖胆囊三角区, **分离出“三管”关系后, 贴近胆囊壶腹部用4号丝线结扎**胆囊管, **暂不切除胆囊, 以备牵引. 由胆囊管汇**入部解剖胆总管前壁并剖开, **采用软质胆道镜**逐级探查胆管, **发现结石后采用网篮配合钬激**光及气压弹道碎石机进行取石. **取尽结石后胆**总管内放置T管由右上腹戳孔引出, **在胆囊床**喷洒含有甲磺酸罗哌卡因89.4 mg加地塞米松5 mg溶液10 mL.

1.2.3 术后护理: **术后8 h后每1-2 h根据患者意**愿口服温开水10-20 mL, 并鼓励患者咀嚼口香糖, **给患者佩戴运动手环, 记录每日活动量, 并**鼓励患者逐日增加活动量, **利于肠道功能恢复.** 术后第1-2天按时给予镇痛药, **术后5 d开始抬**高T管, **如果无腹胀恶心等不适, 在抬管后2 d**即夹闭T管.

1.2.4 传统治疗组: 术前常规宣教, **不进行额外**的医护沟通; **患者术前12 h禁食, 6 h禁饮, 术前**留置胃管; **手术方式同观察组, 手术结束前胆**囊床未喷洒甲磺酸罗哌卡因和地塞米松药液; 手术后根据患者意愿下床活动, **待肛门排气后**开始流质饮食; **术后5 d抬T管, 视情况夹闭T管.**

1.3 观察指标 观察两组患者的术后首次下床活动时间、肛门排气时间、夹闭T管时间、住院时间、术后生活质量、患者满意度评分、术后并发症(胆瘘、肠梗阻、腹腔脓肿)及再入院率发生的差异. **其中术后生存质量量表**[3]包括术后自理能力、活动能力、切口疼痛和心理应激四项内容25个问题, **每项0-4分, 满分**100分. **患者满意度量表**[4]包括患者对入院及术前教育、术后指导、服务态度和医疗技术的满意程度四项, **每一项包括五小项, 每项内容**0-25分, **满分100分.**

统计学处理 所有数据采用SPSS 20.0统计软件包进行分析. **数据以mean±SD表示, 计量**资料采用*t*检验, **计数资料采用**χ^2检验, n<40及*t*<1采用Fisher确切概率法. *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床特点和手术方式 对照组中胆总管合并胆囊结石20例, **胆总管结石3例; 胆总**管多发结石19例, **2-4枚16例, 4枚以上及铸型**结石3例; ≤1.0 cm者5例, **>1.0 cm者18例. 行胆**总管T管引流术19例, **胆总管一期缝合4例. 观**察组中胆总管合并胆囊结石19例, **胆总管结石**3例; **胆总管多发结石18例, 2-4枚15例, 4枚以**上及铸型结石3例; ≤1.0 cm者5例, **>1.0 cm者**17例. **行胆总管T管引流术18例, 胆总管一期缝**合4例.

2.2 两组患者围手术期临床指标的比较 通过加速康复外科理念的应用, **观察组患者术后首**次下床活动时间、肛门排气时间、夹闭T管时间、住院时间上均优于对照组(*P*<0.05, 表1).

2.3 两组患者术后舒适度的比较 通过精细化围手术期处理和精准的手术方案, **治疗组患者在**术后生活质量及满意度评分上明显好于对照组(*P*<0.05, 表1).

2.4 两组患者治疗安全性比较 两组患者术后均无胆瘘、肠梗阻、腹腔脓肿并发症, **也均无因**并发症而再入院患者, **两组术后并发症及再入**院发生率无明显差异(*P*>0.05, 表1).

3 讨论

3.1 强化术前宣教和医护沟通 术前准备不但包括患者的准备, **同时也包括手术组成员的准**备. **快速康复外科理论的重要组成部分就是强**调术前准备的重要性[5-7]. 观察组详细将手术前

创新盘点

通过凝炼加速康复外科理念中的“强化术前宣教和医护沟通、精准的麻醉和手术及优化的术后管理方案”核心内容对腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术患者的围手术期管理, 并观察术后首次下床活动时间、肛门排气时间、夹闭T管时间、两组术后并发症及再入院发生率, 并通过量表观察术后生活质量、患者满意度的指标, 结果更加客观具体, 具有说服力.

应用要点

加速康复外科理念应用于腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术患者的围手术期管理, 可加速患者康复, 安全有效, 在临床上具有一定的推广价值, 在日后的临床工作中, 更加细化该理念的具体内容, 将更大程度提高治疗效果.

名词解释

“三管”关系: 胆囊切除过程中, 分清“三管”关系是手术成功的关键, 可减少胆道副损伤的发生率. “三管”指胆囊管、胆总管、肝总管的相互走行关系.

后注意事项、手术方式及效果对患者逐一介绍, 让患者理解加速康复理念的特点和优势, 利于患者配合. 本组患者术前均未留置胃管及灌肠, 对于禁食时间较长的患者术前口服10%葡萄糖100 mL, 减少机体胰岛素抵抗[8-10]. 在麻醉诱导期, 用手按压患者胃泡区对抗麻醉诱导时气体进入胃中, 术中发现此法效果良好, 因胃泡区处于空虚状态, 可方便暴露肝十二指肠韧带手术区域. 本研究采用常态化医护沟通制度, 术前手术医生、术中及术后护理人员对患者胆总管结石的位置、手术方式的选择、围手术期注意要点等进行详细讨论和沟通, 来提高术中配合效果, 提高手术效率及术后护理质量. 本研究观察组术后生活质量和满意度明显优于对照组, 在手术的生活自理能力、活动能力、切口疼痛程度和心理状况等方面评分均高于对照组, 和详细的术前宣教及医护沟通是密不可分的.

3.2 精准的麻醉及手术方案 精准个体化麻醉和手术方案可明显加快患者的康复, 提高治疗效果[11,12], 观察组患者根据患者胆总管结石的位置、年龄等采用个体化麻醉和手术方案, 对于老年患者术中严格控制麻醉药剂量和输液量, 手术时选用低气腹压手术, 手术中根据患者结石的位置和大小, 采用个体化手术方案, 特别是铸型、嵌顿及多发的复杂型结石联合钬激光和气压弹道碎石系统提高治疗效果. 在使用上述碎石设备时, 要充分考虑到激发碎石次数和胆道炎症反应的相关性, 尽量对准结石后再激发, 避免盲目多次激发导致胆道炎症反应过重, 延缓患者的恢复时间. 术后用含有甲磺酸罗哌卡因89.4 mg加地塞米松5 mg溶液10 mL胆囊床喷洒, 减少术后恶心呕吐等胃肠道反应[13,14].

3.3 优化术后管理方案 两镜下胆总管探查取石术因腹部无较长切口, 术后患者疼痛轻. 故本研究观察组患者在麻醉效果消失后即鼓励患者下床活动、如厕. 早期咀嚼口香糖, 采用假饲的方式促进肠蠕动, 及早发现并解决导致患者下床及胃肠蠕动延迟的原因[15]. 对于下床活动较少的患者, 给患者佩戴运动手环, 并记录每日活动量, 以此来鼓励患者逐日增加活动量[16]. 对于胆道T管的夹闭, 常规的处理方法是待胆汁引流量低于200 mL即可夹管, 本研究观察组患者在术后5 d在晨间将T管抬高于胆总管平面20-30 cm, 晚间开放T管, 试行抬管两日后无明显不适后于术后7 d夹闭T管. 而对照组患者根据常规方法夹闭T管, 夹管时间明显长于观察组. 观察组患者中采用先抬管后夹管的方式, 均于术后7 d顺利夹管, 夹闭T管时间明显缩短, 减少了胆汁丢失及对机体内环境稳态的干扰, 夹管后并无胆瘘及胆道感染等并发症发生.

总之, 加速康复外科理念用于两镜下胆总管探查取石术患者的围手术期处理不增加术后并发症及再入院的发生率, 可加速患者康复, 提高患者术后生活质量和满意度, 在临床上具有一定的推广价值.

4 参考文献

1 江志伟, 李宁, 黎介寿. 加速康复外科的概念及临床意义. 中国实用外科杂志 2007; 27: 131-133
2 Bessa SS, Abdel-Razek AH, Sharaan MA, Bassiouni AE, El-Khishen MA, El-Kayal el-SA. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotics: a prospective randomized study comparing the conventional diathermy and the harmonic scalpel for gallbladder dissection. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011; 21: 1-5 [PMID: 21166564 DOI: 10.1089/lap.2010.0255]
3 Barmparas G, Branco BC, Schnüriger B, Lam L, Inaba K, Demetriades D. The incidence and risk factors of post-laparotomy adhesive small bowel obstruction. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1619-1628 [PMID: 20352368 DOI: 10.1007/s11605-010-1189-8]
4 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定与应用. 北京: 科学出版社, 2007: 75
5 崔金鹏, 邱秀春, 姜红春, 王桂芝, 王长胜, 张玉华. 腹腔镜胆囊切除术肠道并发症的原因与处理. 中国微创外科杂志 2007; 7: 33-34
6 Nguyen KT, Kitisin K, Steel J, Jeyabalan G, Aggarwal S, Geller DA, Gamblin TC. Cirrhosis is not a contraindication to laparoscopic cholecystectomy: results and practical recommendations. *HPB* (Oxford) 2011; 13: 192-197 [PMID: 21309937 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00270.x]
7 傅丽, 李琼. 腹腔镜胆总管切开取石术病人的护理. 齐齐哈尔医学院学报 2006; 27: 1133-1134
8 邱永梅, 张雪梅. 腹腔镜胆总管探查术后护理体会. 西南国防医药 2000; 10: 21-22
9 王春敏, 宋春兰, 张春. 腹腔镜联合胆道镜行胆总管切开取石术的护理18例. 中国实用护理杂志 2006; 22: 32
10 汪佑霖, 许瑞华. 快速康复外科缩短禁食时间在腹腔镜胆囊切除术中的应用. 护士进修杂志 2012; 27: 34-35
11 王洁. 快速康复外科护理对腹腔镜胆囊切除术患者术前焦虑与术后康复的影响. 全科护理 2014; 12: 1472-1473
12 张小红, 何红燕, 何红, 夏红霞. 快速康复外科护理对外科手术患者恢复效率及护理满意度的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 18-21
13 龚连生, 张阳德, 刘恕, 何剪太. 预置鼻胆管联合腹腔镜治疗胆囊结石合并胆总管结石. 中国内镜杂志 2014; 10: 13-14, 17
14 陈晓鹏, 王东, 崔巍, 鲍胜华, 张卫东. 加速康复外科联合腹腔镜胆总管探查术治疗胆总管结石的前瞻性

研究. 中华消化外科杂志 2015; 14: 47-51
15 张芸, 徐佳. 腹腔镜胆囊切除联合胆总管探查取石术的围手术期护理. 腹腔镜外科杂志 2014; 19: 267-270
16 蒋明, 崔海宁. 微创腹腔镜与开腹手术联合快速康复技术治疗直肠癌临床研究. 中国内镜杂志 2015; 21: 263-267

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

同行评价

本文为前瞻性的RCT研究, 比较加速康复理念在两镜下胆总管探查取石术患者中的疗效, 通过量化指标观察治疗效果, 具有一定可信度, 该课题设计合理, 有一定的临床意义.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1088-1091

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1088

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

肠癌患者手术治疗中的特殊护理效果及对消化道功能的影响

陈凤娜, 陈慧荣, 郑秀珍, 柳 挺, 黄亚波

背景资料

直肠癌是临床上常见的疾病, 属于消化系恶性肿瘤的一种, 其发病率仅次于肺癌、胃癌, 在我国恶性肿瘤发病率中占第3位, 如何更好**地护理方**法提高临床治疗效果在临床中具有重要的意义.

陈凤娜, 陈慧荣, 柳挺, 黄亚波, 宁波市中医院六病区 浙江省宁波市 315010

郑秀珍, 浙江省开化县人民医院综合科 浙江省衢州市 324300

陈凤娜, 主管护师, 主要从事临床护理方面的研究.

作者贡献分布: 文主要由陈凤娜完成; 研究过程由陈凤娜、陈慧荣、郑秀珍、柳挺及黄亚波完成; 试剂提供和数据分析陈凤娜、陈慧荣、郑秀珍、柳挺及黄亚波完成; 本论文写作由陈凤娜完成.

通讯作者: 陈凤娜, 主管护师, 315010, 浙江省宁波市海曙区丽园北路819号, 宁波市中医院六病区.
236845564@qq.com
电话: 0574-89085006

收稿日期: 2017-02-16
修回日期: 2017-03-08
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-28

Continuous nursing care in patients with rectal cancer: Nursing effect and impact on gastrointestinal function

Feng-Na Chen, Hui-Rong Chen, Xiu-Zhen Zheng, Ting Liu, Ya-Bo Huang

Feng-Na Chen, Hui-Rong Chen, Ting Liu, Ya-Bo Huang, Six Ward, Chinese Medicine Hospital of Ningbo City, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Xiu-Zhen Zheng, General Department, the People's Hospital of Kaihua County, Quzhou 324300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Feng-Na Chen, Nurse-in-Charge, Sixth Ward, Chinese Medicine Hospital of Ningbo City, 819 Liyuan North Road, Haishu District, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 236845564@qq.com

同行评议者

单信芝, 副主任护师, 青岛大学附属医院消化内科病房

Received: 2017-02-16
Revised: 2017-03-08
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-28

Abstract

AIM

To observe the effect of continuous nursing care on gastrointestinal function in patients with rectal cancer.

METHODS

Sixty patients with rectal cancer were randomly divided into either a control group (n = 30) or an observation group (n = 30). Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given continuous nursing care. Nursing effect and gastrointestinal function were compared between the two groups.

RESULTS

SDS and SAS scores in the observation group were significantly lower than those in the control group (P < 0.05). Time to improvement of bowel sounds, time to anal exhaust, and time to first defecation were significantly shorter in the observation group than in the control group (P < 0.05). The incidence of postoperative complications was 6.67% in the observation group and 13.33% in the control group, and there was a significant difference between the two groups (P < 0.05).

CONCLUSION

In patients with rectal cancer, continuous nursing care plus routine nursing has good

nursing effect and can promote the recovery of gastrointestinal function.

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

Key Words: Rectal cancer; Continuous care; Surgical treatment; Nursing effect; Routine nursing; Routine care

Chen FN, Chen HR, Zheng XZ, Liu T, Huang YB. Continuous nursing care in patients with rectal cancer: Nursing effect and impact on gastrointestinal function. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1088-1091 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1088.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1088

摘要

目的

观察特殊护理在肠癌患者手术治疗中的护理效果及对消化道功能的影响.

方法

取2014-06/2016-08医院收治直肠癌手术治疗患者60例, 采用随机数字法分为对照组(n = 330)和观察组(n = 30). 对照组采用常规方法护理, 观察组在对照组基础上联合延续性护理, 比较2组护理效果及对胃肠功能的影响.

结果

观察组护理后SDS及SAS评分, 低于对照组(P<0.05); 观察组护理后肠鸣音改善时间、肛门排气时间及首次排便时间, 短于对照组(P<0.05); 观察组术后并发症发生率为6.67%, 对照组为13.33%, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论

直肠癌患者手术过程中在常规护理基础上联合延续性护理效果理想, 能促进胃肠功能, 值得推广应用.

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

关键词: 肠癌; 护理; 手术治疗; 护理效果; 常规护理; 常规护理

核心提要: 临床中对于直肠癌的预防采用护延续性护理可以促进胃肠功能早期恢复, 同时, 该方法的实施能提高患者治疗效果, 临床应用价值高.

陈凤娜, 陈慧荣, 郑秀珍, 柳挺, 黄亚波. 肠癌患者手术治疗中的特殊护理效果及对消化道功能的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1088-1091 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1088.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1088

研发前沿
直肠癌的护理一直是临床关注的问题, 患者时候护理方法相对较多, 治疗过程中患者护理效果及对胃肠功能的影响均需要综合考虑.

0 引言

直肠癌是临床上常见的疾病, 属于消化系恶性肿瘤的一种, 其发病率仅次于肺癌、胃癌, 在我国恶性肿瘤发病率中占第3位[1]. 随着我国人口老龄化的日益加剧及人民生活方式的改变, 导致直肠癌发生率呈现上升趋势, 严重影响我国居民健康[2]. 目前, 临床上对于直肠癌以手术治疗为主, 通过手术治疗能切除病灶部位, 延缓病情的发展, 但是部分患者术后容易引起不同程度的胃肠功能紊乱、黏连性肠梗阻等并发症, 影响患者术后恢复[3]. 文献报道[4]显示: 直肠癌手术治疗中实施延续性护理效果理想, 能充分发挥患者主观能动性, 做好并发症的预防工作, 从而能提高手术成功率, 促进患者恢复, 但是该结论尚未得到进一步证实. 为了探讨延续性护理在直肠癌患者手术治疗中的护理效果及对胃肠功能的影响. 取2014-06/2016-08医院收治直肠癌手术治疗患者60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 取2014-06/2016-08宁波市中医院收治直肠癌手术治疗患者60例, 采用随机数字法分为对照组和观察组. 对照组30例, 男18例, 女12例, 年龄为51-84岁, 平均年龄为64.9岁±4.7岁. 观察组30例, 男19例, 女11例, 年龄为50-85岁, 平均年龄为65.1±4.8岁. 纳入标准: (1)符合直肠癌临床诊断标准, 均经过手术病理检查得到确诊[5]; (2)均符合手术治疗适应证, 患者行手术治疗; (3)本课题均经医院伦理委员会批准、同意, 自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符合纳入标准者; (2)排除合并精神障碍或手术禁忌证者; (3)排除合并由于电解质紊乱以及酸碱平衡失调引起的心律失常. 2组患者性别、年龄比较差异无统计学意义.

1.2 *方法*

1.2.1 *护理方法*: 2组入院后完善相关检查, 根据检查结果结合患者临床表现、分期等制定针对性手术治疗方案. 对照组采用常规方法护

相关报道
直肠癌的护理方法虽然较多, 但是常规护理缺乏针对性, 未充分考虑每一例患者实际需要, 导致护理效果不理想. 有研究提出, 应用延续性护理效果理想, 能获得更好的预防效果.

创新盘点
本研究对直肠癌护理方法进行分析, 并且认为直肠癌患者治疗过程中实施延续性护理具有显著的效果.

表 1　2组护理前、后SDS及SAS评分比较 (n = 30, mean ± SD, 分)

分组	SDS评分		SAS评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	51.24 ± 3.25	34.12 ± 2.03	50.93 ± 3.19	36.01 ± 1.99
对照组	50.93 ± 3.12	43.24 ± 2.31	49.98 ± 3.16	40.93 ± 2.03
t值	1.294	22.192	0.593	19.293
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表.

表 2　2组护理后胃肠功能恢复情况比较 (n = 30, mean ± SD, h)

分组	肠鸣音改善时间	肛门排气时间	首次排便时间
观察组	17.43 ± 3.61	42.11 ± 6.47	47.31 ± 5.37
对照组	27.48 ± 4.12	58.42 ± 6.26	67.21 ± 5.84
t值	18.294	19.284	22.184
P值	<0.05	<0.05	<0.05

理: 宣传教育直肠癌常见的症状、治疗方法及治疗过程中的注意事项, 让患者有全面的了解. 同时, 加强患者基础护理, 帮助患者树立战胜疾病的信心, 出院前告知患者相关注意事项, 定期随访及复查[6].

观察组在对照组基础上联合延续性护理: (1)心理护理. 出院前加强患者心理评估, 了解患者心理状态, 及时掌握患者的心理障碍, 根据评估结果实施相应的心理辅导, 善于通过成功的病例、励志的影片等帮助患者梳理信心, 学会自我调节, 提高术后治疗配合度[7]; (2)建立档案及书面指导. 出院时护士根据每一例患者实际情况建立个性化档案, 了解患者整体情况并将其作为延续护理的依据. 同时, 护士向患者发放护理手册、门诊复诊时间表, 指导患者术后生活, 严格根据护理手册记录饮食、作息、排便情况, 每次复查时携带日常生活记录[8]; (3)直肠癌门诊. 门诊护士针对直肠癌患者时候恢复身体状况制定相应的专业指导、诊疗, 做好高危并发症的预防, 向患者演示日常洗澡的方法, 叮嘱患者及时更换清洗用品, 并将患者掌握情况记录生活记录中; (4)随访. 出院1 mo护士每周上门随访1次, 出院后2 mo每2 wk电话随访1次, 了解患者术后恢复情况, 出院后遇到的问题, 病及时反馈给门诊, 针对出现的问题加强护理[9]; (5)其他. 出院后护士将相同疾病患者建立互助组, 每组3-4人, 加强不同疾病患者间的交流, 分享经验、交流心得, 相互支持, 提高术后恢复效果.

1.2.2 观察指标: (1)心理状态. 2组护理前、护理后采用抑郁自评量表(Self-rating Dsepression Scale, SDS)和焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)对患者心里进行评定, 得分越高, 心理波动越大[10]; (2)胃肠功能恢复. 观察2组术后肠鸣音改善时间、肛门排气时间及首次排便时间情况; (3)安全性. 观察2组术后并发症发生率情况, 包括: 切口感染、肺部感染、尿路感染、下肢静脉血栓.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组护理前、后SDS及SAS评分比较 2组护理前SDS及SAS评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后SDS及SAS评分, 低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理后胃肠功能恢复情况比较 观察组护理后肠鸣音改善时间、肛门排气时间及首次排便时间, 短于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组术后并发症发生率比较 观察组术后并发症发生率为6.67%, 对照组为13.33%, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对直肠癌患者治疗过程中的护理具有指导作用, 且临床中应用延续性护理能取得理想的预防效果, 临床应用前景也比较广泛.

表 3　2组术后并发症发生率比较 [n = 30, n(%)]

分组	切口感染	肺部感染	尿路感染	下肢静脉血栓	发生率
观察组	1(3.33)	0(0.00)	1(3.33)	0(0.00)	2(6.67)
对照组	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	4(13.33)
χ^2值					5.396
P值					<0.05

3 讨论

直肠癌是临床上常见的恶性肿瘤, 且该疾病发生率呈现上升及年轻化趋势. 目前, 临床上对于直肠癌以手术治疗、化疗、放疗等为主, 手术治疗虽然能切除病灶部位, 但是患者围术期需要进行麻醉、病灶切除及消化道重建等, 容易造成患者胃肠功能紊乱, 影响术后恢复, 严重者甚至会出现排便困难、营养不良、免疫力低下等[11,12]. 近年来, 延续性护理在直肠癌患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组护理后SDS及SAS评分, 低于对照组(P<0.05). 延续性护理是一种新型的护理模式, 是一种高效、无形的院外延续护理手段, 能为患者提供连续性、规范性、有效性的护理, 能帮助患者树立战胜疾病的信心, 提高手术成功率. 患者时候通过对患者进行出院指导、随访护理、健康教育等护理服务能提高患者的自我护理能力, 改变传统的护理理念, 充分发挥患者主观能动性及治疗依从性, 从而能促进患者胃肠道早期恢复[13,14]. 本研究中, 观察组护理后肠鸣音改善时间、肛门排气时间及首次排便时间, 短于对照组(P<0.05). 此外, 延续护理的实施能实现相关并发症的预防, 能降低术后并发症发生绿, 从而改善患者生活质量, 延长患者寿命[15]. 本研究中, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义(P<0.05).

总之, 直肠癌患者手术过程中在常规护理基础上联合延续性护理效果理想, 能促进胃肠功能, 值得推广应用.

4 参考文献

1 张玉芳, 林渭珍. 快速康复外科在结直肠癌患者围手术期护理中的应用. 临床医学工程 2013; 20: 245-246
2 王灵晓. 快速康复外科护理措施在结直肠癌患者围术期的应用效果分析. 医学理论与实践 2013; 26: 1935-1936
3 王淑萍. 康复护理在结直肠癌患者围手术期的应用及效果研究. 中国保健营养 2013; 23: 1324-1325
4 顾丽丽, 李孝莲. 护理干预对直肠癌结肠造口术后患者自我护理能力和生存质量的影响. 中国乡村医药 2014; 21: 65-66
5 杨东霞, 崔建, 周嫣红, 王琳, 权琳, 陈海燕. 应用路径式管理对结肠造口病人实施延续护理的效果. 齐鲁医学杂志 2015; 10: 225-226
6 郑学凤, 申秋霞, 袁欣玫. 集束化护理模式对MILES术后结肠造口病人并发症及生活质量的影响. 齐鲁医学杂志 2015; 14: 356-357
7 余立群. 综合护理干预对直肠癌结肠造口术患者的生存质量影响分析. 吉林医学 2013; 15: 3220-3221
8 杨磊, 姚萍萍. 结肠造口病人生存质量影响因素及护理对策新进展. 全科护理 2014; 25: 1925-1927
9 张焕玲, 谢小筠, 钟瑞莹. 腹腔镜结直肠癌根治术围手术期快速康复外科护理的应用探讨. 临床医学工程 2015; 22: 1503-1504
10 肖淑凤, 杨玲. 快速康复护理在老年结直肠癌患者腹腔镜手术中的应用. 当代护士(下旬刊) 2015; 7: 57-58
11 郭鑫. 探讨快速康复外科护理在腹腔镜结直肠癌患者围手术期中应用的效果. 中国医药指南 2016; 14: 268
12 陈珊, 陈俊春, 刘莹. 快速康复在老年结直肠癌患者腹腔镜手术的护理体会. 心理医生 2015; 21: 152-153
13 Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis JF, O'Brien E, Goncalves S, Druce I, Stewart A, Gollob MH, So DY. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet* 2012; 379: 1705-1711 [PMID: 22464343 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60161-5]
14 曹振霞, 张楠, 牛书凤. 术后综合护理干预对胃癌术后患者胃肠功能及生活质量的影响. 国际护理学杂志 2014; 35: 2263-2265
15 Holland AE, Fiore JF, Bell EC, Goh N, Westall G, Symons K, Dowman L, Glaspole I. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology* 2014; 19: 1215-1221 [PMID: 25112470 DOI: 10.1111/resp.12360]

名词解释

延续性护理: 一种高效、无形的院外延续护理手段, 能根据每一例患者时候恢复情况制定针对性的护理方案, 能帮助患者树立战胜疾病的信心, 提高手术成功率.

同行评价

本文内容较为重要也较为复杂, 肠癌患者采用临床路径管理的难度很大. 研究提供的信息有意义.

编辑: 马亚娟　电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1092-1097

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1092

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

Orem自护理论护理干预对老年慢性胃溃疡患者自我效能及生活质量的改善作用

毛娟娟, 吴素琴, 胡慧英, 蓝亚燕

背景资料

慢性胃溃疡(chronic gastric ulcer, CGU)是临床常见、多发消化性溃疡之一, 除必要的药物治疗以外, 通过护理干预帮助患者调节心理状态、养成良好的生活行为方式, 提高患者的自我效能, 对于临床治疗及预防复发具有积极作用.

毛娟娟, 吴素琴, 胡慧英, 蓝亚燕, 浙江省丽水市第二人民医院老年科 浙江省丽水市 323000

毛娟娟, 主管护师, 主要从事临床老年科护理的研究.

作者贡献分布: 毛娟娟负责论文研究的设计和论文写作; 吴素琴负责资料收集; 毛娟娟与蓝亚燕负责实验研究; 胡慧英负责文章的审核、校对以及论文写作指导.

通讯作者: 毛娟娟, 主管护师, 323000, 浙江省丽水市北环路69号, 丽水市第二人民医院老年科. 26786637@qq.com
电话: 0578-2139524

收稿日期: 2017-02-07
修回日期: 2017-02-27
接受日期: 2017-03-08
在线出版日期: 2017-04-28

Effect of Orem self-care theory-based nursing intervention on self-efficacy and quality of life in elderly patients with chronic gastric ulcer

Juan-Juan Mao, Su-Qin Wu, Hui-Ying Hu, Ya-Yan Lan

Juan-Juan Mao, Su-Qin Wu, Hui-Ying Hu, Ya-Yan Lan, Department of Geriatrics, the Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Juan-Juan Mao, Nurse-in-Charge, Department of Geriatrics, the Second People's Hospital of Lishui, 69 Beihuan Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 26786637@qq.com

Received: 2017-02-07
Revised: 2017-02-27
Accepted: 2017-03-08
Published online: 2017-04-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of Orem self-care theory-based nursing intervention on self-efficacy and quality of life in elderly patients with chronic gastric ulcer (CGU).

METHODS

One hundred and twenty elderly patients with CGU treated at our hospital from March 2016 to September 2016 were randomly divided into an observation group and a control group, with 60 cases in each group. Both groups were given conventional nursing, and the observation group was additionally given nursing intervention based on the Orem self-care theory. The exercise of self-care agency scale (ESCA) score, the MOS 36-item short-form health survey (SF-36) score, clinical efficacy and recurrence rate within 3 mo after discharge were compared between the two groups.

RESULTS

After nursing, the ESCA and SF-36 scores in the two groups were significantly improved compared with the scores before nursing, and the improvement was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The cure rate was 95.00% in the observation group, significantly higher than that (80.00%) in the control group ($P < 0.05$). Within 3 mo after discharge, the relapse rate was 5.26% in the observation group, significantly lower than that (18.75%) in the control group ($P < 0.05$).

同行评议者

刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科; 马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

CONCLUSION

Orem self-care theory-based nursing intervention can improve self-efficacy and quality of life and reduce the risk of recurrence in elderly patients with CGU.

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

Key Words: Elderly patients; Chronic gastric ulcer; Nursing intervention; Orem self-care theory; Self-efficacy; Quality of life

Mao JJ, Wu SQ, Hu HY, Lan YY. Effect of Orem self-care theory-based nursing intervention on self-efficacy and quality of life in elderly patients with chronic gastric ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1092-1097 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1092.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1092

摘要

目的

探讨Orem自护理论护理干预对老年慢性胃溃疡(chronic gastric ulcer, CGU)患者自我效能及生活质量的影响.

方法

将浙江省丽水市第二人民医院于2016-03/2016-09收治的120例CGU患者随机分为观察组与对照组, 各60例. 对照组采用常规治疗和护理, 观察组予在对照组基础上采用Orem自护理论护理干预. 比较2组护理前后自我护理能力量表(exercise of self-care agency scale, ESCA)、生活质量量表(36-item short-form health survey, SF-36)、临床疗效及出院后3 mo内复发率.

结果

护理后2组ESCA及SF-36量表评分均较干预前显著提高, 且观察组显著高于对照组(P<0.05); 观察组治愈率显著高于对照组(95.00% *vs* 80.00%, P<0.05); 出院3 mo内, 观察组复发率显著低于对照组(5.26% *vs* 18.75%, P<0.05).

结论

Orem自护理论护理干预能够提高老年CGU患者的自我效能及生活质量, 有利于提高临床疗效并降低复发风险, 值得临床推广应用.

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

关键词: 老年患者; 慢性胃溃疡; 护理干预; Orem自护理论; 自我效能; 生活质量

核心提要: 在老年慢性胃溃疡患者的临床治疗中开展Orem自理理论护理干预能够提高患者的自我效能及临床治愈效果, 降低溃疡复发风险, 全面提高患者的生活质量, 具有临床推广应用价值.

毛娟娟, 吴素琴, 胡慧英, 蓝亚燕. Orem自护理论护理干预对老年慢性胃溃疡患者自我效能及生活质量的改善作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1092-1097 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1092.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1092

0 引言

慢性胃溃疡(chronic gastric ulcer, CGU)是临床常见、多发消化性溃疡之一, 其始动因素是胃液中胃酸以及胃蛋白酶侵蚀胃黏膜导致, 如不及时干预治疗可发展为胃穿孔等[1]. CGU可发生于任何年龄段, 以中老年人群最为常见. 本病具有长期性、周期性及易复发性, 尤其是老年患者由于身体机能衰退, 复发率较高, 反复住院、疾病不适等均将严重影响其生存状态[2]. Orem自护理论是强调人与生俱来的自我照护能力, 认为通过自理行为学习和塑造能够在一定程度上培养个体的自理能力及环境适应能力[3]. 国内外大量研究[4-6]发现, Orem自护理论应用于慢性疾病患者的临床护理能够改善其自我效能及生存状态, 但目前Orem自护理论在消化性溃疡中的应用研究尚鲜见报道. 本研究对老年CGU患者采用Orem自护理论护理干预, 观察了患者的自我效能、生活质量、临床疗效及近期复发率等, 旨在为老年CGU的临床护理工作提供参考, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2016-03/2016-09在丽水市第二人民医院消化内科住院治疗的CGU患者120例. 纳入标准: (1)经胃镜检查、钡餐检查确诊为CGU, 均处于活动期; (2)无CGU严重并发症; (3)年龄≥60岁, 性别不限; (4)意识清楚、阅读及语言沟通交流能力正常, 能够配合临床评估及随访; (5)自愿参与本次研究, 且签署了知情同意书; (6)研究获得医院伦理委员会审批. 排除标准: (1)合并其他类型胃肠道疾病患者; (2)

研发前沿

在无法改变个体年龄、社会背景、经济状况等前提下, 采用科学合理的干预模式提高患者的疾病认知状态、改善其生活饮食习惯及心理状态不失为提高其自理能力的有效方法.

相关报道
国内外大量研究发现, Orem自护理论应用于慢性疾病患者的临床护理能够改善其自我效能及生存状态, 但目前Orem自护理论在消化性溃疡中的应用研究尚鲜见报道.

怀疑或明确癌变患者; (3)合并严重心、脑、肝、肾等重要脏器功能障碍者; (4)认知功能障碍、精神障碍等影响临床调查评估者; (5)处于妊娠期、哺乳期女性. 按随机数字表法将患者分为观察组与对照组, 各60例. 观察组中男41例, 女19例, 年龄为60-82岁, 平均年龄为73.45岁±5.53岁; 病程6 mo-12年, 平均病程为5.67年±1.23年; 文化程度: 24例初中及以下, 22例中学, 14例大专及以上. 对照组中男38例, 女22例, 年龄为60-85岁, 平均年龄为72.19岁±5.46岁; 病程8 mo-15年, 平均病程为6.01年±1.36年; 文化程度: 26例初中及以下, 21例中学, 13例大专及以上. 2组年龄、性别、病程及文化程度等一般情况比较差异无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法 2组均予以常规三联疗法治疗, 即奥美拉唑口服, 20 mg/次, 2次/d; 阿莫西林口服, 1 g/次, 2 次/d; 克拉霉素口服, 0.5 g/次, 2 次/d. 对照组予以消化内科常规护理, 包括入院宣教、用药指导、病情监护及出院指导等. 观察组在对照组基础上实施Orem自护理论护理干预, 侧重心理、生理及技能三方面护理干预.

1.2.1 Orem自护理论: Orem自护理论包括自护理论(自护能力、自护体、生活性自理需要及治疗性自理需要)、自护缺陷理论(自护能力<护理需要)、护理系统理论(完全补偿系统、部分补偿系统与支持-教育系统)三个方面.

1.2.2 三位一体化护理模式: 基于Orem自护理论, 结合老年CGU患者的病情、自理需要建立三位一体化护理干预计划, 每5例患者为1组, 由1名责任护士主导及2名护士辅助完成, 做到护理的个体化, 每个星期进行1次自我能力测评, 对于不达标者加强训练, 最大限度地提高患者的自理能力、知识掌握程度以及生活质量.

个体化生理健康护理: (1)饮食指导: 强调科学饮食习惯对治疗CGU及预防复发的重要性, 根据患者的病情及饮食偏好制定个体化饮食方案. 在溃疡出血期, 以流质饮食或清淡易消化半流质饮食为主; 稳定期及恢复期无需限制饮食类型, 但需进食清淡、易于消化饮食, 且避免冷酸辛辣、刺激性、腌制、坚硬难消化、易产气食物. 全程戒烟戒酒, 忌饮浓茶、咖啡, 饮食注意少食多餐, 避免暴饮暴食, 注意细嚼慢咽, 鼓励患者进食低脂、富含维生素C、高纤维素、高蛋白饮食, 有利于促进溃疡修复、预防溃疡复发; (2)疼痛护理: 密切观察患者的临床表现, 询问并记录其疼痛部位、性质及持续时间等, 通过心理安慰、暗示及鼓励帮助患者减轻疼痛感受, 必要时可遵医嘱应用止痛药物缓解疼痛.

个体化心理健康护理: (1)积极主动地关心患者, 耐心倾听其主诉并评估其心理状态, 主动为其提供帮助, 尽量满足其合理需求, 增进护患关系, 提高患者的信任感与配合度; (2)耐心讲解CGU发生的原因、病情发展及治疗过程, 使患者在充分认识自身病情并对诊疗护理计划知情的情况下, 鼓励其积极参与和配合疾病治疗及护理, 缓解其心理压力; (3)采用支持性语言与患者者沟通交流, 鼓励患者倾诉内心情感, 细致、耐心地开导、安慰和鼓励患者, 以缓解其负性情绪. 正视并及时表扬患者在各阶段治疗护理中所付出的勇气、努力及取得的成功, 介绍同病治疗成功案例, 增强其胜病信心. 指导患者掌握情绪自我调节方法, 例如听音乐、读书看报、看电视节目、深呼吸等, 可起到转移情致、缓解心理压力等作用.

个体化自护技能培训: (1)介绍各项自护知识, 向患者及其家属强调自护的重要性, 帮助患者树立自护意识与责任意识; (2)由责任护士细微观察患者的日常生活情况, 记录其能够自行处理的生活活动, 并以此作为契机, 鼓励患者主动联系. 根据患者具体情况帮助其建立日常生活活动计划, 由护理人员口头指导结合现场示范性操作等介绍自理行为内容、方法及意义, 对于翻身、穿衣、进食、梳洗等能够自理的活动, 由家属或护理人员监护下鼓励患者自行完成. 鼓励患者在病区内步行练习、打扫病房卫生等, 由责任护士进行现场监护与指导, 及时提醒和纠正患者的错误姿势或形体, 帮助其建立正确的生活行为活动. 密切关注患者的细微进步, 及时予以表扬和鼓励, 帮助其建立胜病信心. 鼓励患者主动参加力所能及的社会活动, 并根据其自身喜好及身体状况组织同病患者进行下棋比赛、知识竞赛、成功经验分享等活动, 帮助患者放松心情, 尽快回归社会; (3)强化健康教育, 在充分评估患者文化程度、理解接受能力的前提下采取个性化健康教育, 利用口头宣教、发放健康手册、图片及视频等相结合的方式进行健康教育, 力求患者能够初步认识CGU的发病原因、发病机制、临

表 1　2组护理前后ESCA评分比较 (mean ± SD, 分)

项目	干预前				干预后			
	观察组	对照组	*t*值	*P*值	观察组	对照组	*t*值	*P*值
自我概念	24.43 ± 2.45	24.09 ± 2.23	1.543	0.125	30.19 ± 2.98[bd]	27.31 ± 2.87[b]	5.392	0.000
自护责任感	16.12 ± 1.19	16.09 ± 1.43	0.125	0.901	21.85 ± 2.11[bd]	18.34 ± 2.03[b]	9.286	0.000
自护知识	45.53 ± 3.67	46.02 ± 3.61	0.728	0.468	60.12 ± 4.63[bd]	52.43 ± 4.89[b]	8.845	0.000
自护技能	35.56 ± 2.02	36.54 ± 2.71	2.246	0.027	43.23 ± 2.87[bd]	40.45 ± 2.14[b]	6.015	0.000

[b]*P*<0.01 *vs* 干预前; [d]*P*<0.01 *vs* 对照组. ESCA: 自我护理能力量表.

创新盘点

鉴于CGU患者的综合生存质量降低, 且对疾病知识缺乏科学性、整体性和系统性的认识, 但自理能力并未完全丧失, 本研究以Orem自理理论出发建立了心理、生理及自理三方面个体化护理干预措施.

床表现、治疗方法、用药方法(用药类型、名称、用法、用量)、预期预后及相关注意事项等. 每周组织召开1次病友座谈会, 并邀请患者及其家属共同参与, 鼓励其就治疗期间的困惑进行探讨及经验分享, 由责任护士进行专业性解答、指导和总结, 帮助患者进一步认识和理解自身所患疾病. 鼓励新老病友结对子, 以老病友帮助和指导新病友, 有利于巩固知识并可增加自身成就感, 进一步建立自我检测意识与自我护理能力, 主动参与疾病治疗及健康维持中, 以加速溃疡愈合, 降低溃疡复发率.

1.3 观察指标　入院当天及出院前(即护理前后), 采用自我护理能力量表(exercise of self-care agency scale, ESCA)[7]评价患者的自护能力, 分为自护知识(17项)、自我概念(8项)、自护责任感(6项)及自护技能(12项)四个维度43个项目, 每项按0-4分评价, 总分172分, 得分越高则表示自护能力越好; 采用生活质量量表(36-item short-form health survey, SF-36)评价患者的生活质量, 包括生理功能、生理职能、躯体疼痛、社会职能、情感职能、精神健康、活力及总体健康共八个维度, 得分越高则生活质量越好.

1.4 疗效标准　参照《胃部疾病的诊断和治疗》[8]进行疾病分期及疗效评价. 痊愈: 经胃镜检查显示溃疡面完全愈合, 夜间或进食前后胃痛、上腹隐痛、钝痛或灼热痛等症状完全消失; 有效: 临床症状明显改善, 溃疡面基本愈合或由活动期进入瘢痕期或愈合期; 无效: 临床症状无改善, 溃疡仍处于活动期, 或溃疡面无改善甚至扩大. 计算总有效率 = (痊愈+有效)/总例数×100%.

统计学处理　痊愈患者出院后均随访3 mo, 统计2组CGU复发率. 采用SPSS19.0版统计学软件分析数据, 以mean±SD描述计量资料, 比较经*t*检验; 以百分率(%)描述计数资料, 比较经χ^2检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组护理前后ESCA评分比较　护理前2组ESCA各维度评分比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 护理后均显著提高且观察组显著高于对照组(*P*<0.05, 表1).

2.2 2组护理前后SF-36评分比较　护理前2组SF-36量表各维度评分比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 护理后均显著提高且观察组显著高于对照组(*P*<0.05, 表2).

2.3 2组临床疗效比较　2组总有效率一致, 但观察组的痊愈率显著高于对照组(χ^2 = 6.171, *P* = 0.013<0.05, 表3).

2.4 2组复发率比较　痊愈患者院后随访3 mo, 观察组复发率为5.26%(3/57), 对照组复发率为18.75%(9/48), 观察组的复发率显著低于对照组(χ^2 = 4.682, *P* = 0.030<0.05).

3 讨论

CGU是消化内科常见、高发、慢性及高复发性疾病, 具有病程长、周期性以及节律性疼痛等特点. 虽然以质子泵抑制剂为主的三联疗法能够在一定程度上控制病情, 但难以抑制疾病发作. 临床研究表明, CGU的发生与生活饮食习惯、身体机能、服用非甾体类消炎药物、幽门螺杆菌感染、环境因素及精神心理因素等密切相关, 而精神心理因素在CGU的发生发展及复发中具有重要作用[9,10]. 目前, CGU已称为临床公认的心身疾病之一. 因此, 除必要的药物治疗以外, 通过护理干预帮助患者调节心理状态、养成良好的生活行为方式, 提高患者的自我效能对于临床治疗及预防复发具有积极作用.

传统护理模式主要是对CGU患者进行病

同行评价
本文探讨Orem自护理论护理干预对老年CGU患者自我效能及生活质量的影响. 文章具有一定的科学性、创新性和可读性.

表 2　2组护理前后SF-36评分比较 (mean ± SD, 分)

项目	干预前				干预后			
	观察组	对照组	*t*值	*P*值	观察组	对照组	*t*值	*P*值
精神健康	68.12 ± 3.34	69.12 ± 4.41	1.400	0.164	75.53 ± 4.45[bd]	72.57 ± 3.98[a]	3.840	0.000
情感职能	70.12 ± 4.03	70.34 ± 4.12	0.296	0.768	76.79 ± 4.67[bd]	73.32 ± 4.43[a]	4.176	0.000
社会职能	68.82 ± 3.45	69.23 ± 3.67	0.630	0.530	77.19 ± 5.51[bd]	74.12 ± 4.45[a]	3.357	0.001
生理职能	70.45 ± 4.51	70.19 ± 4.29	0.323	0.747	78.82 ± 4.91[bd]	74.16 ± 5.02[a]	5.140	0.000
躯体疼痛	72.39 ± 4.28	71.31 ± 4.45	1.355	0.178	78.91 ± 5.02[bd]	74.46 ± 5.53[a]	4.615	0.000
生理功能	70.19 ± 3.95	71.19 ± 4.02	1.374	0.172	76.54 ± 5.39[bd]	73.12 ± 4.46[a]	3.787	0.000
活力	73.12 ± 3.82	72.11 ± 4.11	1.394	0.166	79.12 ± 3.91[bd]	76.02 ± 3.35[a]	4.664	0.000
总体健康	72.12 ± 3.91	72.73 ± 3.94	0.851	0.396	77.34 ± 4.51[bd]	74.55 ± 4.12[a]	3.538	0.001

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 干预前; [d]*P*<0.01 *vs* 对照组. SF-36: 生活质量量表.

表 3　2组临床疗效比较 [*n* = 60, *n*(%)]

分组	痊愈	有效	无效	总有效
观察组	57(95.00)	3(5.00)	0(0.00)	60(100.00)
对照组	48(80.00)	12(20.00)	0(0.00)	60(100.00)
χ^2值	6.171	6.171	–	–
*P*值	0.013	0.013	–	–

情监护的同时予以健康宣教及饮食指导, 多遵循定时定量及少食多餐原则, 缺乏对患者个体情况的差异性指导, 难以达到理想效果[11]. Orem自理理论认为, 人与生俱来就有一定的自护能力, 且通过后天学习能够达到自护需求, 而这种自护能力与个体的年龄、社会文化背景、生活经历、健康状况以及家庭经济状况等密切相关[12]. 在无法改变个体年龄、社会背景、经济状况等前提下, 采用科学合理的干预模式提高患者的疾病认知状态、改善其生活饮食习惯及心理状态不失为提高其自理能力的有效方法. 鉴于CGU患者的综合生存质量降低, 且对疾病知识缺乏科学性、整体性和系统性的认识, 但自理能力并未完全丧失, 本研究以Orem自理理论出发建立了心理、生理及自理三方面个体化护理干预措施. 通过个体化心理指导, 予以患者情感支持, 降低其心理应激, 稳定情绪并树立胜病信心, 能够提高其治疗护理配合度, 主动参与到疾病治疗及健康管理中; 通过个体化生理干预, 能够减轻患者的疼痛不适感, 并主动调整饮食习惯; 个体化自理技能指导, 从疾病知识、自理知识及日常自理活动方面进行教育与训练, 针对性强, 能够激发患者的主观能动性, 自护知识与技能均可得到提高和实践锻炼. 研究结果显示, 2组护理干预后ESCA量表中自我概念、自护责任感、自护知识及自护技能评分均获得显著提高, 但观察组明显高于对照组(*P*<0.05). 李敏等[13]对胃溃疡患者采用Orem自理理论护理干预, 出院时患者的ESCA量表评分均较入院时明显提高, 这与本研究结果基本一致. 表明Orem自理理论护理干预能够帮助患者提高自我概念及自护责任意识, 增强其自护知识与技能.

CGU长期受疼痛不适、反复住院、心理压力等诸多因素的影响, 治疗信心及生活质量普遍降低[14,15]. 采用心理、生理及自理三位一体化护理模式, 全面调动患者的主观能动性, 提高其心理状况、自护知识、自护技能与治疗依从性, 并促使其培养良好的生活饮食习惯, 更有利于溃疡的愈合并可降低溃疡复发风险. 本研究中, 观察组出院时的治愈率显著高于对照组(95.00% *vs* 80.00%, *P*<0.05), 而3 mo内观察组痊愈病例的复发率显著低于对照组(5.26% *vs* 18.75%, *P*<0.05). 随着疾病的康复、机体健康程度的提高及自理能力的改善, 患者重塑康复信心及生活希望, 生活质量也将相应提高. 研究结果显示, 2组干预后SF-36量表各维度均较干预前显著提高, 且观察组提高幅度

较对照组更为显著(P<0.05). 证实Orem自理理论护理干预有利于促进CGU患者的疾病康复, 降低复发率, 最终实现提高机体健康程度及综合生活质量的目标.

总之, 在老年CGU患者的临床治疗中开展Orem自理理论护理干预能够提高患者的自我效能及临床治愈效果, 降低溃疡复发风险, 全面提高患者的生活质量, 具有临床推广应用价值.

4 参考文献

1 张春燕. 针对性护理提升慢性胃溃疡患者临床有效率及生活质量效果评价. 西部中医药 2015; 28: 130-132
2 谭建荣. 消化性溃疡的病理生理学及治疗研究进展. 吉林医学 2014; 35: 597-598
3 程婕, 程云, 白姣姣, 宫克, 奚洁. 奥瑞姆自理模式提高高龄老年慢性病患者自护行为的作用. 上海护理 2012; 12: 33-35
4 薛丽. 肝硬化合并上消化道大出血患者护理中运用Orem自理的临床分析. 齐齐哈尔医学院学报 2011; 32: 1496-1498
5 陈玉琴, 曾巧环, 钟雪君. Orem自理模式在糖尿病患者中应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2011; 27: 16-17
6 Mohammadpour A, Rahmati Sharghi N, Khosravan S, Alami A, Akhond M. The effect of a supportive educational intervention developed based on the Orem's self-care theory on the self-care ability of patients with myocardial infarction: a randomised controlled trial. *J Clin Nurs* 2015; 24: 1686-1692 [PMID: 25880700 DOI: 10. 1111/jocn. 12775]
7 郭丽娜, 刘堃, 郭启云. 中文版老年人自我护理能力量表的信效度研究. 中华护理杂志 2015; 50: 1009-1013
8 于皆平, 王小众, 张介眉. 胃部疾病的诊断和治疗. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 354-355
9 龙斌, 林瑟芬, 陈凤. 双向反馈护理模式在改善胃溃疡患者自我效能感及生存状态中的效果观察. 临床医学工程 2013; 20: 609-610
10 陈涛, 王璐. 老年胃溃疡患者疾病知识掌握情况及生活习惯调查研究. 河北医药 2013; 35: 287-288
11 朱红, 荣加. 契约学习对胃溃疡患者自我效能感和生存状态影响的研究. 检验医学与临床 2015; 12: 1780-1783
12 Taylor SG, Renpenning ML. Self-care science, nursing theory, and evidence-based practice. Springer Pub., 2011
13 李敏, 杨金舒, 肖信平. 应用Orem自护理论护理干预对胃溃疡患者生活质量的影响. 实用医院临床杂志 2014; 11: 183-185
14 尤春兰. 综合护理对慢性胃溃疡患者遵医行为及生活质量的影响. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 1927-1929
15 孙晶, 王六尾. 系统护理干预对慢性胃炎及胃溃疡患者疗效、不良心理及生活质量的影响研究. 中国医药导报 2013; 10: 130-132

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1098-1102

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1098 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

外科管理在胃肠外科麻醉中的研究

姬长伟, 卢 星, 沈潇骏, 夏燕飞, 陈昌来

背景资料
胃肠道疾病是临床上常见的疾病, 包括: 消化溃疡、胃癌、食道癌、消化道出血等, 该类疾病病情变化较快, 且临床多以手术治疗为主, 如何选择更好的麻醉管理方法提高临床治疗效果, 在临床中具有重要的意义.

姬长伟, 卢星, 沈潇骏, 夏燕飞, 陈昌来, 浙江医院麻醉科 浙江省杭州市 310013

姬长伟, 医师, 主要从事老年患者快速康复外科麻醉的研究.

作者贡献分布: 本研究设计由姬长伟完成; 麻醉由卢星、沈潇骏、夏燕飞及陈昌来完成; 论文撰写由姬长伟完成.

通讯作者: 姬长伟, 医师, 310013, 浙江省杭州市西湖区灵隐路12号, 浙江医院麻醉科. jichangwei01@sina.com
电话: 0571-88967881

收稿日期: 2017-02-06
修回日期: 2017-03-01
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-28

Application of rapid rehabilitation nursing in anesthesia for gastrointestinal surgery: Clinical effects and impact on gastrointestinal function

Chang-Wei Ji, Xing Lu, Xiao-Jun Shen, Yan-Fei Xia, Chang-Lai Chen

Chang-Wei Ji, Xing Lu, Xiao-Jun Shen, Yan-Fei Xia, Chang-Lai Chen, Department of Anesthesiology, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chang-Wei Ji, Physician, Department of Anesthesiology, Zhejiang Hospital, 12 Lingyin Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. jichangwei01@sina.com

Received: 2017-02-06
Revised: 2017-03-01
Accepted: 2017-03-06
Published online: 2017-04-28

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of rapid rehabilitative nursing in anesthesia for gastrointestinal surgery and its impact on gastrointestinal function.

METHODS

Eighty patients who would undergo gastrointestinal surgery at our hospital from June 2015 to August 2016 were randomly divided into a control group (n = 40) and an observation group (n = 40). Both groups were given conventional nursing, and the observation group was additionally given rapid rehabilitation nursing. VAS scores before surgery and at 1, 3, and 6 h after surgery, times to intestinal peristalsis recovery, anal exhaust, and defecation, adverse reaction, and gastrointestinal function were compared between the two groups.

RESULTS

Times to awakening and extubation and length of hospitalization were significantly shorter in the observation group than in the control group (P < 0.05). There was no significant difference in VAS scores between the two groups before and after surgery (P < 0.05). Times to intestinal peristalsis recovery, anal exhaust, and defecation were significantly shorter in the observation group than in the control group (P < 0.05). The incidence of postoperative complications was 7.50% in the observation group and 20.00% in the control group. There was a significant difference in the incidence of postoperative complications between the two groups (P < 0.05).

CONCLUSION

Application of rapid rehabilitation nursing in anesthesia for gastrointestinal surgery

同行评议者
崔彦, 主任医师, 解放军第306医院普通外科; 顾岩, 教授, 主任医师, 上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科; 郑建勇, 副教授, 副主任医师, 第四军医大学西京消化病医院消化外科

has good clinical effects and can promote gastrointestinal function recovery.

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

Key Words: Rapid rehabilitation nursing; Routine nursing; Gastrointestinal surgery; Gastrointestinal function

Wei JC, Lu X, Shen XJ, Xia YF, Chen CL. Application of rapid rehabilitation nursing in anesthesia for gastrointestinal surgery: Clinical effects and impact on gastrointestinal function. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1098-1102 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1098.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1098

摘要

目的

观察外科管理在胃肠外科麻醉中的应用效果及对胃肠功能的影响.

方法

取2015-06/2016-08医院收治胃肠外科麻醉患者80例, 采用随机数字法分为对照组(n = 40)和观察组(n = 40). 对照组采用常规方法护理, 观察组在对照组基础上联合快速康复外科管理, 采用VAS评分量表对2组术前、术后1、3、6 h疼痛进行评估, 记录2组术后肠蠕动恢复时间、肛门排气时间及排便时间及不良反应发生率等, 比较2组护理效果及对胃肠功能的影响.

结果

观察组快速康复外科管理后苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间, 短于对照组(P<0.05); 2组术前及术后6 h VAS评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组术后1、3 h VAS评分, 低于对照组(P<0.05); 观察快速康复外科麻醉管理后肠蠕动恢复时间、肛门排气时间及排便时间, 短于对照组(P<0.05); 观察组术后并发症发生率为7.50%, 对照组为20.00%, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论

胃肠外科麻醉患者在常规护理基础上联合快速康复外科管理效果理想, 能促进胃肠功能恢复, 值得推广应用.

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

关键词: 外科管理; 常规护理; 胃肠外科麻醉; 胃肠功能

核心提要: 临床中对于胃肠外科麻醉患者采用快速康复外科管理效果理想, 能促进胃肠道功能恢复, 提高患者生活质量. 同时, 该方法的实施能提高患者治疗效果, 临床应用价值高.

姬长伟, 卢星, 沈潇骏, 夏燕飞, 陈昌来. 外科管理在胃肠外科麻醉中的研究. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1098-1102
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1098.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1098

0 引言

胃肠道疾病是临床上常见的疾病, 包括: 消化溃疡、胃癌、食道癌、消化道出血等, 该类疾病病情变化较快, 且临床多以手术治疗为主. 近年来, 随着人们生活水平的提高, 导致胃肠道疾病发生率呈现上升及年轻化趋势[1]. 胃肠道手术治疗患者由于手术的特殊性, 再加上患者围术期需要进行全身麻醉, 术后部分患者容易产生胃肠功能障碍, 增加术后并发症发生率, 不利于患者术后恢复[2]. 常规护理虽然能满足手术治疗需要, 但是护理缺乏针对性, 未充分考虑到每一位患者手术类型、年龄等, 难以达到预期的护理效果[3]. 文献报道[4]显示: 胃肠道手术患者麻醉过程中实施快速康复外科管理效果理想, 该护理方法主要采用一系列经过循证医学证实的有效的方法围绕胃肠患者麻醉过程中进行改进、优化及组合, 尽可能减轻患者手术应激, 降低术后并发症, 但是该结论尚未得到进一步证实[5]. 为了探讨快速康复外科管理在胃肠外科麻醉中的应用效果及对胃肠功能的影响. 取2015-06/2016-08医院收治胃肠外科麻醉患者80例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-06/2016-08医院收治胃肠外科麻醉患者80例, 采用随机数字法分为对照组和观察组. 对照组40例, 男23例, 女17例, 年龄为41.74-78.47岁, 平均年龄为58.16岁±5.31岁. 患者中, 19例胃部手术, 16例结肠、直肠手术, 5例其他. 观察组40例, 男25例, 女15例, 年龄为41.98-80.06岁, 平均年龄为59.03岁±5.19岁. 患者中, 18例胃部手术, 16例结肠、直肠手术,

研发前沿
胃肠外科麻醉的麻醉管理一直是临床关注的问题, 常规管理虽然能满足手术需要, 导致管理缺乏针对性, 并发症发生率较高, 麻醉管理过程中患者管理效果及对胃肠功能恢复的影响均需要综合考虑.

相关报道
胃肠外科麻醉的麻醉管理方法虽然较多, 传统管理虽然能满足患者手术治疗需要, 但是术后并发症发生率较高, 预后较差, 影响患者胃肠功能恢复. 有研究提出, 胃肠外科麻醉患者在常规护理基础上联合快速康复外科管理效果理想, 能获得更好的预防效果.

创新盘点
本研究对胃肠外科麻醉管理方法进行分析，并且认为胃肠外科麻醉患者采用快速康复外科管理效果理想，能促进胃肠道功能恢复.

表 1　2组苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间比较 (n = 40, mean ± SD)

分组	苏醒时间(min)	拔管时间(min)	排气时间(h)	住院时间(d)
观察组	8.91 ± 3.26	11.63 ± 4.22	53.15 ± 11.53	5.93 ± 1.25
对照组	14.23 ± 3.21	15.37 ± 5.09	69.98 ± 12.41	8.48 ± 1.58
t值	16.396	20.441	19.285	18.417
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

6例其他. 纳入标准: (1)符合胃肠疾病临床诊断标准, 且患者均经过生化指标、影像学检查得到确诊[6]; (2)均符合手术治疗适应指证; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 患者自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符合胃肠疾病及手术治疗适应证者; (2)排除资料不全或难以配合治疗者; (3)排除合并心、肝、肾功能异常者. 2组患者性别、年龄、手术类型及部位比较差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 护理方法: 2组入院后完善相关检查, 根据检查结果结合患者临床表现、疾病严重程度等制定针对性手术治疗方案. 对照组采用常规方法护理: 入院后向患者宣传、教育胃肠外科疾病相关知识、类型, 告知患者即将进行的手术治疗方法及围术期麻醉方法等, 让患者对手术、麻醉有一个全面的认识, 充分发挥患者主观能动性[7]. 观察组在对照组基础上联合快速康复外科管理: (1)术前准备. 术前加强患者麻醉随访及评估宣教, 术前严格禁食8 h, 不给予任何能量支持, 进行机械性肠道准备. 进入手术室后加强患者生命体征监测, 建立静脉通道, 输注醋酸钠林格注射液, 经过桡动脉穿刺并置管[8]. 术前30 min肌肉注射0.1 g苯巴比妥钠、0.5 mg阿托品; (2)术中麻醉管理. 手术开始后患者先行T9-10硬膜外穿刺病向头侧置管3 cm, 患者保持仰卧位姿势, 注入3 mL浓度2%利多卡因, 5 min后才有温觉法确定阻滞平面病追加8-10 mL浓度0.75%利多卡因, 注射0.1 mg/kg咪达唑仑、2 mg/kg丙泊酚、2 μg/kg芬太尼及0.15 mg/kg顺苯磺酸阿曲库铵进行麻醉诱导, 2 min后进行气管插管, 注射采用5-10 mg/(kg•h)丙泊酚、0.05-0.15 mg/(kg•h)顺苯磺酸阿曲库铵及0.1-0.4 μg/(kg•min)瑞芬太尼维持麻醉, 麻醉过程中密切观察患者生命体征, 根据患者体动及手术时间等及时调整麻醉药物剂量, 保证患者能顺利完成手术[9]; (3)特殊管理. 手术过程中对于气到困难无法使用喉镜者可以采用清醒茶馆、盲探法进行, 术中对于心率过低者, 静脉滴注0.3 mg阿托品; 对于血压幅度超过30.0%折, 给予血管活性物质及补液等措施治理. 围术期必须准备好面罩、口咽通气道、咽喉镜及心肺复苏等急救药物和器械避免患者发生意外. 对于需要输血患者应该根据要求进行输血[10]; (4)术后麻醉管理. 术后采用全自动镇痛泵进行镇痛, 密切观察患者生命体征, 加强导尿管、引流管护理, 做好术后高危并发症的预防管理, 待患者清醒, 肌力恢复后拔除气管导管[11].

1.2.2 观察指标: (1)麻醉指标比较. 观察2组苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间; (2)VAS评分. 观察2组术前、术后1 h、3 h、6 h VAS评分情况, 总分10分, 得分越高, 疼痛越明显[12]; (3)胃肠功能恢复情况. 观察2组术后胃肠功能恢复情况, 包括: 术后肠蠕动恢复时间、肛门排气时间及排便时间; (4)安全性. 观察2组术后并发症发生率情况, 包括: 恶心呕吐、血压升高、心率过慢、其他.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间比较 观察组快速康复外科管理后苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间, 短于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组术前、术后1 h、3 h、6 h VAS评分情况比较 2组术前及术后6 h VAS评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组术后1 h、3 h VAS评分, 低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组术后胃肠功能恢复情况比较 观察快速康复外科麻醉管理后肠蠕动恢复时间、肛门排气

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对胃肠外科麻醉患者采用快速康复外科管理管理具有指导作用, 且临床中应用快速康复外科管理能提高管理质量, 促进胃肠道早期恢复, 临床应用前景也比较广泛.

表 2　2组术前、术后1、3、6 h VAS评分情况比较 (n = 40, mean ± SD, 分)

分组	术前	术后1 h	3 h	6 h
观察组	1.04 ± 0.53	3.27 ± 0.85	2.15 ± 0.79	0.98 ± 0.41
对照组	1.10 ± 0.54	5.16 ± 1.02	3.64 ± 0.98	1.03 ± 0.53
t值	0.395	15.316	18.251	1.204
P值	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

表 3　2组术后胃肠功能恢复情况比较 (n = 40, mean ± SD, h)

分组	肠蠕动恢复时间	肛门排气时间	排便时间
观察组	67.31 ± 7.24	57.91 ± 11.28	47.1 ± 14.9
对照组	73.12 ± 8.39	68.15 ± 12.91	58.2 ± 17.3
t值	20.44	21.51	18.25
P值	<0.05	<0.05	<0.05

表 4　2组胃肠外科麻醉并发症发生率比较 (n = 40, n(%))

分组	恶心呕吐	血压升高	心率缓慢	其他	发生率
观察组	1(2.50)	1(2.50)	0(0.00)	1(2.50)	3(7.50)
对照组	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)	8(20.00)
t值					6.397
P值					<0.05

名词解释

快速康复外科管理：属于一种新型的管理方法，该方法是一种多学科、多措施共同协作复杂的过程，主要围绕胃肠患者麻醉过程中存在的问题，结合医院的现有条件进行改良、革新，制定一条更加符合患者的麻醉方法，从而减轻麻醉应激反应，促进患者早期恢复.

时间及排便时间, 短于对照组(P<0.05, 表3).

2.4 2组胃肠外科麻醉并发症发生率比较　观察组术后并发症发生率为7.50%, 对照组为20.00%, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义(P<0.05, 表4).

3 讨论

胃肠外科疾病是临床上常见的疾病, 疾病类型较多, 多数患者需要进行手术治疗, 通过手术治疗能实现病灶部位的切除或损伤组织的修复. 但是, 患者治疗时需要进行全身麻醉, 部分患者围术期由于缺乏理想的护理方法, 导致患者预后较差, 麻醉并发症发生率较高, 影响患者术后恢复[13]. 近年来, 快速康复外科管理在胃肠外科麻醉患者中得到应用, 且效果理想.

本研究中, 观察组快速康复外科管理后苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间, 短于对照组(P<0.05). 快速康复外科管理属于是一种新型的管理方法, 该方法是一种多学科、多措施共同协作复杂的过程, 主要围绕胃肠患者麻醉过程中存在的问题, 结合医院的现有条件进行改良、革新, 从而制定一条更加符合患者的麻醉方法, 从而减轻麻醉应激反应, 促进患者早期恢复. 胃肠外科麻醉患者实施快速康复外科管理不仅能早期恢复胃肠蠕动功能, 促进患者排气、排便, 还能提高患者时候活动能力, 增强心血管功能, 能提高患者围术期舒适度, 减轻患者疼痛[14].

本研究中, 2组术前及术后6 h VAS评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组术后1、3 h VAS评分, 低于对照组(P<0.05). 快速康复外科管理在实施过程中通过多种途径控制围手术期的病理、生理变化, 能根据患者情况完成术前准备、术中管理、特殊管理及术后麻醉管理等, 能让患者获得更加科学、合理的护理, 有助于患者术后胃肠功能的恢复, 从而提高手术成功率, 促进患者恢复[15]. 本研究中, 观察快速康复外科麻醉管理后肠蠕动恢复时间、肛门排气时间及排便时间, 短于对照组(P<0.05). 最后, 快速康复外科管理的实施并没有统一的、固定的模式, 其核心理念是减轻或减少应激, 降低围手术期的应激反应, 降低术后并发症发生率, 制定快速康复外科管理方案时应该考虑患者实际情况, 结合医院的医疗设

同行评价
本文选题有意义, 对临床具有一定的意义.

备等综合改良, **使得患者的护理更具针对性**. 本研究中, **2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义**(P<0.05).

总之, **胃肠外科麻醉患者在常规护理基础上联合快速康复外科管理效果理想, 能促进胃肠功能恢复, 值得推广应用**.

4 参考文献

1 傅平, 周凯, 洪华章, 王俊, 袁喜红, 李坚. 快速康复外科在老年胃肠道肿瘤围术期中的应用. 南昌大学学报(医学版) 2013; 53: 29-31
2 陈亦蛟, 梁敏, 朱韵甜, 周大春. 丙泊酚和七氟烷对腹腔镜结直肠癌根治术患者围手术期免疫功能的影响. 中华医学杂志 2015; 95: 3440-3444
3 Horstmann S, Rizos T, Güntner J, Hug A, Jenetzky E, Krumsdorf U, Veltkamp R. Does the STAF score help detect paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients? *Eur J Neurol* 2013; 20: 147-152 [PMID: 22788524 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03816.x]
4 金春红, 陈芳, 吴玉方, 陈选兰. 快速康复外科理念在胃肠手术围术期护理中的应用. 吉林医学 2014; 35: 8200-8201
5 陈流芳. 快速康复护理在胃肠外科中的应用效果. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 1807-1808
6 马婵珊. 快速康复外科理念在胃肠手术患者围手术期护理中的应用. 中国临床护理 2015; 13: 212-213, 240
7 王灵晓. 快速康复外科护理措施在结直肠癌患者围术期的应用效果分析. 医学理论与实践 2013; 21: 1935-1936
8 晏丽华, 范珺, 姚丽凤. 快速康复外科理念护理在胃肠道肿瘤患者中的应用研究进展. 检验医学与临床 2014; 29: 2917-2919
9 苏秋妹, 王清华. 快速康复护理对胃肠手术患者术后恢复情况及并发症影响分析. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 3404-3406
10 张蓉, 王慧, 张茜, 张晓妹. 快速康复外科护理在食管癌患者围手术期中的应用效果分析. 临床医学工程 2013; 20: 1427-1428
11 曾雪群. 快速康复护理路径在胫腓骨骨折患者中的应用效果分析. 外科研究与新技术 2013; 2: 287-289
12 覃静霞, 房民洁. 外科快速康复护理在腹腔镜直肠癌手术中的应用. 海南医学 2013; 24: 2011-2012
13 Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, Macfie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(®)) Society recommendations. *World J Surg* 2013; 37: 259-284 [PMID: 23052794 DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0]
14 谭黄业, 樊献军, 张立峰, 廖斌, 赛沙金, 张军. 快速康复外科在创伤性消化道穿孔围手术期应用安全性及有效性研究. 中国普通外科杂志 2013; 22: 512-515
15 马恒涛, 谭黄业, 樊献军, 曾居华, 王勇, 耿协强. 快速康复外科理念在创伤性消化道损伤手术麻醉期管理中的应用. 中国普通外科杂志 2013; 22: 1370-1373

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1103-1109

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1103 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

Ang Ⅱ通过刺激肝癌细胞发生上皮间质转换促进肝癌转移

齐明华, 刘吉奎, 叶 静, 李明华, 万汇涓, 漆正宇, 尹耀新, 欧 希, 余光银

齐明华, 刘吉奎, 叶静, 李明华, 万汇涓, 漆正宇, 尹耀新, 欧希, 余光银, 北京大学深圳医院感染性疾病科 广东省深圳市 518036

齐明华, 副主任医师, 主要从事原发性肝细胞癌转移分子机制的研究.

基金项目: 深圳市知识创新计划基础研究基金资助项目, No. 20130314100122; 广东省科技计划基金资助项目, No. 2016ZC0247.

作者贡献分布: 齐明华负责课题设计、试剂提供、数据分析及论文撰写; 刘吉奎、尹耀新及欧希负责提供标本; 叶静、李明华、万汇涓及漆正宇负责具体实验; 余光银负责病理切片.

通讯作者: 齐明华, 副主任医师, 518036, 广东省深圳市福田区莲花路1120号, 北京大学深圳医院感染性疾病科. 1176241776@qq.com

收稿日期: 2016-12-22
修回日期: 2017-03-05
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-28

Angiotensin Ⅱ induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells

Ming-Hua Qi, Ji-Kui Liu, Jing Ye, Ming-Hua Li, Hui-Juan Wan, Zheng-Yu Qi, Yao-Xin Yin, Xi Ou, Guang-Yin Yu

Ming-Hua Qi, Ji-Kui Liu, Jing Ye, Ming-Hua Li, Hui-Juan Wan, Zheng-Yu Qi, Yao-Xin Yin, Xi Ou, Guang-Yin Yu, Department of Infectious Diseases, Beijing University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Supported by: Shenzhen Technology Innovation and Development Project for Basic Medicine, No. 20130314100122; Guangdong Technology Project, No. 2016ZC0247.

Correspondence to: Ming-Hua Qi, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Beijing University Shenzhen Hospital, 1120 Lianhua Road, Futian District, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China. 1176241776@qq.com

Received: 2016-12-22
Revised: 2017-03-05
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-28

Abstract

AIM

To detect the expression of molecules of the renin-angiotensin system (RAS) in hepatocellular carcinoma (HCC) and explore whether angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) induces epithelial-mesenchymal transition (EMT) in SSMC7721 cells.

METHODS

Fifty-six HCC tissues were collected, and immunohistochemistry and Western blot were used to assess the expression of angiotensin converting enzyme 1 (ACE1), ACE2, vimentin, E-cadherin proteins in these tissues. Ang II was then used to stimulate SSMC7721 cells to detect whether EMT markers such as vimentin and E-cadherin were induced.

RESULTS

Compared with normal tissues, the expression of ACE1 and AT1 in HCC tumor tissues were higher. Ang II up-regulated the expression of vimentin but down-regulated the expression of E-cadherin in SSMC7721 cells.

CONCLUSION

The RAS may play a role in HCC metastasis.

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

背景资料

血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, AngⅡ)可以刺激肿瘤细胞发生转移, 其机制尚不明确. 上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是近些年肿瘤转移机制中的热点问题, 肝癌的转移中研究也较多. 阐明AngⅡ刺激肿瘤中涉及EMT现象的可能性是较为新颖的科研问题.

同行评议者

范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 赵春华, 副主任医师, 湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科

研发前沿
肝癌转移中的治疗, 比如靶向治疗需要较为精准的分子靶点, 目前差强人意. 需要从多个可能的通路研究. EMT是肿瘤转移中的现象之一, 其机制不清, 抑制EMT的发生, 可能可以抑制肝癌的转移.

Key Words: Renin-angiotensin-aldosterone system; Hepatocellular carcinoma; Epithelial-mesenchymal transition

Qi MH, Liu JK, Ye J, Li MH, Wan HJ, Qi ZY, Yin YX, Ou X, Yu GY. Angiotensin Ⅱ induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1103-1109 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1103.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1103

摘要

目的

探讨肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)在肝癌组织中的表达及血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, AngⅡ)刺激肝癌细胞发生上皮间质转换现象.

方法

搜集56例肝癌手术标本, 组织标本石蜡切片, 免疫组织化学法测定血管紧张素转化酶1(angiotensin converting enzyme 1, ACE1)、ACE2、vimentin、ecadherin蛋白表达定量; 将细胞分组, 用AngⅡ刺激肝癌细胞系, 比较不同分组细胞系vimentin、ecadherin蛋白表达差异.

结果

与正常组织相比, 肝癌组织ACE1、AT1表达上升, 上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)标志物vimentin蛋白表达均上升, ecadherin均下降. AngⅡ刺激下, SSMC7721细胞系的vimentin基因和蛋白表达均上升, ecadherin下降; 加入AngⅡ的抑制剂Ang1-7后, 这种变化受到抑制; 加入Ang1-7的抑制剂A779后, 再次出现vimentin上升, ecadherin表达下降. 单独加入A779与对照组差别不大.

结论

AngⅡ可能通过刺激肝癌细胞发生EMT对肝癌的转移起到促进作用.

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

关键词: 肾素血管紧张素醛固酮系统; 肝癌细胞; 上皮间质转换

核心提要: 肝癌的复发和转移是影响肝癌预后的重要因素. 早期研究发现血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, AngⅡ)可以促进肝癌转移, 本论文探讨了AngⅡ通过刺激肝癌细胞发生上皮间质转化促进肝癌转移的分子机制, 从而探讨血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体抑制剂类药物的临床前景, 提供了较新的研究角度.

齐明华, 刘吉奎, 叶静, 李明华, 万汇涓, 漆正宇, 尹耀新, 欧希, 余光银. AngⅡ通过刺激肝癌细胞发生上皮间质转换促进肝癌转移. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1103-1109 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1103.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1103

0 引言

肾素-血管紧张素系统(rennin angiotensin system, RAS)是体内一个重要的神经-体液调节系统, 其中血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, AngⅡ)是主要的效应分子. 近年来发现AngⅡ不仅存在于循环系统中, 而且在局部组织, 特别是肿瘤组织中表达明显, 对于肿瘤的发生、发展、转移起到了重要的作用[1]. 原发性肝细胞癌(hepatatocellular carcinoma, HCC)是严重危害人类健康的恶性肿瘤, 患病率为世界第5位, 且有逐年上升趋势, 在男性癌症相关致死原因中位居第3, 每年导致全球约50万人死亡. 高死亡率的原因是因为发现晚, 手术和介入治疗之后复发率很高(有报道[2]称3年的复发率达50%). 因此, 如何防止复发, 并寻找新的治疗手段是一个值得深入探索和需要逐步解决的科学问题.

肝癌复发转移是一个多步骤、多环节的过程. 近年发现上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)现象与肝癌转移有关. 我们的研究想从AngⅡ为切入点, 研究AngⅡ刺激肝癌细胞发生EMT的现象, 为抑制EMT发生, 从而抑制肿瘤转移提供新的临床治疗的靶点.

1 材料和方法

1.1 *材料* 56例切片来自2010-2011北京大学深圳医院手术标本. 年龄22-65岁, 所有切片由病理医师诊断明确. 所有病例为初次手术, 未接受过放化疗. 本研究经北京大学深圳医院伦理委员会批准.

1.2 *方法*

1.2.1 *肝脏免疫组织化学实验*: 组织由石蜡包埋, 切片, 伊红染色, 光镜观察. 使用血管紧张素转化酶1(angiotensin converting enzyme 1,

表 1 免疫组织化学技术检测ACE1、AT1、vimentin和ecadherin在肝脏癌巢组织和癌旁肝组织中的表达差异

组织	ACE1	AT1	Vimentin	Ecadherin
癌旁肝组织	0.0045 ± 0.00042	0.0731 ± 0.00056	0.0450 ± 0.00040	0.0604 ± 0.00026
癌巢组织	0.0557 ± 0.00050[b]	0.1024 ± 0.00047[b]	0.0866 ± 0.00064[b]	0.0487 ± 0.00064[b]
*t*值	−247.726	−127.028	−173.643	53.337
*P*值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

[b]*P*<0.001 *vs* 癌旁肝组织. ACE1: 血管紧张素转化酶1.

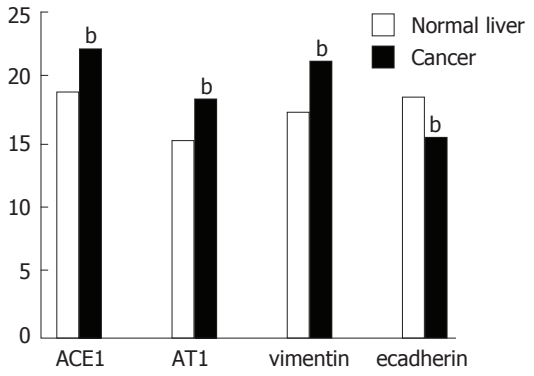


图 1 QT-PCR法检测肝癌组织和癌旁肝组织ACE1、AT1、vimentin、ecadherin表达差异. [b]*P*<0.01 *vs* 癌旁肝组织. ACE1: 血管紧张素转化酶1.

ACE1)和AT1单抗检测检测RAS主要组分的表达, 使用钙黏蛋白和波形蛋白抗体检测EMT相关蛋白的表达(Novus Biologicals, LLC, Co). 随机拍照10个视野, 使用Imagepro Plus软件分析.

1.2.2 新鲜标本的RNA检测: 100 mg新鲜肝癌组织使用TRIzol法提取总RNA. 使用高效逆转录cDNA试剂盒(First Strand cDNA Synthesis Kit, K1612). *ACE1*、*ACE2*、*vimentin*、*ecadherin*基因使用ABI-Prism 7500(Applied Biosystems)扩增, 目的基因表达水平使用HPRT法($\Delta Ct_{sample} = Ct_{target\ gene}-Ct_{reference\ gene}$), 并使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法相对定量. 18sRNA由上海生工合成后作为内参.

1.2.3 药物、抗体和细胞培养及分组: 所有药物, 除非特殊说明, 均购自Sigma公司(Sigma化学公司, 路易斯安娜州); 细胞分为6组: 对照组; Ang Ⅱ (10^{-7} mol/L)组; Ang Ⅱ+Ang1-7(10^{-5} mol/L)组; Ang Ⅱ+Ang1-7+A779组; Ang1-7+A779组; A779组.

1.2.4 细胞实验中RNA分离及RT-PCR实验: 用TRIzol法提取细胞中的总RNA. 使用合成试剂盒First Strand cDNA Synthesis Kit 1612(Fermantas)合成cDNA. 使用actin作为内参, 引物序列: 5'-GGAAGGTGGACAGCGAGGCC-3', 3'-GTGACGTGGACATCCGCAAAG-5'. vimentin和ecadherin的基因表达使用ABI-Prism 7500仪器(Applied Biosystems). 靶基因mRNA的表达水平使用HPRT来计算($\Delta Ct_{sample} = Ct_{target\ gene}-Ct_{reference\ gene}$), 使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$相对定量.

1.2.5 Western blot分析: 细胞由RIPA缓冲液裂解, 加入新鲜消化酶和磷脂酶抑制剂, 后冰上孵育30 min, 4 ℃ 13000 *g*离心30 min. 取上清, 蛋白浓度测定使用BCA法(Pierce). 细胞裂解, 煮沸, 电泳分离目的蛋白. 转移蛋白至硝酸纤维素膜. 蛋白封闭后, 使用抗vimentin(Novus), 抗ecadherin(Novus), 抗β-actin抗体(Santa Cruz)4 ℃ 1 h孵育. 冲洗, 之后孵育辣根过氧化物酶结合的二抗. TBST冲洗3遍, 加入显影剂和定影剂, 使胶片显影.

统计学处理 采用SPSS13.0软件处理, 数值变量使用mean±SD, 组间比较使用*t*检验, 多重比较使用方差分析, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝癌组织和癌旁组织的基因表达比较 结果提示, 与正常组织相比, 肝癌组织ACE1、AT1表达上升, EMT标志基因*vimentin*表达上升, *ecadherin*下降, 差异有统计学意义(*P*<0.01, 图1).

2.2 肝癌组织和癌旁组织的蛋白表达比较 与正常肝组织相比, *ACE1*、*AT1*、*vimentin*在癌巢中的表达较高, *ecadherin*在癌巢中的表达较低. 差异均具有统计学意义(*P*<0.001, 表1, 图2).

2.3 Ang Ⅱ刺激下vimentin和ecadherin在SSMC7721中的基因表达 Ang Ⅱ刺激下, vimentin上升, ecadherin下降; 加入Ang Ⅱ的抑制剂Ang1-7后, 这种变化受到抑制; 加入Ang1-7的抑制剂A779后, 再次出现vimentin上

相关报道
肝癌的转移中, 确实出现EMT现象, 转化生长因子β通路, SMAD通路被证实参与了EMT的进程. Ang Ⅱ作为肝脏微环境中的组分, 是否能够刺激肝癌细胞发生EMT, 此类报道不多.

创新盘点
本文从临床标本和细胞水平探讨了AngⅡ刺激肝癌细胞发生EMT的可能性.

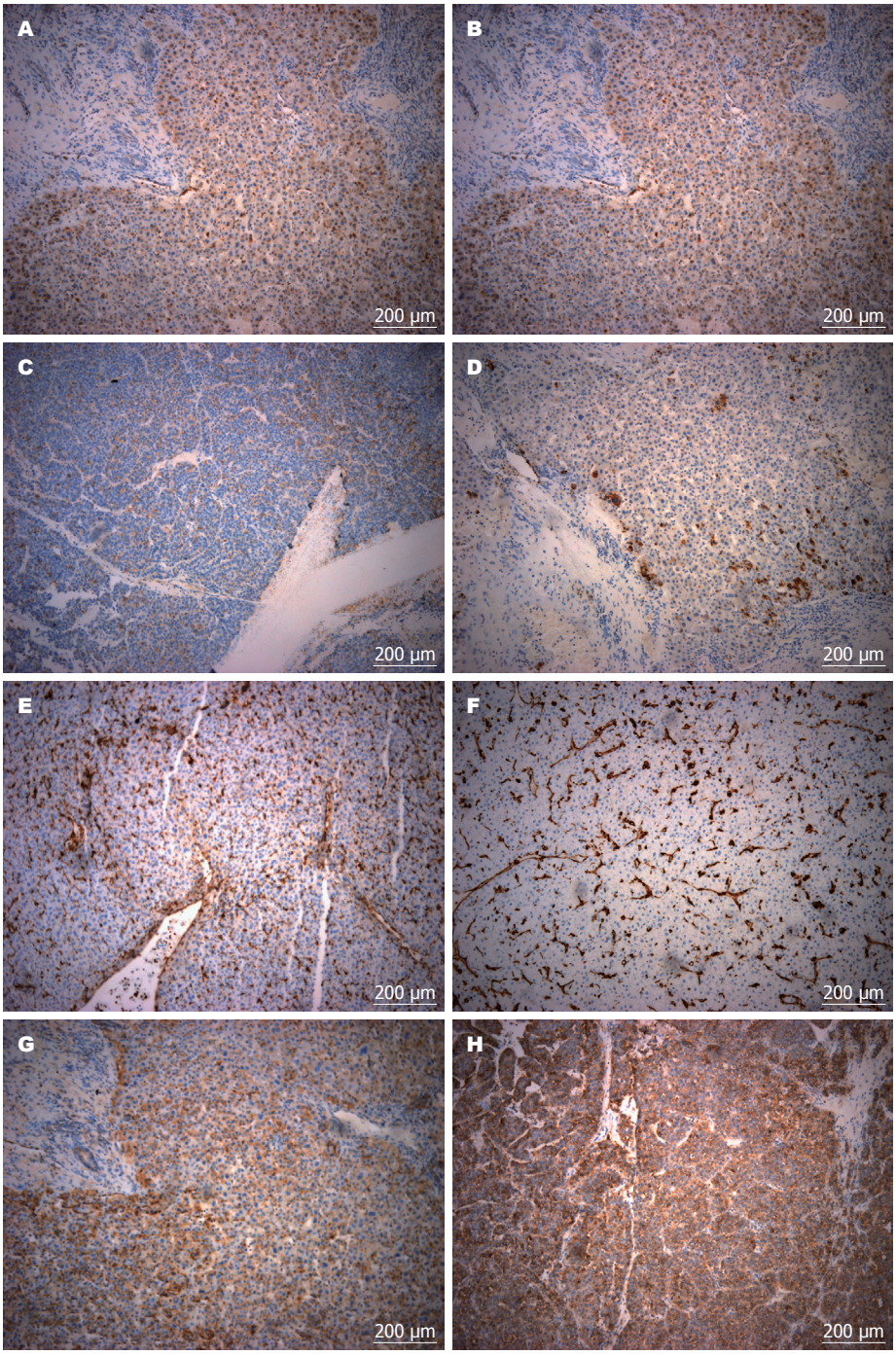


图 2　免疫组织化学染色检测ACE1、AT1、viemtnin、ecadherin在肝癌组织中的蛋白表达. A: ACE1在癌旁肝组织的表达; B: ACE1在癌巢的表达; C: AT1在肝脏的表达; D: AT1在癌巢的表达; E: Viemtnin在肝脏的表达; F: Vimentin在癌巢的表达; G: Ecadherin在肝脏的表达; H: Ecadherin在癌巢的表达. ACE1: 血管紧张素转化酶1.

升, ecadherin表达下降. 单独加入A779与对照组差别不大(表2, 图3).

3 讨论

RAS组分中, ACE1-AngⅡ-AT1受体轴和ACE2-Ang1-7-MAS受体轴相互作用, 调控肿瘤的发生、增殖和转移. ACE1-AngⅡ-AT1受体轴促进肿瘤发生、增殖和转移; ACE2-Ang1-7-MAS受体轴抑制肿瘤发生、增殖和转移. 1998年在*Lancet*上发表的论文是最早的关于血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和肿瘤转移关系的论著, 研究回顾性调查了5207例长期使用ACEI的患者, 结果提示服用该药物可能降低乳腺

表 2　Western blot检测Ang II刺激下ecadherin及vimentin的基因变化

分组	Ecadherin	Vimentin
对照组	1.0011 ± 0.00042	1.0012 ± 0.00045
Ang II	0.1841 ± 0.00030[b]	1.2347 ± 0.00031[b]
Ang II +Ang1-7	0.3086 ± 0.00454[b]	0.9070 ± 0.00471[b]
Ang II +Ang1-7+A779	0.6807 ± 0.00035[b]	1.1541 ± 0.00034[b]
A779	0.8791 ± 0.00352[b]	1.1350 ± 0.00062[b]

[b]*P*<0.001 *vs* 对照组.

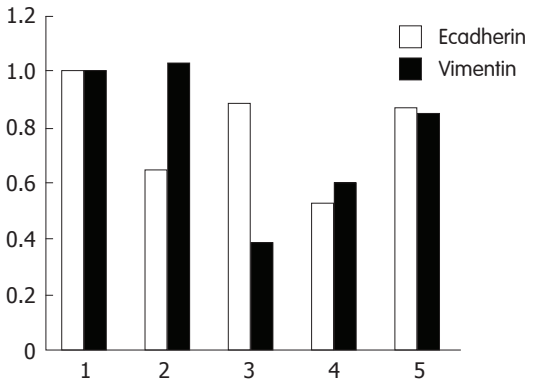


图 3　Ang II刺激下ecadherin及vimentin的基因变化. 1: 对照组; 2: Ang II组; 3: Ang II +Ang1-7组; 4: Ang II +Ang1-7+A779组; 5: A779组.

癌、肺癌的发生率[3], 之后越来越多的研究开始探讨RAS同乳腺肿瘤、膀胱癌、肝癌和胃肠道肿瘤的关系[4]. 结果表明Ang II可以促进肿瘤生长, 血管形成和肿瘤转移, 并且抑制凋亡. 另一方面, Ang1-7、ACEI和血管紧张素受体抑制剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物可以抑制肿瘤生长, 延长患者生存期[5].

近期的研究主要集中在AT1受体表达和AT1受体同癌症的关系方面. 研究发现AT1在许多癌症中表达异常, 包括前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌及胃肠道肿瘤. AT1原本在这些正常组织中都有表达, 在肿瘤中, 表达量有变化[6]. Ang1-7已经进入临床研究, 有好的临床应用前景[7]. 本文提示与正常组织相比, ACE1、AT1和vimentin在肿瘤组织中比正常组织中表达量高, 而且ACE1可能通过AT1起作用. AT1在肿瘤的发生、生长和转移中有表达异常. 研究[8]发现, 大约10%-20%的乳腺癌可以看到AT1高表达, 也许与肿瘤处于增长期有关. 例如, AT1在原位和进展期表达较高, 在转移阶段表达较低[9]. 我们的研究发现AT1在癌巢的表达达高于周围肝组织. 血管紧张素转化酶Ang II/AT1通过促进星状细胞增殖加速肝纤维化及肝癌的发生; 通过内皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)介导促进肝癌细胞增殖.

这些研究虽然发现Ang II/AT1通路对肝脏纤维化, 肝癌血管形成起到促进作用, 但对于Ang II/AT1对肝癌转移的其他方面的促进作用研究不多. 近些年, 有学者关注到Ang II/AT1对肝癌细胞EMT/MET的调控作用. 传统的细胞理论认为, 所有细胞都从祖细胞分化而来, 但是从20世纪以来, 人们发现除了常规分化以外, 上皮细胞在特定情况下, 可以表现出可塑性, 由一种形态转化为另一种形态. 这些上皮细胞, 与某些介质相互作用后, 逐渐丧失某些上皮细胞的特征, 比如极性, 细胞间连接, 并逐渐获得间质细胞的特征, 比如侵袭能力和迁移能力. 这种现象称之为EMT, 相反的过程称之为间质上皮转换(mesenchymal epithelial transition, MET)[10]. 为了方便研究, 根据发生时情况的不同, 2007年召开的国际EMT大会, 将EMT分为3种类型: I型在受精卵种植、胚胎形成、器官形成中发生; II型在创伤愈合, 组织重建和纤维化过程中发生; III型在肿瘤侵袭和转移中发生. 原发灶的肿瘤细胞可以通过EMT转化为间质细胞, 侵入基底膜, 进入血管发生血行转移, 再通过MET转化为上皮细胞, 形成远处的次级灶.

以往的研究[4]发现, AngII通过AT1受体使得TGF-β表达增强, 从而诱导肝癌细胞发生EMT, 表现为ecadherin下降, vimentin上升; 此外, 还可以使ERK通路及smad通路活化, 表现为ERK蛋白表达升高, smad2蛋白表达升高, 用siRNA干扰抑制AT1表达, 可以导致AT1表达下降, 从而ERK及smad2蛋白表达也下降, TGF-β表达量降低, 而细胞的迁移能力和侵袭能力也降低. 说明, Ang II/AT1是可以通过多种通路影响细胞EMT, 从而影响细胞的迁移和侵袭

应用要点
本文为血管紧张素受体抑制剂及血管紧张素转化酶抑制剂类药物运用到肝癌转移中的可能性做了基础部分的研究.

名词解释

上皮间质转换(EMT): 上皮细胞在特定情况下, 可以表现出可塑性, 由一种形态转化为另一种形态. 这些上皮细胞, 与某些介质相互作用后, 逐渐丧失某些上皮细胞的特征, 比如极性, 细胞间连接, 并逐渐获得间质细胞的特征, 比如侵袭能力和迁移能力. 这种现象称之为EMT, 相反的过程称之为间质上皮转换.

能力的. 研究[4]发现, 予以AT1受体拮抗剂, 比如血管紧张素受体抑制剂类药物(angiotensin receptor blocker, ARB)抑制细胞, 可发现, 细胞的侵袭能力下降, EMT现象减弱; TGF-β表达量下降. 本研究探讨了Ang II, 这个居于RAS核心地位的物质, 如何诱导HCC发生EMT, EMT相关蛋白, 如ecadherin和vimentin是如何变化的? 我们的研究发现, Ang II 刺激下肝癌细胞系表达的EMT相关蛋白会发生变化, 表现为上皮标志物表达下降(cadherin表达物下降), 间质标志物表达上升(vimentin表达物上升). 在临床标本和细胞水平证实了Ang II 可以刺激肝癌细胞发生EMT.

那么, ACE2/Ang1-7这个轴对肝癌的作用如何呢? 既往的研究发现, Ang II/AT1和ACE2/Ang1-7这两个不同的轴对肝癌细胞的转移和迁徙是起到方向相反的调控作用. 对Ang II 有抑制作用的Ang1-7可以抑制EMT现象, 而这种抑制作用可以被A779解除[11-15]. ACE2/Ang1-7可以抑制多种细胞发生EMT, 如肾小管上皮细胞, 肺癌细胞发生EMT, 表现为细胞迁移和侵袭能力下降, ecadherin上升, vimentin下降, α平滑机动蛋白表达下降. 而加入Ang1-7的抑制剂A779后, EMT又得到部分恢复. 说明, A779及其类似物可以作为潜在的抑制肿瘤转移, 包括肝癌转移的药物, 有一定临床应用的前景. 涉及的信号通路比较多, 包括JNK、ERK和p38等[7]. 本实验中, 我们发现, 在Ang II 刺激下的肝癌细胞系的EMT同样受到Ang1-7的抑制, 这种抑制作用可以被A779解除.

今后的研究, 我们将进入信号通路的探讨, 深入研究Ang II/AT1和ACE2/Ang1-7这两个不同的轴调控EMT的分子机制.

4 参考文献

1 Zong H, Yin B, Zhou H, Cai D, Ma B, Xiang Y. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 promotes growth of gallbladder cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 5171-5177 [PMID: 25663464 DOI: 10.1007/s13277-015-3171-2]

2 Hallas J, Christensen R, Andersen M, Friis S, Bjerrum L. Long term use of drugs affecting the renin-angiotensin system and the risk of cancer: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 180-188 [PMID: 22243442 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04170.x]

3 Lanas A, Alcedo González J. Chemoprevention in adenocarcinoma of the esophagus. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007; 37: 37-48 [PMID: 17486744]

4 Santhekadur PK, Akiel M, Emdad L, Gredler R, Srivastava J, Rajasekaran D, Robertson CL, Mukhopadhyay ND, Fisher PB, Sarkar D. Staphylococcal nuclease domain containing-1 (SND1) promotes migration and invasion via angiotensin II type 1 receptor (AT1R) and TGFβ signaling. *FEBS Open Bio* 2014; 4: 353-361 [PMID: 24918049 DOI: 10.1016/j.fob.2014.03.012]

5 Liu Y, Li B, Wang X, Li G, Shang R, Yang J, Wang J, Zhang M, Chen Y, Zhang Y, Zhang C, Hao P. Angiotensin-(1-7) Suppresses Hepatocellular Carcinoma Growth and Angiogenesis via Complex Interactions of Angiotensin II Type 1 Receptor, Angiotensin II Type 2 Receptor and Mas Receptor. *Mol Med* 2015; 21: 626-636 [PMID: 26225830 DOI: 10.2119/molmed.2015.00022]

6 齐明华. 原发性肝细胞癌转移中的上皮间质转化现象及相关信号通路. 世界华人消化杂志 2012; 20: 953-958

7 Zhou L, Xue H, Wang Z, Ni J, Yao T, Huang Y, Yu C, Lu L. Angiotensin-(1-7) attenuates high glucose-induced proximal tubular epithelial-to-mesenchymal transition via inhibiting ERK1/2 and p38 phosphorylation. *Life Sci* 2012; 90: 454-462 [PMID: 22285598 DOI: 10.1016/j.lfs.2011.12.015]

8 Itinteang T, Marsh R, Davis PF, Tan ST. Angiotensin II causes cellular proliferation in infantile haemangioma via angiotensin II receptor 2 activation. *J Clin Pathol* 2015; 68: 346-350 [PMID: 25713419 DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202794]

9 Mack JM, Henken EM, Spencer RP. Nuclear medicine studies of aging--VII. Humeral deltoid tuberosity on bone scans and radiographs. *Int J Rad Appl Instrum B* 1989; 16: 469-472 [PMID: 2807951 DOI: 10.1016/0883-2897(89)90057-3]

10 Arrieta O, Villarreal-Garza C, Vizcaíno G, Pineda B, Hernández-Pedro N, Guevara-Salazar P, Wegman-Ostrosky T, Villanueva-Rodríguez G, Gamboa-Domínguez A. Association between AT1 and AT2 angiotensin II receptor expression with cell proliferation and angiogenesis in operable breast cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 5627-5634 [PMID: 25682288 DOI: 10.1007/s13277-015-3235-3]

11 Zhao Y, Chen X, Cai L, Yang Y, Sui G, Fu S. Angiotensin II/angiotensin II type I receptor (AT1R) signaling promotes MCF-7 breast cancer cells survival via PI3-kinase/Akt pathway. *J Cell Physiol* 2010; 225: 168-173 [PMID: 20458733 DOI: 10.1002/jcp.22209]

12 Feng Y, Wan H, Liu J, Zhang R, Ma Q, Han B, Xiang Y, Che J, Cao H, Fei X, Qiu W. The angiotensin-converting enzyme 2 in tumor growth and tumor-associated angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2010; 23: 941-948 [PMID: 20204277]

13 Yang X, Zhang Y, Yang Y, Lim S, Cao Z, Rak J, Cao Y. Vascular endothelial growth factor-dependent spatiotemporal dual roles of placental growth factor in modulation of angiogenesis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 13932-13937 [PMID: 23918367 DOI: 10.1073/pnas.1309629110]

14 Kosaka T, Miyajima A, Shirotake S, Kikuchi E, Hasegawa M, Mikami S, Oya M. Ets-1 and hypoxia inducible factor-1alpha inhibition

by angiotensin II type-1 receptor blockade in hormone-refractory prostate cancer. *Prostate* 2010; 70: 162-169 [PMID: 19760626 DOI: 10.1002/pros.21049]

15 Cao Y. VEGF-targeted cancer therapeutics-paradoxical effects in endocrine organs. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 530-539 [PMID: 25048037 DOI: 10.1038/nrendo.2014.114]

同行评价

本文总体立题新颖, 内容详实, 结论可信, 具有一定的参考价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1110-1114

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1110

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后的临床疗效

谢甲贝, 贾长河, 袁 媛, 于 静, 兰 玲, 张建民, 张 昊

谢甲贝, 贾长河, 袁媛, 于静, 兰玲, 张建民, 张昊, 郑州大学人民医院 河南省人民医院消化内科 河南省郑州市 450003

谢甲贝, 主治医师, 主要从事功能性胃肠病及消化系肿瘤的基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由谢甲贝与张昊设计; 研究过程由谢甲贝、贾长河、袁媛、于静、兰玲、张建民及张昊收集完成; 数据分析及论文书写由谢甲贝完成.

通讯作者: 张昊, 主任医师, 450003, 河南省郑州市纬五路7号, 郑州大学人民医院, 河南省人民医院消化内科. zhanghao_0371@126.com
电话: 0371-65580713

收稿日期: 2017-02-22
修回日期: 2017-03-15
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-04-28

背景资料
结直肠癌是胃肠道中常见的恶性肿瘤, 随着人口老龄化及人们生活方式的改变, 其发病率呈逐年上升趋势. 目前常用的治疗方法有手术切除、术后辅助化疗及靶向治疗等. 术后辅助化疗有助于防止肿瘤的复发和转移, 可有效提高患者的生存率.

Clinical efficacy of Boerning capsules plus XELOX regimen in treatment of colorectal cancer

Jia-Bei Xie, Chang-He Jia, Yuan Yuan, Jing Yu, Ling Lan, Jian-Min Zhang, Hao Zhang

Jia-Bei Xie, Chang-He Jia, Yuan Yuan, Jing Yu, Ling Lan, Jian-Min Zhang, Hao Zhang, the People's Hospital of Zhengzhou University; Department of Gastroenterology, the People's Hospital of He'nan Province, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Correspondence to: Hao Zhang, Chief Physician, the People's Hospital of Zhengzhou University; Department of Gastroenterology, the People's Hospital of He'nan Province, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450003, He' nan Province, China. zhanghao_0371@126.com

Received: 2017-02-22
Revised: 2017-03-15
Accepted: 2017-03-20
Published online: 2017-04-28

Abstract

AIM

To observe the curative effects of Boerning capsules plus the XELOX (oxaliplatin, capecitabine) regimen in the treatment of colorectal cancer after operation.

METHODS

Sixty-four colorectal cancer patients were randomly divided into either a treatment group or a control group. Both groups were treated with the XELOX regimen, and Boerning capsules were additionally used in the treatment group. Therapeutic effects and adverse reactions were observed.

RESULTS

The response rate was 53.1% in the treatment group and 40.6% in the control group, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Boerning capsules markedly reduced the adverse reactions associated with chemotherapy and improved the quality of life in colorectal cancer patients ($P < 0.05$). There was a significant change in T-cell count/function, a parameter of the patients' immune function ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Boerning capsules can improve the quality of life of colorectal cancer patients by ameliorating the adverse symptoms caused by chemotherapy.

同行评议者
高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病; 沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

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

Key Words: Boerning capsules; XELOX; Colorectal cancer

Xie JB, Jia CH, Yuan Y, Yu J, Lan L, Zhang JM, Zhang H. Clinical efficacy of Boerning capsules plus XELOX regimen in treatment of colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1110-1114 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1110.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1110

摘要

目的

观察博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后患者的临床效果.

方法

将64例结直肠癌患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组患者采取国产中药博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗, 对照组单纯应用XELOX方案, 比较两组的疗效和不良反应.

结果

治疗组和对照组近期客观疗效(完全缓解+部分缓解)分别为53.1%和40.6%, 差异无统计学意义(P>0.05), 治疗组化疗相关不良反应发生率低于对照组(P<0.05), 在生活质量和免疫功能改善方面两组差异均有统计学意义(P<0.05).

结论

结直肠癌患者化疗过程中应用博尔宁胶囊, 能提高生活质量, 减少化疗相关不良反应.

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

关键词: 博尔宁胶囊; XELOX方案; 结直肠癌

核心提要: 本文利用博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后患者, 结果显示联合用药可有效减少化疗药物不良反应, 提高患者生活质量, 中西医结合, 具有一定的应用价值, 值得临床推广.

谢甲贝, 贾长河, 袁媛, 于静, 兰玲, 张建民, 张昊. 博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后的临床疗效. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1110-1114 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1110.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1110

0 引言

结直肠癌是消化系常见的恶性肿瘤之一, 近年来发病率明显升高, 目前常用的治疗方法有手术切除、术后辅助化疗及靶向治疗等. 如何提高术后辅助化疗疗效, 改善患者生存质量是目前肿瘤的防治的难点. 博尔宁胶囊来源于祖国中医药宝库, 多项临床研究表明, 该药能够明显提高肺癌[1]、胃癌[2]、肝癌[3]等多种肿瘤的化疗疗效, 改善患者生存质量, 为较好的化疗辅助药物, 但其在结直肠癌治疗方面的报道还较少. 2015-01/2016-03我们以博尔宁胶囊联合XELOX方案(奥沙利铂+卡培他滨)治疗结肠癌32例, 与单纯XELOX方案治疗32例进行比较, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 选自2015-01/2016-03河南省人民医院消化内科进行结直肠癌化疗的64例患者作为研究对象, 男性为39例、女性为25例, 患者年龄为36-75周岁, 平均年龄为58.35岁±1.32岁. 将64例结直肠癌患者随机分为治疗组和对照组, 每组患者32例. 治疗组与对照组结直肠癌患者在年龄、性别、例数、病情等一般资料方面无显著性差异. 入选标准: (1)所有患者病理证实为结直肠腺癌, 且均已经手术切除; (2)TNM分期为Ⅱ-Ⅲ期, 有化疗适应证, 且近1 mo来未接受任何抗肿瘤治疗; (3)Karnofsky评分≥60分; (4)无化疗禁忌证; (5)本人愿意接受此方案治疗, 且签署知情同意书. 排除标准: (1)合并有心脑血管系统、肝肾或者血液系统等严重疾病; (2)复发或转移的结直肠癌患者; (3)发生严重术后并发症, 如严重感染等; (4)过敏体质或多种药物过敏者; (5)正在参加其他临床药物试验. 药物: 奥沙利铂(L-OHP, 齐鲁制药有限公司, 国药准字H20093167); 卡培他滨片(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20133365); 博尔宁胶囊(石家庄东方药业有限公司, 国药准字Z20054459).

1.2 *方法*

1.2.1 *治疗*: 对照组单纯采用XELOX化疗方案: 第1天: 奥沙利铂130 mg/m^2, 静脉滴注2 h; 第1-14天: 卡培他滨片1000 mg/m^2, 口服, 2次/d; 休息7 d. 共21 d为1个周期, 每3 wk重复1次, 共连续治疗4个周期. 治疗组在对照组基础上口

研发前沿

本文以博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后患者, 取得较好的临床效果, 应用中药制剂联合化学治疗以增强治疗效果, 减少化疗不良反应及改善患者生活质量是近年来肿瘤综合治疗研究的热点, 但还需中医临床进一步研究.

相关报道

裴磊、岳晓等学者报道, 结肠癌患者在FOLFOX4化疗方案基础上联合博尔宁胶囊, 能有效减少化疗不良反应发生, 改善患者食欲, 提高患者生存质量.

创新盘点
本研究为前瞻性研究, 采用随机对照的方法, 以博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后患者为主线, 中西药结合治疗并综合评估临床疗效, 为临床医师提供可靠的实验理论及数据.

表 1 2组患者化疗近期疗效比较 [n = 32, n(%)]

分组	CR	PR	SD	PD	CR+PR
治疗组	3(9)	14(41)	11(31)	4(13)	17(53)
对照组	2(6)	11(34)	13(41)	6(19)	13(41)

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展.

表 2 2组治疗化疗相关不良反应发生情况比较 [n = 32, n(%)]

分组	中性粒细胞减少	消化系统症状	神经毒性	手足综合征
治疗组	12(38)[a]	18(56)[a]	9(28)	10(31)
对照组	20(63)	27(84)	10(31)	10(31)

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

服博尔宁胶囊0.6 g/次, 3次/d, 连续服用4个周期. 两组均完成4个周期后评价.

1.2.2 疗效评定和不良反应观察: 根据RECIST实体瘤疗效评定标准进行疗效评估. 完全缓解(complete response, CR): 可见的病变完全消失, 至少维持4 wk; 部分缓解(partial response, PR): 肿块缩小30%以上, 至少维持4 wk; 疾病稳定(stable disease, SD): 肿块缩小不及30%或增大未超过20%; 疾病进展(progress disease, PD): 增加超过20%. 有效率(%)为CR+PR/总病例数×100%. 不良反应按WHO抗癌药物不良反应评价标准评价.

1.2.3 生活质量改善率: 治疗前患者的生活质量按Karnofsky活动状态分级进行评定, 4周期治疗结束后, 较治疗前评分增加≥10分者为改善, 增加<10分或减少<10分为不变, 减少≥10分为降低; 根据治疗后每日进食量变化分为: 每日进食量增加≥100 g为增加, 日进食量变化<100 g为不变, 日进食量减少≥100 g为减少; 同时, 疗程结束后较治疗前体质量≥1 kg者为改善, 增加<1 kg或减少<1 kg为不变, 减少≥1 kg为降低.

1.2.4 免疫功能检测: 治疗组、对照组均空腹抽晨血, 检测两组化疗前后T淋巴细胞亚群变化, 采用流式细胞术检测CD3、CD4、CD8、CD4/CD8值.

统计学处理 应用SPSS18.0统计软件进行处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 用百分比表示计数资料, 采用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

应用要点
本文研究表明对于术后的结直肠癌患者, 应用XELOX方案化疗时, 联合博尔宁胶囊可有效减少化疗药物不良反应, 提高患者生活质量.

2 结果

2.1 近期疗效 治疗组化疗后近期有效率为53.1%, 对照组有效率为40.6%, 但两组差异无统计学意义(P>0.05, 表1).

2.2 不良反应 治疗过程中出现的化疗相关不良反应: 治疗组中性粒细胞减少发生12例, 少于对照组20例(P<0.05); 治疗组患者中恶心、呕吐、腹泻等消化系统反应较对照组减少, 差异有统计学意义(P<0.05); 两组神经毒性及手足综合征发生率差异无统计学意义(P>0.05), 且对症治疗及停药后可恢复(表2).

2.3 生活质量改善率 治疗组治疗后Karnofsky评分升高者共13例(占40.6%), 对照组为7例(占21.9%), 2组比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 治疗组治疗后食欲增加者有19例(占59.4%), 对照组仅4例(占12.5%), 差异有统计学意义(P<0.05); 治疗组治疗后体质量增加者有18例(占56.3%), 对照组仅3例(占9.4%), 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.4 免疫功能测定 治疗组患者化疗后T淋巴细胞亚群各指标(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)均前治疗前明显提高(P<0.05), 对照组上述各项指标较治疗前有明显下降(P<0.01, 表4).

3 讨论

随着人口老龄化及人们生活方式的改变, 结直肠癌的发病率呈逐年上升趋势, 居我国恶性肿瘤类疾病发病率第4位及死亡率的第5位[4]. 外科手术治疗是结直肠癌根治的首选, 而术后辅助化疗有助于防止肿瘤的复发和转移, 可有

表 3　治疗前后Karnofsky评分和食欲、体质量变化比较 (n = 32)

分组	Karnofsky评分			食欲			体质量		
	改善	不变	降低	增加	不变	减少	增加	不变	降低
治疗组	13	14	5	19	9	4	18	9	5
对照组	7	12	13	4	12	16	3	14	15

表 4　T细胞亚群变化情况 (n = 32, mean ± SD)

分组	时间	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
治疗组	治疗前	56.2 ± 2.6	31.2 ± 1.8	28.1 ± 1.6	1.2 ± 0.1
	治疗后	60.33 ± 3.2[a]	39.2 ± 1.7[a]	39.4 ± 1.7[a]	1.8 ± 0.4[a]
对照组	治疗前	57.3 ± 3.5	32.8 ± 2.3	26.3 ± 3.3	1.3 ± 0.5
	治疗后	44.2 ± 2.1[b]	21.5 ± 2.5[b]	20.9 ± 2.4[b]	0.7 ± 0.2[b]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 同组治疗前.

名词解释

XELOX方案: NCCN指南推荐的结直肠癌标准的化疗方案; 奥沙利铂: 第三代铂类抗癌药物, 属细胞毒类药物, 主要作用于DNA, 抑制其转录及复制, 抗癌谱较广; 卡培他滨: 一种可以在体内转变成5-Fu的抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物.

效提高患者的生存率. **基于药物的协同作用, XELOX方案已成为临床治疗结肠癌标准的一线方案**[5], **且较FOLFOX方案不良反应发生率低, 更适用于骨髓抑制明显、耐受性差的结肠癌患者**[6]. **但仍有部分人群不能耐受化疗带来的不良反应, 而传统中医药博大精深, 是肿瘤患者辅助用药的很好选择. 应用中药制剂联合化学治疗以增强治疗效果, 减少化疗不良反应及改善患者生活质量是近年来肿瘤综合治疗研究的热点**[7].

国产中药博尔宁胶囊, **由黄芪、重楼、僵蚕、龙葵、光慈菇、女贞子、大黄等制成, 其主要功效为益气活血、扶正祛邪、消肿止痛、软坚散结. 现代医学表明博尔宁胶囊可抑制肿瘤细胞的核酸蛋白质代谢, 导致肿瘤细胞死亡, 可刺激巨噬细胞、淋巴细胞产生白介素, 促进T细胞转化, 提高机体免疫功能. 其主要有效成分中: (1)黄芪, 有效成分黄芪多糖可使COLO205人结肠癌细胞增殖减慢, 凋亡增加, 细胞增殖核抗原表达降低**[8]; **(2)重楼, 具有抗肿瘤、止血、抑菌和免疫调节等活性. 研究**[9]**表明重楼活性单体对结肠癌SW620细胞生长具有显著的抑制作用, 其机制是上调P15的表达, 促进细胞周期阻滞于G_1期, 通过抑制Akt通路、ERK通路, 活化线粒体凋亡途径诱导细胞凋亡; (3)龙葵, 具有清热解毒、利水消肿、散结等功效, 其主要成分包括糖苷生物碱、糖蛋白、多糖以及多酚成分, 具有抗癌、抗氧化、抗炎、保肝等药理作用. 研究**[10]**显示龙葵具有抑制结肠癌转移的作用, 表现为可以抑制RKO结肠癌向划痕中央移动, 并抑制结肠癌细胞增殖、黏附、移动及侵袭; (4)女贞子, 具有抗非特异性炎症、抗变态反应性炎症、抗肿瘤及免疫调节作用. 其水提物通过抑制Tbx表达, 激活肿瘤抑制基因*p14*和*p53*表达, 使肿瘤细胞内失控的p14(ARF)-p53信号转导得到改善, 从而提高人结肠癌DLD-1细胞对阿霉素诱导凋亡的敏感性**[11]**; (5)大黄, 大黄素作为其有效成分在不同肿瘤细胞及动物模型中表现出抗炎、抗增殖、抗转移等作用. 有实验表明**[12]**, 大黄素可通过抑制Akt/mTOR和STAR-3信号通路、调控MMP-2、MMP-9酶活性和抑制VEGF的表达进而抑制结肠癌细胞的迁移、侵袭和转移. 从中医学理论讲, 其组方全面, 配伍合理, 通过扶助正气, 改善气滞、血瘀、痰凝、湿聚、热毒等病机, 使脏腑、气血、津液功能恢复正常, 最终达到机体的正邪平衡.**

裴磊等**[13]**和秦冬莉等**[14]**报道结肠癌患者在FOLFOX4化疗方案基础上联合博尔宁胶囊或安慰剂, 结果显示联合组患者近期治疗效果明显优于对照组; 联合组患者食欲改变情况明显优于对照组, 不良反应发生率亦低于对照组. 孙彦峰**[15]**应用博尔宁胶囊配合化疗治疗胃癌, 结果显示联合组近期治疗效果明显优于单纯化疗组, 患者食欲改变情况亦明显优于单纯化疗组, 虽然不良反应较对照组发生率增高, 但两组比较差异无统计学意义. 上述研究均提示博尔宁胶囊能显著提高化疗疗效, 改善**

同行评价

本研究利用博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后患者, 能提高患者生活质量, 具有一定的临床价值.

患者食欲, **提高患者生存质量. 本研究以博尔宁胶囊联合XELOX化疗方案用于结直肠癌术后的临床治疗, 结果显示治疗组化疗后近期有效率为53.1%, 对照组有效率为40.6%, 两组总体有效率无明显统计学意义. 但相对于仅采用XELOX方案的对照组, 治疗组中性粒细胞减低者和恶心、呕吐、腹泻等消化系统反应者明显减少(P<0.05), 提示博尔宁胶囊能减轻化疗相关骨髓抑制和胃肠道反应, 提高患者耐受性; 在生活质量改善方面, 治疗组治疗后Karnofsky评分提高多于对照组(P<0.05), 表明博尔宁胶囊可改善患者一般状况, 尤其在改善食欲和增加体质量方面效果显著; 反应细胞免疫功能指标的CD3、CD4、CD8T细胞及CD4/CD8比值在对照组治疗后均有下降, 治疗组中各指标却较治疗前有提高, 显示博尔宁胶囊能够提高肿瘤患者免疫功能, 拮抗化疗造成的免疫损伤.**

总之, **博尔宁胶囊联合化疗治疗术后结直肠癌具有良好的临床效果, 且安全可靠, 有助于减少化疗相关不良反应, 提高患者生活质量,** 值得临床使用.

4 参考文献

1 杨静, 杨乐, 张王刚. 博尔宁胶囊治疗32例非小细胞肺癌疗效观察. 现代肿瘤医学 2013; 21: 1053-1055
2 李士坤, 陈克河, 任庆梅. 博尔宁胶囊联合FOLFOX方案治疗晚期胃癌68例疗效观察. 中医中药 2012; 10: 264-265
3 殷飞, 曹凤, 姚树坤. 博尔宁对原发性肝癌患者肝动脉插管化疗栓塞术后Th1/Th2型细胞因子的影响. 中国中医基础医学杂志 2008; 14: 218-219
4 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2016; 25: 1-8
5 Matsui T, Nagata N, Hirata K, Okazaki S, Sato S, Nakamura M, Kim H, Oba K, Sakamoto J, Mishima H. Bi-weekly Capecitabine-Oxaliplatin (XELOX) plus Bevacizumab as First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer -The PHOENiX Trial. *Anticancer Res* 2016; 36: 3437-3443 [PMID: 27354605]
6 胡萍, 封革, 高金锋. FOLFOX与XELOX方案用于Ⅱ/Ⅲ期结肠癌辅助化疗的疗效及不良反应. 中国临床研究 2016; 29: 1544-1546
7 张子志. 中药联合XELOX方案对晚期胃癌患者症状及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4976-4979
8 郑学芝, 李佳, 王志刚, 郑学海, 郭冉, 徐秋玲, 李丽. 黄芪多糖对COLO205人结肠癌细胞株抑制作用研究. 中国食物与营养 2012; 18: 68-70
9 陈家劲, 王娟娟, 张鹏, 王莉, 王国才, 蒋建伟, 王跃春. 重楼活性单体PP-26抑制结肠癌SW620细胞增殖并诱导细胞凋亡. 暨南大学学报(自然科学与医学版) 2015; 36: 124-130
10 胡兵, 安红梅, 沈克平, 史秀峰, 邓珊, 魏蒙蒙. 龙葵对人结肠癌RKO细胞粘附、移动和侵袭的影响. 中药材 2013; 36: 958-961
11 Zhang JF, He ML, Qi Dong WD, Chen YC, Lin MC, Leung PC, Zhang YO, Kung HF. Aqueous extracts of Fructus Ligustri Lucidi enhance the sensitivity of human colorectal carcinoma DLD-1 cells to doxorubicin-induced apoptosis via Tbx3 suppression. *Integr Cancer Ther* 2011; 10: 85-91 [PMID: 20702496 DOI: 10.1177/1534735410373921]
12 王旻晋, 王元元, 范继斌. 大黄素抑制结肠癌转移的研究. 成都医学院学报 2016; 11: 16-20
13 裴磊, 岳晓, 丁健. 博尔宁胶囊联合FOLFOX4方案与单纯FOLFOX4方案治疗结肠癌的临床疗效对比. 中国现代药物应用 2016; 10: 121-123
14 秦冬莉, 宋软凡. 博尔宁胶囊联合FOLFOX4方案治疗结肠癌的临床分析. 中医中药 2013; 11: 214-215
15 孙彦峰. 博尔宁胶囊配合化疗治疗胃癌的临床疗效观察. 中国实用医药 2016; 11: 222-223

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1115-1122

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1115

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

加味参苓白术散联合电针对35例腹泻型肠易激综合征患者临床症状及心理状态的干预作用

杨家耀, 陶冬青, 曾 毅, 杨 健, 徐 丹, 石 拓, 宋俊呈, 马 威, 时昭红

杨家耀, 杨健, 徐丹, 石拓, 宋俊呈, 时昭红, 武汉市中西医结合医院消化内科 湖北省武汉市 430022

陶冬青, 湖北省第三人民医院内分泌科 湖北省武汉市 430033

曾毅, 武汉市中西医结合医院针灸科 湖北省武汉市 430022

马威, 武汉市中西医结合医院中心实验室 湖北省武汉市 430022

杨家耀, 副主任医师, 主要从事消化疾病的中西医结合治疗.

基金项目: 国家中医药管理局《杜建民全国名老中医药专家传承工作室》基金资助项目.

作者贡献分布: 课题的设计由杨家耀与陶冬青完成; 研究过程由曾毅、杨健、徐丹、石拓、宋俊呈及杨家耀完成; 数据分析由马威完成; 论文写作由陶冬青与杨家耀完成.

通讯作者: 时昭红, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市中山大道255号, 武汉市中西医结合医院消化内科. 54014317@qq.com

收稿日期: 2017-01-09
修回日期: 2017-02-27
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-28

Modified Shenling Baizhu powder combined with electroacupuncture for treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Effect on clinical symptoms and psychological state

Jia-Yao Yang, Dong-Qing Tao, Yi Zeng, Jian Yang, Dan Xu, Tuo Shi, Jun-Cheng Song, Wei Ma, Zhao-Hong Shi

Jia-Yao Yang, Jian Yang, Dan Xu, Tuo Shi, Cheng-Jun Song, Zhao-Hong Shi, Department of Gastroenterology, Wuhan Integrated TCM and Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Dong-Qing Tao, Department of Endocrinology, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, Hubei Province, China

Yi Zeng, Department of Acupuncture, Wuhan Integrated TCM and Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Wei Ma, Central Laboratory, Wuhan Integrated TCM and Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Fund of State Administration of Traditional Medicine of China for Famous Traditional Chinese Medicine Doctors.

Correspondence to: Zhao-Hong Shi, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuhan Integrated TCM and Western Medicine Hospital, 255 Zhongshan Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. 54014317@qq.com

Received: 2017-01-09
Revised: 2017-02-27
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-28

Abstract

AIM

To evaluate the safety and efficacy of modified Shenling Baizhu powder combined with electroacupuncture (EA) in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS) with regard to the improvement of clinical symptoms and psychological state.

METHODS

Seventy D-IBS patients were randomly divided

背景资料

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性肠病, 缺乏形态学和生化标志的异常. 患病率高, 易受情志、环境、饮食因素等影响, 易反复发作, 严重影响患者生活质量. 作者在主持杜建民全国名老中医传承工作室建设项目时, 总结老专家经验, 提出健脾醒脾法治疗功能性胃肠病的学术思想, 以六君子汤、参苓白术散为主方随症加减治疗该类疾病, 疗效显著.

同行评议者

丁雯瑾, 主治医师, 上海交通大学医学院附属新华医院消化科; 吴伟顶, 副主任医师, 浙江省人民医院肝胆胰外科; 张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科; 钟英强, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

研发前沿

IBS是一种由人体的神经系统、内分泌系统及免疫系统参与、影响下引发的心身疾病. 患者的心理和精神因素是该病的主要原因. 在评价IBS时, 心理症状和社会影响跟胃肠道症状同等重要. 中医中药从整体观角度辨证治疗IBS, 疗效肯定, 尤其在改善患者生活质量方面的作用受到国内外学者的重视, 逐渐成为研究热点.

into an observation group and a control group (n = 35 each). The observation group was treated with modified Shenling Baizhu powder combined with EA at Tianshu (ST25), Shangjuxu (ST37), Zusanli (ST36), Sanyinjia (SP6), Taichong (LR3), Baihui (GV20), 30 min for each treatment, 5 times a week, for 4 wk. The control group were treated with maleic acid trimebutine, 0.1 g each time, three times a day, for 4 wk. The irritable bowel syndrome symptom severity score (IBS-SSS), irritable bowel syndrome quality of life (IBS-QOL), and symptom check list-90 (SCL-90) were sued to evaluate the clinical symptoms, quality of life, and psychological symptoms in the two groups before treatment, after 4 wk of treatment, and at 4 wk after treatment, respectively. Drug adverse reactions were also recorded.

RESULTS

The clinical curative effect was 97.1% in the observation group and 91.4% in the control group. After 4 wk of treatment, the degree and frequency of abdominal pain and overall IBS-SSS score was significantly better (P < 0.05), and anxiety was more significantly improved in the observation group than in the control group. At 4 wk after treatment, the scores of anxiety, somatic mind, physical role, and health concerns were improved more significantly in the observation group than in the control group (P < 0.05), with anxiety and health concerns improved most prominently (P < 0.01). SCL-90 symptoms showed no statistically significant difference between the two groups before treatment (P > 0.05); however, at 4 wk after treatment, there was a significant difference between the two groups with regard to somatization score (P < 0.05).

CONCLUSION

Modified Shenling Baizhu powder combined with EA can significantly improve the clinical symptoms and psychological status of D-IBS patients, without obvious adverse reactions.

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

Key Words: Modified Shenling Baizhu powder; Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; Electroacupuncture; Psychological state

Yang JY, Tao DQ, Zeng Y, Yang J, Xu D, Shi T, Song JC, Ma W, Shi ZH. Modified Shenling Baizhu powder combined with electroacupuncture for treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Effect on clinical symptoms and psychological state. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1115-1122 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1115.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1115

摘要

目的

观察加味参苓白术散联合电针对腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)患者临床症状改善及心理状态的干预作用的有效性和安全性.

方法

将70例D-IBS患者随机分为观察组和对照组各35例. 观察组采用加味参苓白术散联合电针治疗, 针刺天枢、上巨虚、足三里、三阴交、太冲、百会, 留针30 min, 治疗5次/wk, 连续治疗4 wk. 对照组采用马来酸曲美布汀片治疗, 3次/d, 0.1 g/次, 连续服用4 wk. 两组分别于治疗前、治疗4 wk结束时、治疗结束后第4周时进行肠易激综合征症状严重性量表(irritable bowel syndrome symptom severity score, IBS-SSS)、肠易激综合征生存质量量表(irritable bowel syndrome quality of life, IBS-QOL)和90项症状自评量表(symptom check list-90, SCL-90)评分, 观察服药的不良反应, 治疗后评价临床疗效.

结果

观察组临床疗效总有效率为97.1%, 对照组为91.4%, 观察组治疗非劣于对照组. IBS-SSS量表显示治疗第4周结束时, 两组患者腹痛程度、腹痛频率及SSS积分比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 生活影响组间比较具有显著差异(P<0.01). 治疗结束后随访第4周, 两组患者组间比较, 腹痛频率、排便满意度差异有统计学意义(P<0.05), 生活影响及SSS总积分差异有显著差异(P<0.01). IBS-QOL量表显示治疗4 wk结束时, 观察组患者焦虑不安较对照组显著改善(P<0.05). 治疗结束后第4周随访, 观察组在焦虑不安、躯体意念、身体角色、健康忧虑4个维度的生活质量方面改善较对照组有统计学意义(P<0.05); 其中焦虑不安、健康忧虑的改善具有显著性差异(P<0.01). SCL-90症状自评量表评分显示两组组间各因子比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 但在治疗结束后4 wk随访时, 观察组躯体化评分与对照组比较有差异(P<0.05).

结论

加味参苓白术散联合电针治疗较好地改善了D-IBS患者的临床症状, 对患者躯体化症状改善明显且起效较快; 同时对患者的心理状态起到良好的干预作用, 其治疗效果维持时间更长, 远期疗效更为稳定和持久, 且未见明显不适反应, 显示了良好的治疗耐受性.

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

关键词: 加味参苓白术散; 腹泻型肠易激综合征; 电针; 心理干预

核心提要: 将70例腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)患者随机分为观察组和对照组各35例, 治疗组采用西药治疗, 观察组采用加味参苓白术散联合电针治疗, 结果显示中药联合电针治疗较好地改善了D-IBS患者的临床症状, 同时对患者的心理状态起到良好的干预作用, 其治疗效果维持时间更长, 远期疗效更为稳定和持久.

杨家耀, 陶冬青, 曾毅, 杨健, 徐丹, 石拓, 宋俊呈, 马威, 时昭红. 加味参苓白术散联合电针对35例腹泻型肠易激综合征患者临床症状及心理状态的干预作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1115-1122 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1115.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1115

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以慢性或反复发作的腹痛伴排便习惯改变为特征的功能性肠病, 并缺乏形态学和生化标志的异常[1], 是一种全球性疾病, 人群患病率较高, 其症状可反复发作, 严重影响患者的生活质量[2]. 根据发达国家的统计, 在消化科专科门诊的患者中肠易激综合征占1/3以上, 有的甚至达一半以上[3]. 研究[4]表明IBS的发病主要受遗传因素、精神心理因素、感染免疫及肠黏膜屏障异常、内脏高敏性、胃肠动力异常、脑-肠轴失调、与IBS相关的物质等影响. 临床上将IBS分为4个亚型, 腹泻型、便秘型、混合型和不定型. 腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)在临床上最为常见, 占IBS的60%以上[5]. D-IBS的西药治疗多采用对症处理, 包括肠道动力感觉调节药、钙离子拮抗剂、促肠道分泌剂、阿片受体配体药物、微生态制剂以及胃黏膜保护剂等[6]; 同时流行病学调查表明IBS患者常表现为神经质、情绪易激动、不安、焦虑和抑郁等心理异常, 就诊的IBS患者中有50%-90%存在广泛性焦虑障碍、严重抑郁障碍、社交恐怖症、躯体化障碍等精神障碍[7], 且其病情发作和加重均与精神心理因素有关[8], 故治疗上也常给予精神药物如镇静剂, 抗抑郁药, 抗焦虑药等对症治疗, 但复发率高. D-IBS在中医学中属于泄泻范畴, 我们通过多年临床观察, 认为D-IBS患者辨证基础多为脾虚湿阻证, 采用杜建民主任医师的加味参苓白术散经验方健脾祛湿并联合穴位电针健脾、疏解肝郁标本同治的方法, 有其独特治疗优势, 临床效果较好, 可以达到满意的效果, 现报道如下.

创新盘点

针药联合治疗对腹泻型IBS患者的心理状态的干预作用, 特别是治疗结束后长期的干预作用, 临床效果较好, 值得推广应用.

1 材料和方法

1.1 *材料* 70例研究对象均为2014-11/2016-01武汉市中医结合医院消化内科、针灸科及脾胃外治治疗室就诊的患者, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各35例. 其中观察组男16例, 女19例: 年龄30-63岁, 平均年龄48.20岁±4.59岁; 病程0.5-13.1年, 平均2.12年±1.38年. 对照组男18例, 女17例; 年龄28-62岁, 平均47.49岁±5.23岁; 病程0.5-15.7年, 平均2.39年±1.04年. 两组患者一般资料比较差异无统计学意义(两组男女比较$\chi^2 = 0.027$, $P = 0.869$; 年龄比较$t = 0.604$, $P = 0.558$; 病程比较$t = 0.924$, $P = 0.375$), 具有可比性.

1.2 *方法*

1.2.1 *西医诊断标准*: IBS西医诊断标准(Rome III标准)[9]: 反复发作的腹痛或不适, 最近3 mo内每个月至少有3 d出现症状, 合并以下2条或多条: (1)排便后症状缓解; (2)发作时伴有排便频率改变; (3)发作时伴有大便性状(外观)改变. 诊断前症状出现至少6 mo, 近3 mo满足以上标准. 不适意味着感觉不舒服而非疼痛. 在病理生理学研究和临床试验中, 筛选可评估的患者疼痛和/或不适出现的频率至少为2 d/wk. IBS分型标准: (1)D-IBS: 至少25%的排便为松散(糊状)便或水样便, 硬便或干球便<25%; (2)便秘型IBS(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C): 至少25%的排便为硬便或干球便, 松散(糊状)便或水样便<25%; (3)混合型IBS(mixed irritable bowel syndrome, IBS-M):

应用要点
以脾虚肝郁为中医辨证基础, 针药联合健脾、调肝为主, 辅以温肾, 对改善腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)患者临床疗效及心理状态具有较好的应用价值.

至少25%的排便为硬便或干球便, 至少25%的排便为松散(糊状)便或水样便; (4)不定型IBS: 粪便的性状异常不符合上述IBS-C、D或M标准.

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合D-IBS西医诊断标准; (2)治疗前2 wk未使用可能影响胃肠道功能药物(抗胆碱能药物、钙通道阻滞剂、5-羟色胺、受体拮抗剂、止泻剂、抗酸剂、促动力剂、抗抑郁药、抗焦虑药、通便剂、肠道菌群调节药等); (3)受试者知情, 自愿签署知情同意书; (4)常住本地, 能保证治疗随访, 有一定阅读能力. 排除标准: (1)伴有心肝肾等主要脏器严重病变者、造血系统疾病以及肿瘤等患者; (2)有消化道器质性病变(如慢性胰腺炎等), 或有影响消化道动力的全身疾病(例如: 甲亢、糖尿病、慢性肾功能不全、精神神经系统病变等); (3)有腹部手术史者(如胆囊切除术等); (4)有研究所用的相关药物过敏史及严重食物过敏史者; (5)孕妇及哺乳期妇女; (6)有神经系统及精神疾病史.

1.2.3 治疗: 观察组服用参苓白术散加味, 主方: 党参15 g、白术15 g、茯苓15 g、山药15 g、薏苡仁30 g、白扁豆10 g、砂仁10 g(后下)、防风10 g、桔梗10 g、炙甘草6 g、莲肉10 g、藿香10 g、青陈皮各10 g、干姜5 g、白芍10 g、肉桂6 g. 服药4 wk, 针刺治疗, 取穴: 天枢、足三里、上巨虚、三阴交、太冲、百会, 采用0.25 mm×40.00 mm毫针针刺, 得气后应用华佗牌SDZ-Ⅱ型电子针疗仪, 接足三里、天枢、上巨虚, 断续波, 频率2 Hz, 电流强度以患者耐受最大值为度, 留针30 min, 治疗5次/wk, 连续治疗4 wk. 对照组服用马来酸曲美布汀片(天津田边制药有限公司, 国药准字H20030290), 3次/d, 每片0.1 g, 餐后口服, 连续服用4 wk.

1.2.4 观察指标和方法: 两组分别于治疗前和治疗4 wk结束时、治疗结束后第4周时进行肠易激综合征症状严重性量表(irritable bowel syndrome symptom severity score, IBS-SSS)、肠易激综合征生存质量量表(irritable bowel syndrome quality of life, IBS-QOL)和心理健康症状自评量表(symptom check list-90, SCL-90)评分. 疗效评价分为治疗期和随访期两个阶段, 评价的时间点分别为治疗前、治疗4 wk结束时和治疗结束后第4周时.

1.2.5 疗效评价标准: 参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》[10]评定疗效. 治愈: 大便正常, 其他症状消失, 临床检验正常. 好转: 大便次数明显减少, 其他症状改善. 未愈: 症状未见改善.

统计学处理 采用SPSS12.0处理数据. 计数资料采用χ^2检验; 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验, 组内比较采用两相关样本非参数检验, 组间比较采用两独立样本非参数检验. 脱落病例不纳入统计分析. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组35例, 治愈16例, 好转18例, 无效1例, 总有效率为97.1%. 对照组35例, 治愈9例, 好转23例, 无效3例, 总有效率为91.4 %. 观察组总有效率高于对照组, 但差异无统计学意义(χ^2 = 3.570, P<0.168), 提示观察组治疗非劣于对照组.

2.2 两组患者治疗前后IBS-SSS评分比较 治疗前两组组间比较: 治疗前腹痛程度、腹痛频率、腹胀程度、排便满意度、生活影响及总积分比较没有差异, 具有可比性. 治疗后两组组内比较: 两组患者治疗前后IBS-SSS评分变化比较(表1): 两组在治疗第4周结束时, 治疗结束后第4周各症状积分与治疗前比较, 差异均有统计学意义(P<0.01), 提示两组治疗均有效. 治疗后两组组间比较: 治疗第4周结束时, 两组患者腹痛程度、腹痛频率及SSS积分比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 生活影响组间比较具有显著差异(P<0.01). 治疗结束后随访第4周, 两组患者组间比较, 腹痛频率、排便满意度差异有统计学意义(P<0.05), 生活影响及SSS总积分差异有显著差异(P<0.01), 提示观察组较对照组对腹痛程度、腹痛频率、生活影响、排便满意度的改善上有优势, 这种优势在治疗结束后4 wk仍存在.

2.3 两组患者治疗前后IBS-QOL评分比较 如表2所示, 治疗前两组组间比较: 治疗前焦虑不安、躯体意念、身体角色、健康忧虑、饮食限制、社会功能、异性概念、人际关系比较没有差异(P>0.05); 提示两组之间具有可比性. 治疗后两组组内比较: 治疗4 wk后, 观察组在焦虑不安、身体角色、健康忧虑、饮食限制4个维度的生活质量有改善(P<0.05), 治疗结束4 wk后在焦虑不安、躯体意念、身体角色、健康忧虑、饮食限制、人际关系6个维度的生

表 1　2组患者治疗前后IBS-SSS评分比较 (mean ± SD)

分组	*n*	腹痛程度	腹痛频率	腹胀程度	排便满意度	生活的影响	总积分
观察组	35						
治疗前		46.71 ± 16.12	48.71 ± 26.14	33.22 ± 23.45	71.13 ± 20.23	67.89 ± 20.01	265.58 ± 58.16
治疗4 wk时		27.16 ± 13.04[bc]	14.88 ± 16.11[bc]	13.58 ± 12.54[b]	29.14 ± 17.64[b]	25.08 ± 18.54[bd]	96.13 ± 54.81[bc]
结束后4 wk		30.26 ± 14.12[b]	16.19 ± 14.55[bc]	14.67 ± 14.17[b]	31.24 ± 18.63[bc]	25.74 ± 19.15[bd]	99.51 ± 56.92[bd]
对照组	34						
治疗前		43.35 ± 20.11	42.77 ± 26.17	33.01 ± 22.17	65.14 ± 21.01	65.24 ± 20.71	247.15 ± 72.09
治疗4 wk时		28.21 ± 17.14[b]	17.89 ± 20.09[b]	16.77 ± 15.81[b]	37.57 ± 21.34[b]	34.17 ± 21.87[b]	125.64 ± 68.43[b]
结束后4 wk		29.14 ± 16.11[b]	25.74 ± 19.95[b]	20.17 ± 17.26[b]	47.11 ± 25.35[b]	40.42 ± 25.17[b]	150.14 ± 80.41[b]
*t*值		0.767	0.954	0.038	1.207	0.541	1.170
*P*值		0.459	0.360	0.970	0.253	0.600	0.267

[b]*P*<0.01 *vs* 治疗前; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* 对照组. IBS-SSS: 肠易激综合征症状严重性量表.

表 2　2组D-IBS患者治疗前后IBS-QOL评分比较 (mean ± SD)

IBS-QOL	分组	积分		
		治疗前	治疗4 wk	治疗后4 wk
焦虑不安	观察组	57.21 ± 16.38	67.16 ± 13.54[a]	70.22 ± 9.82[b]
	对照组	55.93 ± 17.54	59.61 ± 13.12[c]	59.36 ± 14.63[c]
	*t*值	0.313	2.351	3.630
	*P*值	0.760	0.038	0.004
躯体意念	观察组	57.01 ± 15.63	63.11 ± 12.52	67.70 ± 9.79[a]
	对照组	55.43 ± 17.85	62.68 ± 12.45	59.86 ± 14.18[c]
	*t*值	0.391	0.143	2.680
	*P*值	0.703	0.889	0.021
身体角色	观察组	61.64 ± 12.98	71.68 ± 10.40[a]	72.86 ± 10.18[a]
	对照组	62.63 ± 12.80	73.25 ± 7.55[c]	66.21 ± 9.669
	*t*值	0.319	0.716	2.781
	*P*值	0.756	0.489	0.018
健康忧虑	观察组	53.66 ± 13.79	64.12 ± 10.48[a]	67.94 ± 9.86[b]
	对照组	54.33 ± 12.71	61.52 ± 11.12[ac]	57.16 ± 11.54[c]
	*t*值	0.209	1.000	4.176
	*P*值	0.838	0.339	0.001
饮食限制	观察组	44.65 ± 20.52	52.51 ± 16.76[a]	54.26 ± 13.81[a]
	对照组	47.07 ± 21.19	51.58 ± 16.66[a]	49.13 ± 16.56
	*t*值	0.482	0.231	1.399
	*P*值	0.640	0.821	0.189
社会功能	观察组	64.56 ± 16.58	67.48 ± 12.16	64.41 ± 9.28
	对照组	65.47 ± 15.51	67.65 ± 11.53	65.43 ± 13.51[c]
	*t*值	0.235	0.059	0.366
	*P*值	0.818	0.953	0.721
异性概念	观察组	70.81 ± 14.98	72.16 ± 9.69	73.76 ± 7.88
	对照组	68.36 ± 18.17	73.98 ± 10.59	73.85 ± 13.31
	*t*值	0.612	0.745	0.034
	*P*值	0.553	0.471	0.973
人际关系	观察组	67.73 ± 14.81	71.39 ± 10.29	74.35 ± 8.61[a]
	对照组	68.25 ± 12.81	72.95 ± 8.53	70.31 ± 11.31[c]
	*t*值	0.156	0.684	1.673
	*P*值	0.879	0.508	0.123

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组. D-IBS: 腹泻型肠易激综合征; IBS-QOL: 肠易激综合征生存质量量表.

名词解释

躯体化障碍: 是一种以持久的担心或相信各种躯体症状的优势观念为特征的一组神经症. 患者因这些症状反复就医, 各种医学检查阴性和医生的解释均不能打消其疑虑. 即使有时患者确实存在某种躯体障碍, 但其严重程度并不足以解释患者的痛苦与焦虑.

同行评价

中医针药同治的治疗方式对D-IBS患者心理状态的干预效果优于西药组, 且远期疗效更为持久, 为D-IBS患者提供新的思路, 有一定的临床研究价值.

活质量有改善(P<0.05), 其中焦虑不安、健康忧虑较治疗前显著改善(P<0.01); 对照组在治疗4 wk后仅在健康忧虑、饮食限制两个维度的生活质量有改善(P<0.05), 治疗结束4 wk后较治疗前均无明显改善. 治疗后两组组间比较: 治疗4 wk结束时, 观察组的生活质量较对照组有提高, 主要体现在治疗4 wk后观察组在焦虑不安显著改善(P = 0.038), 而在其他维度生活质量的改善上, 两组无显著差异(P>0.05). 在治疗结束后第4周随访, 观察组在焦虑不安、躯体意念、身体角色、健康忧虑4个维度的生活质量方面高于对照组, 差异有统计学意义(P = 0.004、0.021、0.018、0.001); 其中焦虑不安、健康忧虑的改善具有显著性差异(P<0.01). 对照组治疗在随访4 wk生活质量积分虽有提高, 但无统计学意义(P>0.05). 说明针药联合治疗在停止治疗后仍可以维持并提高近期疗效.

2.4 两组患者治疗前后SCL-90评分比较 如表3所示, 治疗前两组组间比较: 治疗前两组患者各因子评分差异无统计学意义(P>0.05), 提示两组之间具有可比性. 且躯体化、抑郁、焦虑及附加项目的平均分数>2, 为阳性结果, 提示患者存在一定程度的心理障碍. 治疗后两组组内比较: 治疗4 wk时, 观察组躯体化、抑郁、焦虑及附加因子评分较治疗前明显减少, 差异有统计学意义(P<0.05), 对照组躯体化及附加因子评分较治疗前明显减少, 差异有统计学意义(P<0.05). 治疗结束后4 wk随访时, 观察组的躯体化、抑郁、焦虑及附加因子评分均仍较治疗前减少, 与治疗前比较差异有统计学意义(P<0.05), 其中抑郁评分与治疗前比较具有显著性差异(P<0.01); 对照组躯体化及附加因子评分仍较治疗前减少, 差异有统计学意义(P<0.05). 提示两组在一定程度上能改善患者患者心理障碍. 治疗后两组组间比较: 治疗4 wk结束时, 两组组间各因子比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 治疗结束后4 wk随访时, 观察组躯体化评分与对照组比较有差异(P<0.05), 提示改善患者心理障碍上, 观察组略有优势.

2.5 不良反应 对照组出现恶心1例, 乏力1例, 嗜睡1例, 头晕1例, 采取继续服药观察或减少药量的处理方法, 不适症状在1 wk后自行缓解或在减药后缓解, 且均能完成疗程. 其中仅1例服药后1 d出现皮疹, 停药后退出. 观察组未见明显不适.

3 讨论

IBS是一种常见的消化系统功能紊乱性疾病, 随着社会的发展、生活节奏的加快、饮食结构的改变等, IBS的发病率越来越高, 较大地影响人们心身、工作和生活质量. 与健康人群相比, Gomborone等[11]发现D-IBS患者伴有严重焦虑、敌对情绪、忧伤抑郁、多疑睡眠障碍; 持续反复的D-IBS可能诱发并加重精神障碍; 多疑、敏感、情绪激动、焦虑、抑郁等心理异常, 可影响小肠或结肠的运动功能, 加重D-IBS症状, 形成恶性循环[12]. 两者互为因果, 相互作用, 最终给患者带来了巨大的精神痛苦和经济压力, 同时也增加了IBS的治疗难度[13,14]. 本研究亦发现, D-IBS患者的躯体化、抑郁和焦虑及附加因子(睡眠、饮食)评分>2分, 显示阳性, 反映了患者存在抑郁、焦虑的情绪问题和睡眠、饮食障碍, 由于该类患者可能并存述情障碍, 而多以躯体形式的不适来表达情绪问题, 所以躯体化的因子评分也较高.

D-IBS主要属于中医“泄泻”、“腹痛”的范畴. 杜建民主任认为, D-IBS的病机以脾虚肝郁为主证, 伴肾阳不足, 治疗上以健脾、调肝为主, 辅以温肾. 脾虚作为发病之本贯穿疾病的始终, 脾虚易为肝气所乘, 故D-IBS多存在情绪问题, 存在肝郁的病症, 加重病情, 治疗上强调健脾运、化湿浊, 用药均偏于甘温, 因主方参苓白术散并未有疏肝解郁药, 故加用疏肝之药, 又因脾虚经年即可伤及肾阳, 使病情缠绵, 给以温肾阳之药为佐使; 同时用佐以针灸对症、健脾、疏肝同治, 以期得到减药增效的目的.

参苓白术散源于《和剂局方》, 主治泄泻的脾虚湿胜证型, 有益气健脾, 渗湿止泄的功效. 本协定方以参苓白术散为主方加减, 方中诸药合用, 健脾调肝温肾, 即肝脾肾同调, 做到脾气健, 湿气除, 肝气调, 肾阳足, 故可使泄止痛缓而病愈.

针灸治疗IBS临床疗效确切, 多项临床研究也都证实针灸具有双向调节胃肠动力的作用, 与药物相比具有明显疗效优势, 且未出现不良反应, 可以独立的对发病环节进行良性干预或消除[15]; 针灸对IBS患者的血浆胃肠激素、胃运动总功率及血浆代谢物质的有调节作用[16]. 本研究在中药汤剂的基础上联合针刺足三里、三阴交健脾化湿; 太冲疏肝理气; 上

表 3　2组D-IBS患者治疗前后SCL-90评分比较 (mean ± SD)

SCL-90	分组	积分		
		治疗前	治疗4 wk时	治疗结束后4 wk
躯体化	观察组	2.29 ± 0.59	1.65 ± 0.57[a]	1.74 ± 0.54[ac]
	对照组	2.21 ± 0.54	1.81 ± 0.51[a]	2.01 ± 0.63[a]
	*t*值	0.587	1.227	1.913
	*P*值	0.569	0.245	0.082
强迫症状	观察组	1.67 ± 0.48	1.62 ± 0.44	1.63 ± 0.57
	对照组	1.63 ± 0.57	1.54 ± 0.49	1.57 ± 0.50
	*t*值	0.316	0.714	0.464
	*P*值	0.758	0.490	0.651
人际关系敏感	观察组	1.84 ± 0.45	1.79 ± 0.55	1.77 ± 0.44
	对照组	1.87 ± 0.41	1.84 ± 0.42	1.80 ± 0.52
	*t*值	0.289	0.424	0.259
	*P*值	0.778	0.680	0.800
抑郁	观察组	2.34 ± 0.74	1.89 ± 0.55[a]	1.85 ± 0.77[b]
	对照组	2.37 ± 0.73	2.01 ± 0.65	1.81 ± 0.35
	*t*值	0.169	0.829	0.276
	*P*值	0.868	0.425	0.787
焦虑	观察组	2.35 ± 0.68	1.97 ± 0.59[a]	2.07 ± 0.51[a]
	对照组	2.34 ± 0.48	2.20 ± 0.54	2.15 ± 0.61
	*t*值	0.070	1.689	0.591
	*P*值	0.945	0.120	0.566
敌对	观察组	1.33 ± 0.54	1.36 ± 0.47	1.33 ± 0.61
	对照组	1.41 ± 0.63	1.37 ± 0.74	1.32 ± 0.77
	*t*值	0.567	0.067	0.060
	*P*值	0.582	0.948	0.953
恐怖	观察组	1.48 ± 0.42	1.46 ± 0.68	1.44 ± 0.43
	对照组	1.54 ± 0.57	1.53 ± 0.54	1.47 ± 0.51
	*t*值	0.500	0.472	0.264
	*P*值	0.628	0.646	0.796
偏执	观察组	1.43 ± 0.57	1.40 ± 0.49	1.39 ± 0.55
	对照组	1.47 ± 0.45	1.45 ± 0.39	1.43 ± 0.41
	*t*值	0.322	0.468	0.341
	*P*值	0.753	0.649	0.739
精神病性	观察组	1.31 ± 0.55	1.29 ± 0.53	1.27 ± 0.49
	对照组	1.34 ± 0.39	1.33 ± 0.45	1.32 ± 0.46
	*t*值	0.261	0.337	0.437
	*P*值	0.799	0.742	0.671
附加	观察组	2.14 ± 0.41	1.92 ± 0.59[a]	1.77 ± 0.37[a]
	对照组	2.14 ± 0.47	1.90 ± 0.63[a]	1.76 ± 0.41[a]
	*t*值	0.000	0.136	0.104
	*P*值	1.000	0.894	0.919

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组. D-IBS: 腹泻型肠易激综合征; SCL-90: 90项症状自评量表.

巨虚、天枢调肠止泻. 诸穴合用功在疏肝理气止痛、健脾化湿止泻. 其中针刺百会穴以期改善患者情绪, 增加疏解肝郁之力. 百会属督脉, 为百脉聚会之处, 督脉是人体诸阳经脉之总汇, 对整个经脉系统有统帅作用, 上循巅顶, 故督脉与脑脊髓关系相关. 肝为刚脏, 其气易逆易亢, 故针巅顶之百会穴可以平肝潜阳, 疏肝理气.

本研究结果显示加味参苓白术散联合电针D-IBS整体疗效疗效优于马来酸曲美布汀组. 同时参苓白术散联合电针治疗D-IBS治疗

4 wk时, **其腹痛程度、腹痛频率、SSS积分等**症状改善较对照组明显, **生活质量较对照组有**提高, **提示对患者躯体化症状改善明显且起效**较快; **对患者心理障碍也有不同程度的改善**. 值得一提的是在治疗结束后第**4周随访中发现**中药联合电针治疗对患者上述症状的改善优势仍存在, **同时在焦虑不安、躯体意念、身体**角色、健康忧虑四个维度的生活质量方面的改善优势更为明显, **而躯体化评分优势也提示**中药联合电针在改善患者的心理障碍方面更具优势.

总之, **加味参苓白术散联合电针治疗较好**地改善了**D-IBS患者的临床症状, 同时对患者**的心理状态起到良好的干预作用, **其治疗效果**维持时间更长, **远期疗效更为稳定和持久, 且**未见明显不适反应, **显示了良好的治疗耐受性,**值得临床推广.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007, 长沙). 中华消化杂志 2008; 28: 38-41

2 Schönrich S, Brockow T, Franke T, Dembski R, Resch KL, Cieza A. Analyzing the content of outcome measures in clinical trials on irritable bowel syndrome using the international classification of functioning, disability and health as a reference. *Rehabilitation* (Stuttg) 2006; 45: 172-180 [PMID: 16755436 DOI: 10.1055/s-2005-915277]

3 胡莹. 肠易激综合征的流行病学研究进展. 安徽医学 2010; 5: 547-549

4 张磊, 宋军. 肠易激综合征的研究新进展从基础到临床. 临床消化病杂志 2014; 6: 326-327

5 陈灏珠. 实用内科学. 第11版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1814-1816

6 薛丽君, 杨怡玲, 唐剑, 吴曙琳, 吴润秋. 肠易激综合征的药物治疗进展. 医学综述 2016; 22: 118-121

7 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-IV. Washington D.C: American Psychiatric Association, 1994

8 张雅冰, 史立军. 肠易激综合征与精神心理因素相关性研究进展. 医学综述 2015; 21: 3959-3961

9 鲁臣溪. 肠易激综合征(IBS)概述和罗马Ⅲ诊断标准. 中国冶金工业医学杂志 2008; 25: 6

10 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 115

11 Gomborone J, Dewsnap P, Libby G, Farthing M. Abnormal illness attitudes in patients with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res* 1995; 39: 227-230 [PMID: 7595881 DOI: 10.1016/0022-3999(94)00126-P]

12 Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA55-RA62 [PMID: 15260348]

13 王伟岸, 潘国宗, 钱家鸣. 难治性肠易激综合征的认知治疗. 中华内科杂志 2002; 41: 156-159

14 王伟岸, 潘国宗, 钱家鸣. 精神ICI素对肠易激综合征患者内脏敏感性的影响. 中华医学杂志 2002; 81: 1-4

15 杨小梅, 许金森, 郑淑霞, 沈慈敏. 针灸调节胃肠肌电活动的研究进展. 时珍国医国药 2016; 6: 1472-1475

16 陈耀华, 陈兴奎, 尹小君, 施茵. 电针与益生菌合用黛力新对腹泻型肠易激综合征的疗效比较研究. 中国中西医结合杂志 2012; 5: 594-598

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1123-1127

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1123 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

微创接骨板内固定在四肢骨折并发应激性溃疡患者中的疗效观察及对生活质量的影响

王 荣, 徐维维

王荣, 宁波市鄞州区第二医院骨科 浙江省宁波市 315000

徐维维, 宁波市鄞州区第二医院心胸外科 浙江省宁波市 315000

王荣, 主管护师, 主要从事骨科护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由王荣完成; 研究过程由王荣与徐维维完成; 试剂提供和数据分析由王荣与徐维维完成; 本论文写作由王荣完成.

通讯作者: 王荣, 主管护师, 315000, 浙江省宁波市鄞州区前河北路998号, 宁波市鄞州区第二医院骨科.
wangrongning1314@sina.com
电话: 0574-83039999

收稿日期: 2017-02-08
修回日期: 2017-03-06
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-28

Minimally invasive plate internal fixation in limb fracture patients complicated with stress ulcer: Efficacy and impact on quality of life

Rong Wang, Wei-Wei Xu

Rong Wang, Department of Orthopaedics, the Second Hospital of Yinzhou District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Wei-Wei Xu, Department of Cardio-Thoracic Surgery, the Second Hospital of Yinzhou District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rong Wang, Nurse-in-Charge, Department of Orthopaedics, the Second Hospital of Yinzhou District, 998 Qianhe North Road, Yinzhou District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China. wangrongning1314@sina.com

Received: 2017-02-08
Revised: 2017-03-06
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-28

Abstract

AIM

To observe the clinical effect of minimally invasive bone plate fixation in patients with limb fracture complicated with stress ulcer and its effect on quality of life.

METHODS

Ninety limb fracture patients complicated with stress ulcer treated from August 2015 to December 2016 were selected and randomly divided into a control group (n = 45) and an observation group (n = 45). Both groups of patients were given aluminium magnesium carbonate plus lansoprazole for treatment of stress ulcer. The control group adopted traditional internal fixation, and the observation group was treated by minimally invasive plate internal fixation. Physical function, psychological function, social function and quality of life were assessed using the World Health Organization quality of life questionnaire. Clinical curative effect and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

Operative time and wound healing time were significantly shorter in the observation group than in the control group (P < 0.05). Blood loss and incision length of the observation

背景资料
四肢骨折是临床上比较常见的疾病, 且随着我国交通、建筑业的不断发展, 导致四肢骨折发生率呈现上升趋势, 如何更好地治疗方法提高临床治疗效果在临床中具有重要的意义.

同行评议者
石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

研发前沿
四肢骨折的治疗一直是临床关注的问题, 对于合并不同疾病患者而言治疗方法相对较多, 治疗过程中患者护理效果及对生活质量的影响均需要综合考虑.

group were significantly less than those of the control group ($P < 0.05$). The scores of physical function, psychological function, social function and quality of life were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of postoperative complications was 4.44% in the observation group and 13.33% in the control group, and there was a significant between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Minimally invasive plate internal fixation combined with routine treatment has good efficacy and can improve quality of life in limb fracture patients complicated with stress ulcer.

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

Key Words: Minimally invasive plate internal fixation; Traditional internal fixation; Limb fracture; Stress ulcer; Quality of life

Wang R, Xu WW. Minimally invasive plate internal fixation in limb fracture patients complicated with stress ulcer: Efficacy and impact on quality of life. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1123-1127 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1123.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1123

摘要

目的
观察微创接骨板内固定在四肢骨折合并应激性溃疡患者中的临床效果及对生活质量的影响.

方法
选取2015-08/2016-12宁波市鄞州区第二医院收治的四肢骨折并发应激性溃疡患者90例, 采用随机数字法分为对照组($n = 45$)和观察组($n = 45$). 2组患者均给予铝镁联合兰索拉唑治疗应激性溃疡. 对照组采用传统内固定术治疗, 观察组采用微创接骨板内固定治疗, 采用世界卫生组织生活质量问卷调查表对患者躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活质量进行评估, 比较两组临床疗效及对生活质量的影响.

结果
观察组手术时间、切口愈合时间, 短于对照组($P<0.05$); 观察组术中出血量、切口长度, 少于对照组($P<0.05$); 观察组治疗后躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活评分, 高于对照组($P<0.05$); 观察组术后并发症发生率为4.44%, 对照组为13.33%, 两组术后并发症发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$).

结论
四肢骨折并发应激性溃疡患者在常规治疗基础上联合微创接骨板内固定治疗效果理想, 能改善患者生活质量, 可为临床提供借鉴.

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

关键词: 微创接骨板内固定; 传统内固定术; 四肢骨折; 应激性溃疡; 生活质量

核心提要: 临床中对于四肢骨折患者采用微创接骨板内固定治疗效果理想, 能促进肢体功能恢复, 提高患者生活质量. 同时, 该方法的实施能提高患者治疗效果, 临床应用价值高.

王荣, 徐维维. 微创接骨板内固定在四肢骨折并发应激性溃疡患者中的疗效观察及对生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1123-1127 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1123.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1123

相关报道
四肢骨折的治疗方法虽然较多, 传统内固定术虽然能满足治疗需要, 但是该手术方法创伤较大, 容易进一步刺激应激性溃疡, 加剧疾病发展, 影响患者**的生活质**量. 有研究提出, 应用护微创接骨板内固定效果理想, 能获得更好的预防效果.

0 引言
四肢骨折是临床上比较常见的疾病, 目前随着我国交通、建筑业的不断发展, 四肢骨折发生率呈现上升趋势[1]. 目前, 临床上对于四肢骨折以手术治疗为主, 通过手术不但能完成骨折的复位, 而且可以帮助患者进行早期功能锻炼. 但是, 临床实践发现部分患者并发应激性溃疡, 后者是在强烈应激状态下, 胃、十二指肠发生的急性黏膜糜烂、溃疡, 对患者手术治疗方案的选择带来较大的难度[2,3]. 传统内固定术虽然能满足治疗需要, 但是该手术方法创伤较大, 容易进一步刺激应激性溃疡, 加剧疾病发展, 影响患者生活质量. 文献报道[4,5]显示, 微创接骨板内固定在四肢骨折并发应激性溃疡患者中效果理想, 能改善患者生活质量, 促进患者早期恢复, 但是该结论尚未得到进一步证实. 为了探讨微创接骨板内固定在四肢骨折并发应激性溃疡患者中的临床效果及对生活质量的影响, 选取四肢骨折并发应激性溃疡患者90例, 现报道如下.

1 材料和方法
1.1 材料 选取2015-08/2016-12宁波市鄞州区

表 1　2组手术时间、术中出血量、切口长度及切口愈合时间比较 (n = 45, mean ± SD)

分组	手术时间(min)	术中出血量(mL)	切口长度(cm)	切口愈合时间(wk)
观察组	45.36 ± 5.36[a]	56.51 ± 31.84[a]	4.14 ± 0.89[a]	7.74 ± 0.64[a]
对照组	95.66 ± 3.11	148.21 ± 45.21	13.25 ± 1.99	13.29 ± 1.43
t值	19.284	20.441	17.471	15.396
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

创新盘点
本研究对四肢骨折治疗方法进行分析, 并且认为四肢骨折患者采用微创接骨板内固定治疗效果理想, 能提高患者生活质量.

第二医院收治四肢骨折并发应激性溃疡患者90例患者采用随机数字法分为对照组和观察组. 对照组45例, 男性24例, 女性21例, 年龄25-71岁, 平均年龄40.15岁±4.26岁, 应激性溃疡病程1-10 d, 平均病程4.72 d±1.41 d. 在骨折类型方面, 7例肱骨骨折, 25例胫骨骨折, 13例股骨远端骨折. 观察组45例, 男性23例, 女性22例, 年龄24-70岁, 平均年龄41.09岁±4.23岁, 应激性溃疡病程1-10 d, 平均病程4.78 d±1.47 d. 在骨折类型方面, 9例肱骨骨折, 24例胫骨骨折, 12例股骨远端骨折. 纳入标准: (1)符合四肢骨折临床诊断标准[6]; (2)均经过影像学检查得到确诊; (3)患者均符合手术治疗适应证; (4)本课题均经宁波市鄞州区第二医院伦理委员会批准同意, 患者自愿入组并签署知情同意书. 排除标准: (1)不符合四肢骨折并发应激性溃疡临床诊断标准者; (2)资料不全或难以配合治疗者; (3)合并心、肝、肾功能异常者. 两组患者性别、年龄、应激性溃疡病程及骨折类型比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 药物: 铝碳酸镁(规格0.5 g, 生产厂家, 天津药业集团新郑股份有限公司, 国药准字H20058566); 兰索拉唑(规格15 mg, 山东罗欣药业集团股份有限公司, 药准字H20065317).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组入院后完善相关检查, 根据检查结果结合患者临床表现、分期等制定针对性手术治疗方案, 均实施常规对症治疗, 包括: 应用脱水剂、糖皮质激素等, 维持水电解质和酸碱平衡, 两组患者均给予0.5 g口服铝碳酸镁联合静脉滴注15 mg兰索拉唑治疗应激性溃疡[7]. 对照组采用传统内固定术治疗方法: 根据患者骨折位置、类型在臂前外侧纵向作一个切口, 以患处为中轴, 长度为11 cm, 切开皮肤并逐层分离, 沿着肱二、三头肌间隙完成分离, 将其向两侧牵引, 充分暴露骨折部位, 将骨折端的淤血、软组织等清除, 剥离骨膜, 解剖复位, 根据患者情况选择合适的钢板完成固定, 术后完成止血、消毒及伤口缝合. 观察组采用微创接骨板内固定治疗方法: 患者行全麻或连续硬膜外麻醉, 待麻醉生效后进行消毒、铺巾, 根据患者骨折位置、类型进行切开, 充分暴露骨膜与骨膜外深筋膜, 在C臂X线透视下完成骨折部位的复位, 采用逆行的方式将钢板插入患者的皮下组织隧道内, 胫骨远端采用解剖型钢板, 并且在骨折近端、远端分别放置4枚螺钉固定, 术后对伤口缝合、包扎等. 术后根据患者恢复情况给予相应的肢体功能锻炼[8,9].

1.2.2 观察指标: (1)围手术期制备. 观察两组手术时间、术中出血量、切口长度及切口愈合时间; (2)生活质量评估. 采用世界卫生组织生活质量问卷调查表对两组治疗前、后躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活进行评估, 得分越高, 生活质量越高[10,11]; (3)安全性. 观察两组术后并发症发生率情况, 包括: 伤口脓肿、骨折延迟愈合、感觉麻痹、其他.

统计学处理 采用SPSS18.0软件进行统计学处理. 计数资料采用n(%)表示, 行χ^2检验; 计量资料采用mean±SD表示, 行t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组手术时间、术中出血量、切口长度及切口愈合时间比较 观察组手术时间、切口愈合时间, 均短于对照组(P<0.05); 观察组术中出血量、切口长度, 均少于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组治疗前、后生活质量评分比较 两组治疗前躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活评分, 高于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组术后并发症发生率情况比较 观察组术

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对四肢骨折患者采用微创接骨板内固定治疗具有指导作用, 且临床中应用微创接骨板内固定能取得理想的预防效果, 临床应用前景也比较广泛.

名词解释

微创接骨板内固定: 微创接骨板内固定的实施设计角度稳定性较强, 固定时采用锁定加压方式, 保证患者手术更加安全、可靠, 有助于改善患者生活质量, 治疗时对软组织的剥离相对较少, 有助于促进骨折愈合, 固定方法更加符合生物学固定理念, 有助于提高固定稳定性.

表 2　2组治疗前、后生活质量评分比较 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	时间	躯体功能	心理功能	社会功能	物质生活	总分
观察组	治疗前	44.26 ± 10.94	41.93 ± 9.84	43.37 ± 9.91	38.26 ± 8.95	47.17 ± 7.58
	治疗后	58.35 ± 12.13^{ac}	62.41 ± 12.14^{ac}	64.32 ± 12.15^{ac}	52.46 ± 11.22^{ac}	60.43 ± 9.32^{ac}
对照组	治疗前	43.98 ± 10.98	41.64 ± 9.81	44.09 ± 9.98	39.16 ± 8.99	47.12 ± 7.51
	治疗后	52.13 ± 11.21^{c}	57.41 ± 11.21^{c}	60.32 ± 12.11^{c}	48.21 ± 10.21^{c}	55.12 ± 11.13^{c}

^{a}P<0.05 *vs* 对照组; ^{c}P<0.05 *vs* 治疗前.

表 3　2组术后并发症发生率情况比较 [n = 45, n(%)]

分组	伤口脓肿	骨折延迟愈合	感觉麻痹	其他	发生率
观察组	1(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.22)	2(4.44)
对照组	1(2.22)	2(4.44)	1(2.22)	2(4.44)	6(13.33)
χ^2值					6.392
P值					<0.05

后并发症发生率为4.44%, 对照组为13.33%, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

3　讨论

应激性溃疡常并发于严重创伤、休克、感染、大手术及大量使用糖皮质激素等应激状态下[12], 可在2-15 d内出现上消化道大出血[13], 一旦发生, 其病死率高达25%-75%[14]. 应激性溃疡是各种因素综合作用的结果, 其发生是由胃、十二指肠黏膜防御因子与侵袭因子之间失衡所致, 即: 侵袭因子增强和/或防御因子减弱, 具体有以下3个方面: 胃酸分泌增加; 胃肠黏膜屏障保护功能减低; 神经内分泌功能减低[14]. 其中, 胃酸在应激性溃疡的发生及控制中起决定性作用, 其治疗应立足于抑制胃酸分泌及保护胃肠黏膜, 而通过抑酸使24 h胃内pH>3.5是减少上消化道出血发生的先决条件[14]. 目前临床上应用的H_2受体拮抗剂、质子泵抑制剂、硫糖铝、铝碳酸镁及麦滋林-S等是防治应激性溃疡的常用药物[14], 大量研究证明其疗效确切, 并且不良反应小.

四肢骨折是临床上常见的骨科疾病, 多数患者由于高空坠落、交通事故或意外跌伤等引起, 其中以高空坠落及交通事故最为多见, 且部分患者并发应激性溃疡, 从而加剧疾病发展, 对患者治疗方案的选择带来困难[15]. 传统内固定术虽然能促进骨折部位愈合, 但是治疗缺乏针对性, 手术对患者的创伤较大, 不利于患者术后胃肠功能恢复, 影响患者骨折愈合[16]. 近年来, 微创接骨板内固定在四肢骨折合并应激性溃疡患者中得到应用, 且效果理想, 微创接骨板内固定属于是一种新型的治疗方法, 固定过程中采用解剖型设计方式, 使得骨折远端、近端紧密贴合, 并不需要进行预弯处理, 并且该固定方法具有较强的稳定性, 能实现骨膜血循环的保护, 降低时候并发症发生率[17]. 微创接骨板内固定的实施设计角度稳定性较强, 固定时采用锁定加压方式, 保证患者手术更加安全、可靠, 有助于提高患者时候生活质量, 并且患者手术治疗时对软组织的剥离相对较少, 有助于促进骨折愈合, 固定方法更加符合生物学固定理念, 有助于提高固定稳定性. 此外, 患者在进行骨折治疗的同时实现应激性溃疡的同步治疗, 能提高临床效果, 促进患者早期恢复[18].

本研究中四肢骨折并发应激性溃疡患者在抑制胃酸分泌及保护胃肠黏膜等常规治疗基础上联合微创接骨板内固定治疗, 结果表明该疗法能促进骨折病情早日康复, 减少上消化道出血几率, 提高患者生活质量, 可为临床提供借鉴.

4　参考文献

1　王国旗, 龙安华, 张立海, 张昊, 尹鹏, 唐佩福. 老年髋部骨折合并糖尿病患者围手术期血糖水平对预后的影响. 中国修复重建外科杂志 2014; 28: 844-847
2　黄丽杨, 杨博宇, 刘永前. 267例胫骨骨折手术治疗术后切口并发症的危险因素分析. 中国卫生统计 2014;

31: 465-467
3 肖志林, 周明昌, 冯经旺, 刘天强. 微创经皮钢板接骨术结合锁定加压钢板与切开复位解剖型钢板内固定治疗胫骨远端骨折的疗效比较. 中华创伤骨科杂志 2014; 16: 91-92
4 包远祥, 苏忠林, 刘悦臣, 熊天平. 胫骨远端骨折患者的手术治疗方案研究. 中国现代医学杂志 2014; 24: 92
5 储辉, 俞航, 黄洪. 创经皮钢板接骨术联合锁定加压钢板治疗胫骨远端骨折临床效果分析. 中国现代医学杂志 2013; 23: 89-91
6 Yaligod V, Rudrappa GH, Nagendra S, Shivanna UM. Minimizing the complications of intramedullary nailing for distal third tibial shaft and metaphyseal fractures. *J Orthop* 2014; 11: 10-18 [PMID: 24719527 DOI: 10.1016/j.jor.2013.12.002]
7 Li Y, Jiang X, Guo Q, Zhu L, Ye T, Chen A. Treatment of distal tibial shaft fractures by three different surgical methods: a randomized, prospective study. *Int Orthop* 2014; 38: 1261-1267 [PMID: 24549966 DOI: 10.1007/s00264-014-2294-1]
8 周江军, 赵敏, 杨俊, 高伟, 史柏娜, 付美清, 熊斌, 余专一. 微创骨膜下隧道锁定接骨板内固定技术治疗骨盆前环骨折. 中国骨与关节杂志 2013; 9: 62-63
9 冯仕华, 陈转, 郑开达. 微创接骨板技术治疗50例四肢骨折患者的临床疗效分析. 辽宁医学院学报 2013; 34: 160-161
10 柯阳春. 微创锁定加压接骨板内固定对胫骨骨折的疗效评价. 中国医药科学 2014; 22: 69
11 杨经慧. 微创经皮钢板内固定结合桥接钢板技术治疗股骨中下段骨折临床分析. 中国卫生产业 2013; 10: 108
12 杨君, 解建. 应激性溃疡的发病机制研究. 中国急救医学 2007; 27: 1035-1038
13 陈灏珠, 林果为. 实用内科学. 第13版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1985
14 石剑峰. 应激性溃疡防治的研究进展. 现代预防医学 2013; 40: 166-167
15 张永来, 段瑞德. 微创锁定加压接骨板内固定治疗86例胫骨骨折的临床疗效. 中国医科大学学报 2014; (10): 36-38
16 朱玉梅, 张显英. 微创经皮钢板内固定结合桥接钢板技术治疗股骨中下段骨干骨折. 医药论坛杂志 2014; 32: 126-128
17 吴学元, 马巍, 任国文, 王振汉. 锁定加压钢板治疗四肢骨折的临床应用. 中国骨与关节损伤杂志 2014; 29: 138-139
18 Jha AK, Bhattacharyya A, Kumar S, Ghosh TK. Evaluation of results of minimally invasive plate osteosynthesis (MIPO) of distal tibial fractures in adults. *J Indian Med Assoc* 2012; 110: 823-824 [PMID: 23785920]

同行评价
本文研究立题新颖, 统计学正确, 结果可信, 讨论简洁, 对临床有一定指导价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): 1128-1134

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i12.1128

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

病例报告 CASE REPORT

以反复腹痛为主要临床表现的急性间歇性卟啉病1例及文献复习

雷利静, 郭永红, 杨 媛

背景资料

急性间歇性卟啉病是卟啉病中最常见的类型, 由胆色素原脱氨酶活性降低所致, 该病病变主要累及三大系统: 胃肠系统、**神经系统**、**精神系统**. 急性间歇性卟啉病的确切病理机制尚不完全清楚, 可能是与肝脏产生的过量的δ-氨基-γ-酮戊酸和卟胆原所带来的毒性作用有关.

雷利静, 郭永红, 中南大学湘雅二医院老年病科 湖南省长沙市 410011

杨媛, 中南大学湘雅二医院医学遗传科 湖南省长沙市 410011

雷利静, 在读硕士, 主要从事一些罕见遗传性疾病诊治方面的研究.

作者贡献分布: 雷利静完成实验与数据分析, 整理和书写病例; 郭永红与杨媛负责审校.

通讯作者: 郭永红, 教授, 主任医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院老年病科.
guoyonghong@sina.cn
电话: 0731-85295277

收稿日期: 2017-02-09
修回日期: 2017-03-05
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-04-28

Recurrent abdominal pain as principal clinical manifestation of acute intermittent porphyria: A case report and literature review

Li-Jing Lei, Yong-Hong Guo, Yuan Yang

Li-Jing Lei, Yong-Hong Guo, Department of Geriatrics, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China

Yuan Yang, Department of Genetic Medicine, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Yong-Hong Guo, Professor, Chief Physician, Department of Geriatrics, the Second Xiangya Hospital, Central South University, 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hu'nan Province, China. guoyonghong@sina.cn

Received: 2017-02-09
Revised: 2017-03-05
Accepted: 2017-03-20
Published online: 2017-04-28

Abstract

Acute intermittent porphyria (AIP), an autosomal dominant disorder, is caused by a partial deficiency of porphobilinogen deaminase (PBGD), which is also named hydroxymethylbilane synthase (HMBS), the third enzyme in the heme biosynthetic pathway. In October 2015, a women presented with recurrent abdominal pain for 2 years. Using direct sequencing, we identified a hererozygous nonsense mutation, C to T, in exon 3 of HMBS at position 3782, resulting in a change of glutamine codon to termination codon (Q34*) in this patient. This mutation can lead to a decrease in the activity of heme biosynthetic enzyme PBGD, which is related to AIP.

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

Key Words: Acute intermittent porphyria; Porphobilinogen deaminase; Hydroxymethylbilane synthase

Lei LJ, Guo YH, Yang Y. Recurrent abdominal pain as principal clinical manifestation of acute intermittent porphyria: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1128-1134 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1128.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1128

同行评议者

沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科; 许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科; 许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

摘要

急性间歇性卟啉病是因血红素合成路径中第3个酶胆色素原脱氨酶(porphobilinogen deaminase, PBGD), 也称为羟甲基胆素合成酶(hydroxymethylbilane synthase, HMBS)的缺乏导致卟啉类化合物代谢紊乱而发生的一种常染色体显性遗传疾病. 中南大学湘雅二医院于2015-10诊治了1例以反复腹痛2年为主诉的女性. 通过基因测序发现患者*HMBS*基因3号外显子的3782位点胞嘧啶C突变为胸腺嘧啶T的杂合无义突变, 从而导致氨基酸结构由谷氨酰胺变为终止密码(Q34*). 此突变通过降低PBGD的活性导致疾病的发生.

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

关键词: 急性间歇性卟啉病; 胆色素原脱氨酶; 羟甲基胆素合成酶

核心提要: 急性间歇性卟啉病是临床上罕见疾病, 由于其累计多个系统, 临床表现多样性, 常常出现误诊, 本文报告了1例以反复腹痛为首发症状的急性间歇性卟啉病, 该病实属罕见, 并且后期可累及神经系统导致呼吸机麻痹而死亡, 值得消化科医生关注.

雷利静, 郭永红, 杨媛. 以反复腹痛为主要临床表现的急性间歇性卟啉病1例及文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1128-1134 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1128.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1128

0 引言

急性间歇性卟啉病(acute intermittent porphyria, AIP)是卟啉病中最常见的类型, 由胆色素原脱氨酶活性降低所致[1]. 胆色素原脱氨酶(porphobilinogen deaminase, PBGD)又称羟甲基胆素合成酶(hydroxymethylbilane synthase, HMBS). 该病病变主要累及三大系统: 胃肠系统, 神经系统, 精神系统[2]. 其临床症状主要由于血色素的缺乏及血色素合成代谢途径中间产物δ-氨基-γ-酮戊酸(δ-aminol evulinic acid, ALA)及卟胆原(porphobilinogen, PBG)的蓄积而导致[3]. 绝大部分有典型症状的患者为成年女性[4]. 此病通常起病急骤, 可以由药物、酒精、激素、压力、感染或低热量食物的摄入而诱发[5], 经静脉应用血红素对急性发作症状有特异性作用[6]. 由于急性间歇性卟啉病症状的多样性, 常易于和其他疾病相混淆而导致了高误诊率(在中国约为68%), 延误了有效的治疗[7]. 急性间歇性卟啉病的诊断主要基于临床症状和常规生化检查[3], 而常规生化检查对症状不明显的潜在患者诊断存在局限性, 对于这些潜在患者基因检测则显得尤为重要[8]. 现将中南大学湘雅二医院1例以反复腹痛为主要表现的急性间歇性卟啉病患者的病例报告以及相关文献进行报道, 报道如下.

研发前沿

急性间歇性卟啉病目前的金标准诊断是建立在基因诊断上, 随着基因技术的进一步发展, 新一代基因测序技术的发展与应用会大大提高此病的诊断效率和准确性.

1 病例报告

患者, 陈某, 女, 27岁, 湖南湘潭人, 因“反复腹痛2年, 再发加重20 d”于2015-10-03再次入住中南大学湘雅二医院急诊科. 患者2年前于月经期出现上腹痛, 呈烧灼样疼痛, 无放射痛, 伴进食后呕吐, 呕吐物为胃内容物, 无畏寒发热、腹泻黑便、四肢乏力等症状, 于当地医院治疗后症状缓解出院(具体不详). 后腹痛反复, 未予规律治疗. 此次入院前20 d患者于劳累后突发腹痛, 性质大致同前, 但程度明显加重. 于当地医院治疗4 d后腹痛无明显缓解, 遂至中南大学湘雅二医院急诊就诊. 急诊查胃镜提示“慢性非萎缩性胃炎伴糜烂”, 腹部平片示“不完全性肠梗阻”, 予解痉、止痛、护胃、营养支持治疗后症状稍缓解. 治疗期间患者频发头痛, 曾出现一过性意识丧失伴抽搐, 持续1-2 min后可自行缓解. 患者病情好转后转回当地医院, 2 d后患者再次出现头痛, 自觉明显乏力, 乏力由四肢末梢向躯体逐渐进展, 并伴有指端末梢麻木、吞咽困难、眼睑下垂, 无抽搐, 偶有发作性意识丧失, 持续数分钟后缓解, 予以营养神经护脑治疗后症状无明显缓解, 腹痛及乏力均较前明显加重, 期间有出现大小便失禁, 遂再次于中南大学湘雅二医院就诊. 自起病以来, 患者精神睡眠欠佳, 胃纳差, 小便色偏红, 体质量无明显减轻.

1.1 入院体格检查 呼吸、脉搏、血压、体温均正常, 发育正常, 营养可, 急性面容, 神清, 精神欠佳, 自动体位, 查体合作. 心肺无异常, 腹部平软, 上腹部按压痛, 全腹无肌紧张及反跳痛, 肠鸣音正常, 双下肢不肿双上肢肌力0级, 双下肢肌力1级, 双下肢浅深感觉亢进, 双上肢深浅感觉存在. 病理征阴性.

1.2 实验室及辅助检查

1.2.1 入院心电图: 心电图示: 窦性心动过速;

相关报道
急性间歇性卟啉病是罕见疾病, 由于诊断技术的要求, 目前国内大部分医院都无法从基因诊断水平去明确诊断, 很多都是基于临床表现和血液及尿液的生化检查而疑诊为此病, 同时也出现很多误诊的病例报告.

血常规: 红细胞压积:33.5%↓, 平均红细胞体积: 76.7 fL↓, 平均红细胞血红蛋白浓度: 376 g/L↑; 小便常规: 尿酮体1.0 mmol/L(+), 尿胆原: 70 μmol/L (++); 凝血功能: 国际标准化比值: 0.80↓, 凝血酶原时间百分活性度: 148.00%↑, D二聚体定量: 0.68 μg/mL FEU↑; 血沉: 29 mm/h↑; 血脂: 总胆固醇: 5.44 mmol/L↑; 同型半胱氨酸: 15.8 μmol/L↑. 肝功能: 谷丙转氨酶: 125.0 U/L↑, 谷草转氨酶: 75.3 U/L↑, 总蛋白: 62.1 g/L↓, 白蛋白: 35.6 g/L↓;肾功能: 肌酐: 35.0 μmol/L↓; 电解质: 钠: 133.5 mmol/L↓, 镁: 0.76 mmol/L↓; 心肌酶: 肌酸激酶: 206.1 U/L↑, 肌酸激酶同工酶: 38.8 U/L↑; 脑脊液常规示: 无色, 透明度清亮, 细胞总数6×10^6/L, 白细胞: 0×10^6/L, 潘迪氏实验阳性(+); 脑脊液生化示: 氯化物: 110.7 mmol/L↓, 革兰氏染色、墨汁染色均未见明显异常.

大便常规、抗ENA抗体、血管炎三项、抗核抗体、C反应蛋白、人类免疫缺陷病毒、总蛋白、肝炎全套、脑脊液抗酸染色、糖化血红蛋白、全腹CT、头颅MRI平扫+增强均未见异常.

入院后患者初步诊断主要考虑为“腹性癫痫”和“格林-巴利综合征”, 完善相关检查后予以鼠神经生长因子等营养神经, 奥美拉唑护胃及免疫球蛋白对症处理后, 腹痛症状稍缓解, 但神经症状无改善, 且出现呼吸困难和顽固性低钠血症, 请神经内科和内分泌科会诊后考虑“急性间歇性卟啉病”可能性大, 予以10%葡萄糖溶液500 mL *bid*静脉输注后症状逐渐缓解.

2 讨论

急性间歇性卟啉病的总体发病率大约为50-500/1000000[4]. 是一种常染色体显性遗传疾病, 往往存在家族史, 且急性发作时往往与月经周期[9]劳累等因素相关. 急性间歇性卟啉病的确切病理机制尚不完全清楚, 多年来学者也提出了各种假说, 且这些假说之间并不矛盾[10]. 有些假说强调与内源性类固醇激素的相关性, 尤其是孕激素[9].

不过多数人接受的还是由肝脏产生的过量的ALA和PBG所带来的毒性作用的假说[10]. 一些研究[11-14]均证实了ALA对神经的毒性作用, 此外他们还证实了ALA可促进自由基的生成而导致氧化应激及DNA的损伤. Meyer等[15]于1998年建立了*HMBS*基因缺陷的小鼠模型来研究急性间歇性卟啉病的神经系统症状的发病机制, 其体外实验表明ALA可能通过激动突触前γ-氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA)受体来抑制GABA从神经末梢释放, 从而引起AIP患者出现一系列中枢神经系统功能障碍症状. 同时ALA和PBG还可直接刺激胃肠道平滑肌引起痉挛疼痛.

诱发或加重此病症状的因素有许多, 如药物、酒精、饥饿、感染、内分泌因素或过度的压力等, 他们通过直接或间接的途径激活肝脏的ALA合成酶, 使组织中和血液循环中累及大量的卟啉前体ALA和PBG[16,17]. 急性间歇性卟啉病的三大临床症状主要表现为: 急性腹痛、神经精神症状和红色尿三联征[18]. 腹部症状以腹痛为主, 急性剧烈腹痛是最常见的临床症状, 可伴有恶心、呕吐、便秘等消化系统症状[1]. Bonkovsky等[19]在美国对108例AIP患者的临床研究中数据显示74%的患者有腹痛恶心或呕吐, 63%的患者有表现无力气、虚弱, 60%的患者出现便秘, 约29%的患者出现腹泻症状. 临床上还有一部分患者可表现为“不完全性肠梗阻”症状.

精神异常可以是急性间歇性卟啉病患者唯一的首发症状[20]. 部分患者在神经症状初期会随着腹痛症状的消失而被医生误认为症状得到了缓解. 在急性发病期间, 一些患者往往会出现行为改变和精神错乱, 并伴随躁动和幻觉等, 严重者可发生抽搐伴意识丧失、大小便失禁甚至昏迷. 而在一些反复急性发作的患者当中, 会伴随有足下垂和腕下垂. 除了常见的焦虑症状外, 暂时还没有证据表明卟啉病会出现慢性精神疾病. 有些患者可出现肌无力甚至迟缓性瘫痪, 肌无力由双下肢开始, 逐渐进展至双上肢, 进一步加重可出现吞咽困难, 甚至呼吸肌无力导致呼吸困难危及生命, 易误诊为轴索型格林-巴利综合征. 自主神经功能紊乱可表现为低热、出汗、脱水、电解质失衡、血压升高或体位性低血压、心动过速、低血钠等[16,21,22]. 心动过速可能由交感神经过度激活、血儿茶酚胺增多引起, 而低钠血症则可能与下丘脑功能受累、抗利尿激素分泌异常、呕吐、钠摄入不足及肾脏排钠增多有关[23].

同时, 有许多患者的新鲜尿液表现为暴露

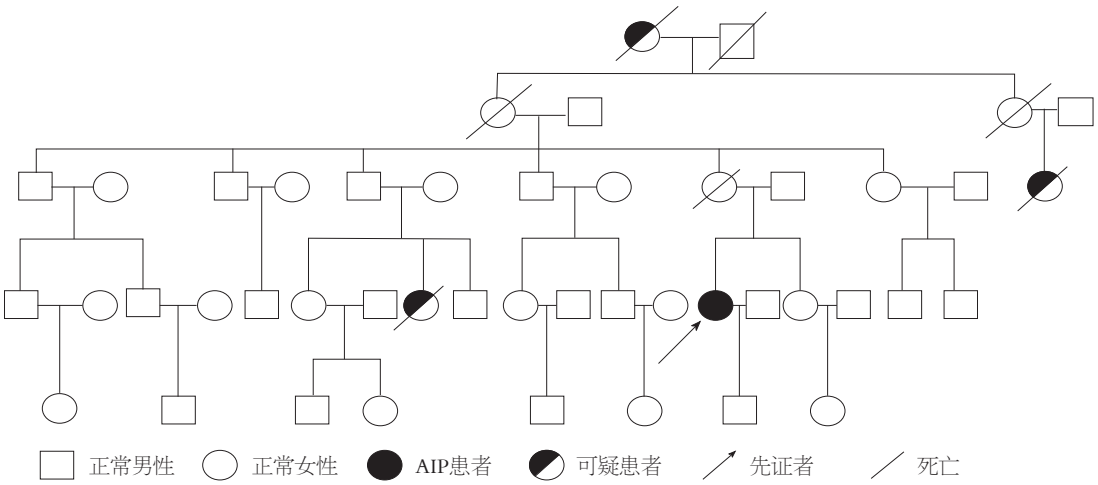


图 1 先证者家系图.

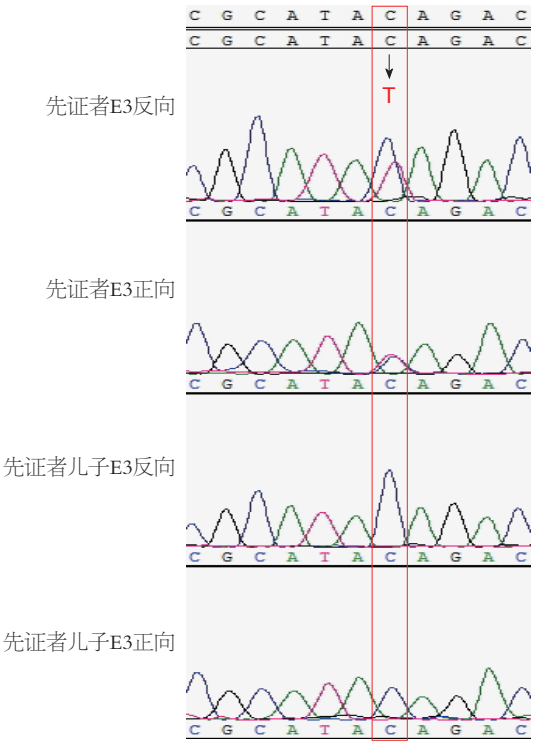


图 2 *HMBS*基因第3号外显子(E3)突变检测测序峰图. 先证者E3的正反向两序列3782号位点发生了C→T的突变, 先证者儿子则在此位点未发现有突变.

在空气阳光或加热后从红色逐渐加深变暗红色或葡萄酒色[19], 有文献报道国内做了很多相应实验, 如协和医院张宁等[24]留取急性间歇性卟啉病患者的随机尿液在阳光下暴晒4 h后尿色逐渐加深变成了红色, 一旦有这样的表现亦可有助于诊断此病.

反复追问患者病史. 2年前患者第1次腹痛时与月经周期有明显关系, 而这次发作则与劳累有明显关系. 虽然患者的妹妹、母亲及儿子均未出现过上述类似症状, 但家族同辈里面有一表妹(舅舅的女儿)因类似症状急性发作而去世, 患者外婆的母亲及妹妹也均出现过类似症状 (如图1), 说明该疾病有着明确家族史. 根据临床资料, 虽然患者腹痛在中南大学湘雅二医院急诊检查提示有“慢性非萎缩性胃炎伴糜烂”及“不完全性肠梗阻”, 急诊予解痉、止痛、护胃、营养支持治疗后腹痛症状的确稍有缓解, 但后期仍旧反复, 并出现了明显的神经系统症状, 头部MRI和腹部CT均未见明显异常, 排除了头部和腹部器质性病变引起的症状, 且患者尿液暴露在空气阳光等条件下颜色由红色逐渐变暗红色. 因此综合患者现病史、既往史、家族史、体查及辅助检查, 考虑患者为急性间歇性卟啉病可能性大, 由于该疾病是一种常染色体显性遗传疾病, 为了进一步明确诊断, 请医学遗传科会诊后, 我们分别采集了患者及患者儿子的外周血(因各种原因未能采集到其他家系成员的外周血), 并提取DNA, 设计相应*HMBS*基因外显子的引物, 通过聚合酶链式反应获得产物送测序, 根据测序回报的数据及使用相应DNA测序结果分析软件Seqman, 我们发现患者*HMBS*基因3号外显子的3782位点发生胞嘧啶(C)突变为胸腺嘧啶(T)的杂合无义突变(如图2, *HMBS*基因第3号外显子(E3)突变检测测序峰图), 通过基因突变预测网站Mutation Taster(http://www.mutationtaster.org)预测此突变导致氨基酸结构由谷氨酰胺变为终止密码(Q34*), 该网站给出的预测结果为“Prediction disease causing”, 即预测该突变为致病原因(如图3 C→T的突变在Mutation

创新盘点

急性间歇性卟啉病是一种常染色体显性遗传疾病, 往往存在家族史, 随着基因技术在临床上的推广及应用, 大大提高了诊断的正确性, 从而可以给予患者及时精准的治疗, 并给出患者相应的预防诊治意见. 此文中同时对患者的儿子也进行了基因筛查, 从而做到对高危家系成员的筛查. 同时也可以给出患者相应的遗传咨询.

应用要点
本文着重给广大临床医生普及急性间歇性卟啉病的相关知识, 避免在临床上出现误诊而耽误及时正确的治疗. 同时让临床医生认识到基因技术在此病诊断中的应用价值和可行性.

Prediction disease causing

Summary

NMD
amino acid sequence changed
known disease mutation at this position (HGMD CM920342)
known disease mutation at this position (HGMD CM950637)
protein features (might be) affected
splice site changes

analysed issue	analysis result
name of alteration	no title
alteration (phys. location)	chr11: 118959357C>T show variant in all transcripts
HGNC symbol	HMBS
Ensembl transcript ID	ENST00000278715
Genbank transcript ID	NM_000190
UniProt peptide	P08397
alteration type	single base exchange
alteration region	CDS
DNA changes	c.100C>T cDNA.251C>T g.3782C>T
AA changes	Q34* Score: 6.0 explain score(s)
position(s) of altered AA if AA alteration in CDS	34 (frameshift or PTC – further changes downstream)
frameshift	no
known variant	Variant was neither found in ExAC nor 1000G Search ExAC known disease mutation at this position, please check HGMD for details (HGMD ID CM950637) known disease mutation at this position, please check HGMD for details (HGMD ID CM950637 known disease mutation at this position, please check HGMD for details (HGMD ID CM920342)

图 3 C→T的突变在Mutation Taster的预测结果. *HMBS*基因3号外显子3782号位点上C→T的突变在Mutation Taster上的预测结果为“Prediction disease causing”, 其导致了氨基酸结构由谷氨酰胺变为终止密码(Q34*).

Taster的预测结果), 我们检测了患者儿子的*HMBS*基因3号外显子, 未发现此突变. 查询人类基因突变数据库网站(http://www.hgmd.cf.ac.uk), 此突变已于1995年在荷兰被报道, 但在国内尚未见报道. 而人类第一次报道与急性间歇性卟啉病相关的*HMBS*基因突变是在1989年, 目前为止发现的与该疾病相关总突变类型已经达到379个, 其中在中国也有部分报道[25].

由于急性间歇性卟啉病的发病机制尚不完全明确, 目前亦无特效药物治疗, 主要是对症治疗及预防复发. 一旦确诊, 应在实施控制感染、控制心率、纠正水电解质平衡紊乱如低钠血症等对症治疗的基础上[26], 避免应用加重病情的药物, 以免诱发癫痫[27]. 同时也要避免压力、饥饿、重疾、感染、手术、吸烟、酗酒和月经周期或怀孕期间性激素改变等诱发因素.

急性发作时高糖饮食或输注高渗性葡萄糖(300-500 g/d), 可抑制ALA合成酶活性, 能够迅速缓解症状[1]. 也有文献[16]报道静脉输注葡萄糖只适用于轻度急性发作(比如只有轻度腹痛, 没有轻瘫、癫痫或低钠血症的患者). 对于重症患者比如出现严重运动神经病变患者, 甚至是呼吸机麻痹时, 只有及时使用血红素才是抢救患者的有效方法, 每天通过大静脉通路按3-4 mg/kg剂量用生理盐水稀释后持续使用3-4 d, 可作为控制患者病情的首选治疗[28-31]. 其机制是血红素通过其负反馈作用快速降低血浆中卟啉前体ALA及PBG的浓度, 终止急性发作, 但此药为进口药物, 价格昂贵, 在国内暂时还没有正式上市使用. 故本例患者在考虑为急性间歇性卟啉病后予以静脉输注10%葡萄糖溶液后症状可逐渐缓解. 患者病情好转出院时我们对其进行宣教, 避免劳累、感染、酒精等诱发或加重疾病的因素. 出院后予以电话回访, 目前患者病情尚稳定.

由于急性间歇性卟啉病属于罕见疾病, 发病率低, 缺乏特异性临床表现, 许多医生由于临床经验缺乏, 对此疾病的认识不足而常常误诊为急腹症、格林-巴利综合征、颅内病变、

电解质紊乱或其他类型的血卟啉病等. **一般情况下此病的预后转归良好, 但是对于那些出现严重神经系统症状的患者则预后不良, 患者可死于呼吸机麻痹**[32]. **因此掌握本病的临床特点, 早期发现, 正确诊断, 尽早治疗, 避免各种诱发因素是诊断该病及改善疾病预后的一个重要原则.**

3 参考文献

1 Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, Desnick RJ. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005; 142: 439-450 [PMID: 15767622 DOI: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010]

2 Li Y, Qu H, Wang H, Deng H, Liu Z. Novel A219P mutation of hydroxymethylbilane synthase identified in a Chinese woman with acute intermittent porphyria and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. *Ann Hum Genet* 2015; 79: 310-312 [PMID: 25787008 DOI: 10.1111/ahg.12107]

3 Anyaegbu E, Goodman M, Ahn SY, Thangarajh M, Wong M, Shinawi M. Acute intermittent porphyria: a diagnostic challenge. *J Child Neurol* 2012; 27: 917-921 [PMID: 22190498 DOI: 10.1177/0883073811427603]

4 Yuan T, Li YH, Wang X, Gong FY, Wu XY, Fu Y, Zhao WG. Acute Intermittent Porphyria: A Diagnostic Challenge for Endocrinologist. *Chin Med J* (Engl) 2015; 128: 1980-1981 [PMID: 26168842 DOI: 10.4103/0366-6999.160621]

5 Handschin C, Lin J, Rhee J, Peyer AK, Chin S, Wu PH, Meyer UA, Spiegelman BM. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1alpha. *Cell* 2005; 122: 505-515 [PMID: 16122419 DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.040]

6 Bonkowsky HL, Tschudy DP, Collins A, Doherty J, Bossenmaier I, Cardinal R, Watson CJ. Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2725-2729 [PMID: 5288250 DOI: 10.1073/pnas.68.11.2725]

7 Feng JC, Deng F, Ge YP. Hepatic porphyria accompanied by neural and psychic symptoms (732 cases analysis) [in Chinese]. *J Apoplexy Nerv Dis* 2003; 20: 242-245

8 Whatley SD, Badminton MN. Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. *Ann Clin Biochem* 2013; 50: 204-216 [PMID: 23605133 DOI: 10.1177/0004563212473278]

9 Besur S, Hou W, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites* 2014; 4: 977-1006 [PMID: 25372274 DOI: 10.3390/metabo4040977]

10 Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrias: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 412-425 [PMID: 26142871 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.05.009]

11 Yeung Laiwah AC, Moore MR, Goldberg A. Pathogenesis of acute porphyria. *Q J Med* 1987; 63: 377-392 [PMID: 3310073]

12 Helson L, Braverman S, Mangiardi J. delta-Aminolevulinic acid effects on neuronal and glial tumor cell lines. *Neurochem Res* 1993; 18: 1255-1258 [PMID: 8272191 DOI: 10.1007/BF00975044]

13 Monteiro HP, Bechara EJ, Abdalla DS. Free radicals involvement in neurological porphyrias and lead poisoning. *Mol Cell Biochem* 1991; 103: 73-83 [PMID: 1857346]

14 Onuki J, Chen Y, Teixeira PC, Schumacher RI, Medeiros MH, Van Houten B, Di Mascio P. Mitochondrial and nuclear DNA damage induced by 5-aminolevulinic acid. *Arch Biochem Biophys* 2004; 432: 178-187 [PMID: 15542056 DOI: 10.1016/j.abb.2004.09.030]

15 Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 43-52 [PMID: 9516677 DOI: 10.1055/s-2007-1007139]

16 Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 201-214 [PMID: 26366103 DOI: 10.2147/TACG.S48605]

17 Ahangari A, Bäckström T, Innala E, Andersson C, Turkmen S. Acute intermittent porphyria symptoms during the menstrual cycle. *Intern Med J* 2015; 45: 725-731 [PMID: 25871503 DOI: 10.1111/imj.12784]

18 陈晖, 罗娜, 孙晓芳. 急性间歇性卟啉病伴糖尿病酮症一例报道并文献复习. 中华临床医师杂志(电子版) 2015; 9: 3471-3473

19 Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, Phillips JD, Naik H, Peter I, Baillargeon G, Bossi K, Gandolfo L, Light C, Bishop D, Desnick RJ. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med* 2014; 127: 1233-1241 [PMID: 25016127 DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.06.036]

20 Kumar B. Acute intermittent porphyria presenting solely with psychosis: a case report and discussion. *Psychosomatics* 2012; 53: 494-498 [PMID: 22902088 DOI: 10.1016/j.psym.2012.03.008]

21 Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997; 349: 1613-1617 [PMID: 9174571 DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09070-8]

22 Patience DA, Blackwood DH, McColl KE, Moore MR. Acute intermittent porphyria and mental illness--a family study. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 262-267 [PMID: 8023693 DOI: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01511.x]

23 Goldman L, Schafer AI. Goldman's cecil medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012

24 张宁, 须晋, 史迪. 急性间歇性卟啉病1例. 协和医学杂志 2013; 3: 329-331

25 Grandchamp B, Picat C, Mignotte V, Wilson JH, Te Velde K, Sandkuyl L, Roméo PH, Goossens M, Nordmann Y. Tissue-specific splicing mutation in acute intermittent porphyria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 661-664 [PMID: 2563167 DOI: 10.1073/pnas.86.2.661]

26 Thunell S, Harper P, Brock A, Petersen NE. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias.

名词解释

无义突变: 编码某一氨基酸的三联体密码子经碱基替换后, 变成不编码任何一种氨基酸的终止密码UAA、UAG或UGA, 使翻译过程提前终止. 终止密码子不能和与之相应的tRNA的反密码子配对, 但能被终止因子或释放因子识别, 终止肽键的合成, 使蛋白质合成终止, 因而生成不完整和没有功能的蛋白质.

同行评价
本文介绍了急性间歇性卟啉病的发病机制、临床特点及治疗原则, 对临床医生的日常诊疗有一定的参考价值.

II. Diagnosis and monitoring in the acute porphyrias. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 541-559 [PMID: 11202049 DOI: 10.1080/003655100448310]

27 Lin CS, Lee MJ, Park SB, Kiernan MC. Purple pigments: the pathophysiology of acute porphyric neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 2336-2344 [PMID: 21855406 DOI: 10.1016/j.clinph.2011.07.036]

28 Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2004-2008 [PMID: 8357285 DOI: 10.1001/archinte.1993.00410170078008]

29 Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: clinical practice implications. *Am J Med* 2006; 119: 801.e19-801.e24 [PMID: 16945618 DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.026]

30 Pischik E, Bulyanitsa A, Kazakov V, Kauppinen R. Clinical features predictive of a poor prognosis in acute porphyria. *J Neurol* 2004; 251: 1538-1541 [PMID: 15645362 DOI: 10.1007/s00415-004-0584-z]

31 Kong XF, Han Y, Li XH, Gao DY, Zhang XX, Gong QM. Recurrent porphyria attacks in a Chinese patient with a heterozygous PBGD mutation. *Gene* 2013; 524: 401-402 [PMID: 23639962 DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.130]

32 沈稚舟. 血卟啉病. 陈灏珠. 实用内科学. 11版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1009-1014

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): I-V

www.wjgnet.com

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229
4.2 基础研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225
4.3 临床研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228
4.4 焦点论坛写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226
4.5 文献综述写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230
4.6 研究快报写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231
4.7 临床经验写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227
4.8 病例报告写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、**作者**和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化**和品牌化方**向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): I

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年4月28日; 25(12): I-II

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

崔立红 教授
海军总医院消化内科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高薇 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

郭强 主任医师
云南省第一人民医院消化内科

郭晓钟 教授
沈阳军区总医院消化内科

何清 主任医师
深圳市第三人民医院肝病Ⅱ科

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院消化内科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

李勇 教授
河北医科大学第四医院普外科

李正荣 主任医师
南昌大学附属第一医院胃肠外科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗和生 教授
武汉大学人民医院消化内科

马大烈 教授
上海市长海医院病理科

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

毛华 教授
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院消化内科

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

钦丹萍 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

曲兴龙 副主任医师
复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤外科

宋艳燕 副主任护师
黑龙江省哈尔滨市哈尔滨医科大学附属第二医院

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

田华 副教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

庹必光 教授
遵义医学院附属医院消化科

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王永兵 教授
上海市浦东新区人民医院普外科

尉继伟 教授
大同大学附属医院胸外科

魏睦新 教授
南京医科大学第一附属医院

吴焕淦 教授
上海市针灸经络研究所

许翠萍 主任医师
山西医科大学第一医院消化内科

姚登福 教授
南通大学附属医院

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张彩云 副教授
兰州大学第一医院护理部

张德奎 主任医师
兰州大学第二医院消化内科

张锦生 教授
复旦大学上海医学院

张小晋 主任医师
北京积水潭医院消化内科

张雅丽主任医师
黑龙江省中医药科学院消化科

张志宏 副主任医师
人民医院消化内科

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 5 月 8 日　　第 25 卷　　第 13 期　　(Volume 25 Number 13)



13/2017

ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一七年五月八日 第二十五卷 第十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年5月8日 第25卷 第13期 (总第561期)

述评

1135 后DAA时代抗HCV治疗的现状及存在问题

张莹, 颜学兵

1143 乳腺癌肝转移治疗现状及射频消融的应用及前景

白秀梅, 杨薇, 严昆

基础研究

1150 BMP-2在肝细胞癌中表达及与肿瘤血管生成的关系

王玉霞, 刘贵秋, 刘辉, 张传山

文献综述

1159 PAR-2信号通路与功能性胃肠病

段园志, 唐旭东, 王凤云, 马祥雪

1166 野生型胃肠间质瘤分子机制研究进展

姚思敏, 罗庆锋

1173 肝外胆管梗阻的支架治疗研究进展

梁运啸, 黄鹏宇, 农兵

1179 短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展

王璐璇, 刘玥宏, 朱继开, 钟煜, 李利生, 徐敬东

研究快报

1187 返流合并胃溃疡患者的治疗效果及对生活质量的影响

陈正廷, 李诚峰, 李苏婉

1191 心身护理联合微信交流放松疗法在功能性消化不良患者中的应用

庄建笑

临床经验

1196 EORTC QOL-C30中文版量表对胃癌患者护理前、后生存质量的评定

徐惠丽

1200 “五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响

杨彩虹, 张琴, 丁丁

1205 多发伤合并胃溃疡患者中的护理效果及影响

兰云芬

1210 PG水平与抗幽门螺杆菌IgG水平在胃肠溃疡患者中的指导价值

王学超

1214 PDCA在医院消化内科中的护理效果及对护理质量的影响

谢芳, 梁艳, 郭水华

病例报告

1218 结肠神经内分泌瘤G2一例个案报道并文献复习

韩露, 崔凯, 欧洋, 李胜

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

志　　谢　Ⅰ－Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

目次

消　　息

1142 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1149 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1158 《世界华人消化杂志》栏目设置
1172 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1190 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1209 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 杨薇, 副教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室. 主要从事肝癌的早期诊断、胸肺肿瘤超声诊断、射频消融与纳米靶向载药的联合治疗机制及临床转化等方面的研究. 获得国家发明专利3项, 主持国家级及北京市课题8项, 获得北京市科学技术二等奖及北京市高层次创新创业领军人才. 发表学术论文115篇, 以第一或责任作者发表SCI论文22篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-05-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 13 May 8, 2017

EDITORIAL

1135 Current situation and problems of anti-hepatitis C virus therapy in era of direct-acting antiviral agents

Zhang Y, Yan XB

1143 Role of radiofrequency ablation in treatment of breast cancer liver metastases

Bai XM, Yang W, Yan K

BASIC RESEARCH

1150 Correlation between BMP-2 expression and tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma

Wang YX, Liu GQ, Liu H, Zhang CS

REVIEW

1159 PAR-2 mediated signaling pathways and functional gastrointestinal diseases

Duan YZ, Tang XD, Wang FY, Ma XX

1166 Progress in understanding of molecular mechanisms of wild-type gastrointestinal stromal tumors

Yao SM, Luo QF

1173 Biliary stenting for treatment of extrahepatic bile duct obstruction

Liang YX, Huang PY, Nong B

1179 Role of short-chain fatty acids in disease treatment

Wang LX, Liu YH, Zhu JK, Zhong Y, Li LS, Xu JD

RAPID COMMUNICATION

1187 Omeprazole combined with domperidone for treatment of patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer: Efficacy and effect on quality of life

Chen ZT, Li CF, Li SW

1191 Psychosomatic care plus WeChat communication relaxation therapy in patients with functional dyspepsia

Zhuang JX

CLINICAL PRACTICE

1196 Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastric cancer: Clinical effects and impact on quality of life

Xu HL

1200 Effect of "Five Words" hand therapy on coping style and negative emotion of patients after surgery for gastric cancer

Yang CH, Zhang Q, Ding D

1205 Comprehensive nursing intervention in patients with multiple injuries complicated with gastric ulcer: Clinical effects and impact on quality of life

Lan YF

1210 Diagnostic value of serum pepsinogen and anti-*Helicobacter pylori* IgG levels in patients with peptic ulcer

Wang XC

1214 Application of PDCA cycle in gastroenterology disinfection supply: Effect on nursing quality

Xie F, Liang Y, Guo SH

CASE REPORT

1218 Grade 2 neuroendocrine tumor of the colon: A case report and literature review

Han L, Cui K, Ou Y, Li S

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 13 May 8, 2017

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Wei Yang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital and Institute; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1135-1142

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1135 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

后DAA时代抗HCV治疗的现状及存在问题

张 莹, 颜学兵

张莹, 颜学兵, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科 江苏省 徐州市 221002

颜学兵, 教授, 主要从事病毒性肝炎的诊断、治疗及预防方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371867; 江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033; 江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117; 江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. 2011-WS-068.

作者贡献分布: 张莹负责述评; 颜学兵负责审校.

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科. yxbxuzhou@126.com

收稿日期: 2017-02-24
修回日期: 2017-03-22
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-08

Current situation and problems of anti-hepatitis C virus therapy in era of direct-acting antiviral agents

Ying Zhang, Xue-Bing Yan

Ying Zhang, Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program, No. RC2011117; Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. 2011-WS-068.

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2017-02-24
Revised: 2017-03-22
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-08

Abstract

In recent years, direct-acting antiviral agents (DAAs) have been widely used in clinical practice because of their advantages of high efficacy, ease of use, good tolerability, short duration, and high rate of clinical cure. Since many well-known pharmaceutical companies have been continuously developing DAAs, the listing and update of these drugs are speeding up. With the widespread use of DAAs and the update of guidelines, anti-hepatitis C virus (HCV) treatment has entered an era of oral drug therapy, in other words, the DAA era. However, there are many problems in the use of DAAs for treatment of HCV, so we should be cautious in using them.

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

Key Words: Hepatitis C virus; Chronic hepatitis C; Hepatocellular carcinoma; Direct-acting antiviral agents

Zhang Y, Yan XB. Current situation and problems of anti-hepatitis C virus therapy in era of direct-acting antiviral agents. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1135-1142 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1135.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1135

摘要

近年来, 由于直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)具有高效、使用方

背景资料
研制针对抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)治疗的直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)一直是国外许多制药公司的热点, 现抗HCV的全口服药物治疗在许多国外地区已开始使用, 这改变了现有抗HCV的治疗方案, 提高了持续病毒学应答率.

同行评议者
刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院; 朱传武, 教授, 主任医师, 苏州市第五人民医院肝病科

研发前沿
在国外DAAs抗HCV的治疗得到普遍认可, 但在我国尚没有一种DAA得到中国食品药品监督管理局的认证, 如果对DAAs本身存在的问题及药物之间的相互作用了解不彻底, 盲目使用将会对患者造成严重损失.

便、不良反应小、疗程短、临床治愈率高的优点, 使其在临床的应用越来越广泛. 许多著名的制药公司对其研究不断, 其上市及更新的速度未减. 随着DAAs的广泛应用及指南更新, 抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的治疗已经步入全口服药物时期, 即已经步入后DAA时代. 但在使用DAAs抗HCV治疗过程中存在许多问题, 使用时需谨慎.

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

关键词: 丙型肝炎病毒; 慢性丙型肝炎; 肝细胞癌; 直接抗病毒药物

核心提要: 抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的治疗已开始步入后直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)时代. DAAs在临床中的应用越来越广泛, 但其所带来的问题不容忽视. 本文旨在强调使用DAAs抗HCV治疗过程中所存在的问题做分析, 希望引起重视.

张莹, 颜学兵. 后DAA时代抗HCV治疗的现状及存在问题. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1135-1142 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1135.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1135

0 引言

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是一个主要的全球健康问题, 是引起肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、与肝脏相关的死亡的一个主要原因[1,2], 抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的治疗自然也成为一大热点问题. 抗HCV的治疗主要经历了三个时期: 2011年主要是长效干扰素联合利巴韦林(ribavirin, RBV), 即PR方案; 2011-2015年为PR+单个直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)和DAA的混合时代, 2016年欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)已经完全步入全DAA的时代, 不再建议采用PR治疗. DAAs已基本上市, 抗HCV的治疗步入了后DAA时代. 在后DAAs时代, 如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂. 本文对抗HCV的治疗现状及趋势作一概述.

1 DAA的问世

DAAs具有高效、使用方便、不良反应小、疗程短、临床治愈率高的优点[3], 尤其是为不能耐受PR治疗方案及特殊人群提供了治疗的选择. 抗HCV治疗的DAAs更新迅速, 可登录http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/HCVDrugs.html网站查看. 2011年首个DAA上市, 直至2015年Daclatasvir(DCV)上市后, 将来以单个DAA药物形式上市可能性很小. 2011年第1个DAA的药物Boceprevir(BOC)、随后上市的第2个药物Telaprevir(TVR), 均于2015年终止上市, 另外同年在日本还上市了Asunaprevir(ASV), 这3个药物均是第一代NS3/4A的蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PI), 针对基因型(genotype, GT)1/4 HCV感染的患者; 2013年上市的Simeprevir(SMV), 属于第二代的NS3/4A的PI, 同年Gileads上市了针对HCV NS5B聚合酶抑制剂的核苷酸类似物Sofosbuvir(SOF), 可用于所有GT的治疗; 2015年上市了针对NS5A蛋白抑制剂的单药, 刚上市时主要用于GT 3的治疗. 实际上自DCV上市后, 抗HCV的治疗已经步入到后DAA的时代. 因为比较容易研制的针对HCV复制的DAA的靶点药物已经完全上市, 抗HCV的DAA可以在原来研制的药物上加以改进或3个已知的靶点不同模式的组合[4], 即NS3/4A、NS5A和NS5B(核苷类似物+非核苷类似物). 单药上市的顺序为NS3/4A(PI)、NS5B(核苷酸类似物、非核苷酸类似物)、NS5A, 因为NS3/4A及NS5B具有蛋白功能相对明确且有酶活性, 所以他们的抑制剂研制相对容易, 故他们的上市早于NS5A. 目前已经上市的三个靶点的单药如(按照其抗病毒的活性): NS3/4A的有ABT-493>Grazoprevir>Vedroprevir>ASV, 而针对NS5A的有: ABT-530>Velpatasvir(VEL)>Ravidasvir>Elbasvir(ELB), 但将来以单药上市的可能性极小, 更不可能以突破性药物的形式上市. 不同靶点药物的特点有: NS3/4A: -previr, NS5B: -buvir, 而NS5A以asvir结尾.

2 固定剂量复合制剂药物的现状及发展方向

现有的固定剂量复合制剂(fixed dosage combination, FDC)上市的顺序如下: (1)Harvoni: SOF+LDV(400/90 mg), GT 1/4/5/6, 2014-10-10; (2)Virekira Pak: OBV+PTV+R+DSV(12.5/75/50/250 mg), GT 1/4, 2014-12-19; (3)Technivie: OBV+PTV+R(12.5/75/50/250 mg),

表 1　2014年EASL指南推荐不同GT抗HCV治疗方案

方案		疗程(wk)				
		GT 1	GT 4	GT 2	GT 3	GT 5/6
PR	SOF	12[1]	12[1]	12	12[1]	12[1]
	SMV	24–48	24–48	/	/	/
	DCV	24	24	/	/	/
SOF	RBV	24	24	12–20[1]	24	24
	SMV ± RBV	12	12	/	/	/
	DCV ± RBV	12–24	12–24	/	12–24	/

[1]为首选方案. EASL: 欧洲肝病学会; GT: 基因型; HCV: 丙型肝炎病毒.

■相关报道
2014年后国外发布了6部关于抗HCV治疗的指南, 2016-10我国更新了HCV感染的诊治指南, 药物相关的说明书更新了多次, 可能发生的不良反应较多, 使用DAAs抗HCV治疗时应慎重.

GT 4, 2015-07-24; (4)M2: GZV+ELB(100/50 mg), GT 1/4, 2016-01-28; (5)Epclusa: SOF+VEL(400/100 mg), 所有GT, 2016-06-28.

由于抗HCV的单药治疗效果不好, 且容易出现耐药, 所以采用了抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的理念鸡尾酒(cocktail)治疗方案. 目前三个靶点四大类药物: NS3/4A、NS5A、NS5B核苷类和NS5B非核苷类联合用于抗HCV的治疗, 理论上可以组合出11种治疗方案: 即(1)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+NS5A+NS5B(非核苷类); (3)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类); (4)NS3/4A+NS5B(核苷类+非核苷类); (5)NS3/4A+NS5B(核苷类); (6)NS3/4A+ NS5B(非核苷类); (7)NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (8)NS5A+NS5B(核苷类); (9)NS5A+NS5B(非核苷类); (10)NS3/4A+NS5A; (11)NS5B核苷类+NS5B非核苷类.

可能由于针对NS5B的抑制剂的非核苷类似物效果不如核苷类似物, 故凡是其他2个靶点(NS3/4A、NS5A)联合NS5B的都是核苷类似物, 而没有非核苷类似物, 故理论上可以有8种组合, 即: (1)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+NS5A+NS5B(非核苷类); (3)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类); (4)NS3/4A+NS5B(核苷类+非核苷类); (5)NS3/4A+NS5B(核苷类); (6)NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (7)NS5A+NS5B(核苷类); (8)NS3/4A+NS5A.

目前已经上市的组合是4种: (1)NS3/4A+NS5A+NS5B(非核苷类)(如: Virekira Pak); (2)NS3/4A+NS5B(核苷类)(如: SOF+SMV); (3)NS5A+NS5B(核苷类)(如: SOF+DCV、LDV+SOF); (4)NS3/4A+NS5A(如: Technivie). 而在研的组合有2种(将来可能上市): (1)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类). 而其他组合能否上市有待于观察有5种(上市的可能性不大): (1)NS3/4A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+ NS5B(非核苷类); (3)NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (4)NS5A+NS5B(非核苷类); (5)NS5B(核苷类)+NS5B(非核苷类).

因为非核苷类似物的抗HCV效果不如核苷类似物, 因此以上组合在理论上, 上市的可能性不大, 但3个靶点的联合最早上市的是非核苷类似物的组合即Virekira Pak.

2014-2016年DAAs在EASL指南中运用及其变更: 由表1可知: 单个DAA的治疗主要为PR+NS3/4A(具体药物为: BOC、TVR和SMV), 但需注意的是, 含有NS3/4A靶点抑制剂的组合在肝功能失代偿期的患者中运用时要慎重. 而PR+NS5A的治疗方案也在2014年EASL指南中出现过. PR+SOF、SOF+RBV可用于HCV感染的不同GT患者的治疗. 除GT 2的患者首选的治疗方案是SOF+RBV治疗12-20 wk不等外, 余HCV感染的GT患者的首选治疗方案的选择均是PR+SOF治疗12 wk, 需注意在使用含有NS5B的核苷类似物SOF的治疗方案时在肾功能不全患者中要慎重.

由表2可知: PR+SOF仍可用于HCV感染的不同GT患者的治疗, 但不同的是, 该指南相比较2014年指南增加了SOF+DCV用于所有GT患者的治疗, SOF+RBV仅用于GT 2患者的治疗, PR+NS5A的治疗方案不再使用. 对于首选的治疗方案与2014年EASL指南相同.

创新盘点

抗HCV治疗的指南更新迅速，建议在指南尚不明确的情况下，慎重选择DAAs抗HCV治疗. 本文比较全面**地分析**了现存DAAs存在的问题及可能的未来发展方向.

表 2　2015年EASL指南推荐不同GT的抗HCV治疗方案

方案			疗程(wk)				
			GT 1	GT 4	GT 2	GT 3	GT 5/6
PR	SOF		12[1]	12[1]	12	12[1]	12[1]
	SMV		24–48	24–48	/	/	/
SOF	LDV	± RBV	8–24	12–24	/	/	24
3D/r		± RBV	12–24	/	/	/	/
SOF	SMV	± RBV	12–24	12–24	/	/	/
	DCV	± RBV	12–24	12–24	12	12–24	12–24
SOF	+RBV		/	/	12–20[1]	24	/
Viekirax	± RBV		/	12–24	/	/	/

[1]为首选方案. EASL: 欧洲肝病学会; GT: 基因型; HCV: 丙型肝炎病毒.

表 3　2016年EASL指南推荐不同GT的治疗方案

方案			疗程(wk)					
			GT 1		GT 4	GT 2	GT 3	GT 5/6
			a	b				
± RBV	SOF	LDV	8–24	8–12[1]	12–24	/	/	12–24
		VEL	12[1]	12[1]	12[1]	12[1]	12–24	12[1]
		DCV	12–24	12[1]	12–24	12[1]	12–24	12–24
		SMV	/	/	12–24	/	/	/
	Virekira Pak		12–24	8–12[1]	/	/	/	/
	Technivie		/	?	12–24	/	/	/
	GZV+ELB		12–16	12[1]	12–16	/	/	/

[1]不加RBV. EASL: 欧洲肝病学会; GT: 基因型.

由表3可知: **2016年EASL指南淘汰了所有含PR治疗的方案, 不建议使用单一DAA, 建议至少使用含2个DAA的FDC或者3种药物联合抗HCV治疗. SOF+DCV、SOF+VEL可用于HCV感染的不同GT患者的治疗.**

3 DAA抗HCV治疗存在的一些问题或困惑

3.1 指南更新迅速, 药物淘汰迅速, 尚没有提出一线治疗方案 2014年至今国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南[5-11], 2016-10我国也更新了HCV感染的诊治指南[12]. 各种指南更新后我国学者也对抗HCV治疗的方案做了对比及分析[13-16]. 无论指南更新多少, 尚没有指南指出一线的治疗方案选择.

3.2 药物的安全性 2016年药物相关的说明书更新了多次, 而上市后的药物多数是超说明书外的运用, 可能发生的不良反应较多, 如: 疲劳、乏力、恶心、贫血等, 甚至可引起肝衰竭[17], 危及生命. 而且, DAA可与多种药物发生相互作用, 即药物间相互作用(drug-drug Interactions, DDI), 表4对2015、2016年EASL指南的DDI做了比较.

3.3 与DAA相关的HCC 有数据[18-20]表明: 使用DAAs抗HCV的治疗的患者比未治疗的CHC患者而言, HCC的发生率降低, 但并不能完全清除. 第51届EASL年会指出: 因HCV感染而接受DAA治疗的患者中, 伴有HCC病史者出现HCC高复发率. 所以, 未来对接受DAA治疗的所有肝硬化患者均需进行密切监测.

3.4 与DAAs有关的其他问题 (1)肾小球滤过率<30 mL/min•1.73 m^2或者需要透析的患者使用DAAs, 特别是使用含NS5B药物的组合治疗时, 其剂量及安全性尚不确定, 已有报道并发症的发生[21-27]; (2)年龄<18岁、孕妇或者乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/HCV共同感染的CHC患者使用DAAs时的具体方案仍有待确定; (3)对于预存的耐药相关变异株的人群而言, 选择含另外靶点的DAAs是可行的, 但若是

表 4　2015、2016年EASL指南DDI比较

年份	与HIV抗逆转录病毒药物	与非法娱乐药物	与降脂药物	与CNS药物	与心血管药物	与免疫抑制剂
2015年	20	11	11	19	17	7
2016年	16	11	11	21	19	7

EASL: 欧洲肝病学会; DDI: 药物间相互作用; HIV:人类免疫缺陷病毒.

应用要点

本文对现存的抗HCV治疗的DAAs在使用时可能存在的问题做了分析, 并对抗HCV治疗的未来发展方向做了简明的分析, 引起临床使用时的重视.

对多种DAAs均耐药的患者, 尚无明确的治疗方案; (4)失代偿期肝硬化或进展期肝病的CHC患者使用DAAs抗病毒治疗, 近期治疗效果及长期预后有待进一步评估; (5)在需要行肝移植的失代偿期肝硬化的患者是应先抗HCV, 再移植; 还是先移植, 再抗病毒, 学者看法不一; (6)现没有一种DAA通过了中国食品药品监督管理局的认证, 也就是说DAAs在中国使用是违法的; (7)使用DAAs抗HCV的新治疗方案的治疗成本是另一主要的问题[28].

3.5 HCV再感染　在成功治疗HCV后存在高风险的患者仍有再感染的可能, 特别是静脉吸毒者或男性同性恋者每年约为1%-8%[29-35], 而无干扰素(interferon, IFN)的治疗方案可能会缓解再感染的可能性. 就CHC患者使用DAAs治疗方案而言, 其再感染考虑以下两个原因, 首先, 由于疗程短, 治疗方便, 患者对该病认识不到位、不够重视, 以至于不能坚持遵医嘱规律服药[36-40]; 其次, DAAs为特异性抗病毒药, 清除了主要病毒株及肝内病毒株, 对于肝外病毒作用效果如何尚不明确. 所以, 为了最大限度地提高治疗效果, 不仅应该对患者反复强调再次感染的风险, 还应进行有关的HCV感染的宣教, 专科护理的帮助也是必不可少的[41,42].

3.6 HBV/HCV共感染时采用DAA抗HCV治疗后HBV的激活问题　HBV/HCV共感染的患者可依据单独HCV感染的患者的治疗方案进行治疗, 其持续病毒学应答率(sustained viral response rate, SVR)与单独HCV感染相似[43,44]. 但在抗HCV治疗过程中或是治疗结束后需严密监测HBV DNA变化情况, 因HCV清除后可能引起HBV活跃, 而且HBV再次活跃是不可预知的[45]. 这时建议患者需启用替诺福韦或恩替卡韦治疗HBV[46].

4 近两年EASL抗HCV治疗有几点明显改变

2015年EASL会议重点强调以下几点: (1)HCV感染患者的筛查; (2)CHC患者治疗开始的时间、治疗方案的选择; (3)使用抗HCV药物时, DAAs与其他药物之间的相互作用; (4)特殊人群HCV感染患者的治疗方案选择. 然而该指南并未指出标准化治疗方案或者一线治疗方案.

2016年EASL指南相对于2015年EASL指南对抗HCV的治疗做出了很大改动, 具体表现在以下几点: (1)由于DAAs使用过程中的各种优点, HCV感染的任何GT患者, 均不再推荐使用含有IFN的治疗方案, 采用全口服药物治疗; (2)抗HCV治疗过程中, 不建议使用单一DAA, 建议至少使用2个DAA的FDC或者三种药物联合抗HCV, 这再次强调DAA快速应答的重要性; (3)该指南新增2个药物: M2治疗GT 1/4及SOF+VEL治疗所有GT, 除去了SOF+RBV治疗GT 2/3及SOF+SMV治疗GT 1; (4)药物之间的相互作用也做了部分调整, 增加一部分药物之间的相互作用, 如DAAs与抗HIV的药物增加了地达诺新, 同时2015年EASL指南中SOF/LDV与降血脂的吉非罗特之间使用时需调整药物剂量使用, 而2016年EASL指南中SOF/LDV与该药物共同使用时不需调整药物剂量等; (5)该指南首次重点强调HCV感染需行肝移植的患者治疗的具体选择. 2016年EASL指南仍没有提出标准化治疗方案或者一线治疗方案.

需注意的是, 在使用DAAs抗HCV治疗过程中, 不会根据HCV RNA的定量结果而改变治疗方案, 因此治疗过程中勿需检测HCV RNA, 可在治疗结束时行HCV RNA的定量检测, 根据检查结果明确治疗效果. 若治疗结束时, HCV RNA仍可见, 需使用三联DAAs抗病毒治疗, 更有甚可加用DAAs联合IFN治疗; 若治疗结束时HCV RNA不可测, 则需定期随诊检测HCV RNA, 特别是在治疗前、治疗结束后12或24 wk, 而且每次检测最好在同一实验室、使用同种方法检测更有意义[47-49]. 但在不能使用HCV RNA检测技术的国家, 仍使用HCV抗体来明确HCV感染, 这缺少一定根据, 因其在疗程结束后HCV RNA

同行评价

本文比较详尽地综述了抗HCV治疗的DAAs的研发进展, 推荐的治疗方案及其更新, 存在的问题以及未来DAA方案开发的方向, 使临床专业人员能够系统地了解DAAs目前的研发现状和临床应用状况, 对指导临床应用DAAs具有很好的参考价值.

阴性的情况下, 仍可持续存在, 仅在部分患者中出现抗体消失[50,51].

5 未来理想的抗HCV的治疗方案或DAAs最佳方案

(1)一种治疗方案适用于所有人群; (2)起初采用比较重的治疗方案; (3)不含RBV的治疗方案; (4)无NS3/4A PI的增敏剂的治疗方案; (5)治疗前不需要检测GT的治疗方案; (6)非特异性治疗(PR治疗方案)+特异性治疗(DAA+RBV)联合使用.

我国已经有学者对PR+DAA+RBV的治疗方案做了研究, 该研究使用danoprevir/r(125/100 mg)一天两次联合Peg a-2a+RBV治疗GT 1 HCV感染的患者, 肝硬化患者治疗24 wk, 无肝硬化的患者治疗12 wk, 其SVR均达90%以上[52]. 由此可见, 非特异性治疗(PR治疗方案)+特异性治疗(DAA+RBV)联合使用未来发展前景较好.

6 结论

基于以上多种因素, 在我国如能采用PR的正规治疗, SVR可以达到70%以上, 故建议对于新的指南在还没有十分明确及部分药物的不良反应及DDI尚不明了的情况下, 身处后DAA时代, 如何更合理的选择及运用抗HCV的治疗方案, 使患者的利益最优化, 还需要进一步深入研究, 千万不要盲目跟进.

7 参考文献

1 Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61: S45-S57 [PMID: 25086286 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027]

2 Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-1342 [PMID: 23172780 DOI: 10.1002/hep.26141]

3 Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, Subramanian GM, An D, Svarovskaia E, Hyland RH, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Pound D, Fried MW. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879-1888 [PMID: 24720702 DOI: 10.1056/NEJMoa1402355]

4 Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 69-78 [PMID: 24373081 DOI: 10.1111/liv.12423]

5 American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2014 (EB/OL). Available from: http://www.hcvguidelines.org/printpdf/75

6 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection (EB/OL). Available from: http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en

7 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420 [PMID: 24331294 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003]

8 European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014; 61: 373-395 [PMID: 24818984 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.001]

9 European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236 [PMID: 25911336 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025]

10 European Association for the Study of the Liver. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-954 [PMID: 26111063 DOI: 10.1002/hep.27950]

11 European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153-194 [PMID: 27667367 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001]

12 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1961-1979

13 戴明佳, 方圆, 李春杨, 颜学兵. 欧洲肝病学会最新HCV治疗指南解读及分析. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 126-129

14 戴明佳, 颜学兵. 2014年IDSA及ASSLD联合发布抗HCV治疗指南解读. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 442-446

15 戴明佳, 颜学兵. 欧美2014年版抗HCV治疗指南比较分析. 国际流行病学传染病学杂志 2015; 42: 76-79

16 戴明佳, 颜学兵. 2014年与2015年欧洲肝病学会抗HCV治疗指南比较. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1595-1598

17 United States Food and Drug Administration Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie. [Press release]. 22 October 2015. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm

18 Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 57: 964-973 [PMID: 22991257 DOI: 10.1002/hep.26087]

19 van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP,

de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593 [PMID: 23268517 DOI: 10.1001/jama.2012.144878]

20 Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, Aghemo A, Cabibbo G, Viganò M, Boccaccio V, Craxí A, Colombo M, Maisonneuve P. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016; 64: 1217-1223 [PMID: 27059129 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.034]

21 Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, Izzedine H, Plaisier A, Fontaine H, Costopoulos M, Le Garff-Tavernier M, Hezode C, Pol S, Musset L, Poynard T, Cacoub P. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1777-1782 [PMID: 26567178 DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208339]

22 Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, Steele D, Thiim M, Williams WW, Hashemi N, Kim AY, Thadhani R, Chung RT. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* 2016; 63: 408-417 [PMID: 26474537 DOI: 10.1002/hep.28297]

23 Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, Roth D, Schiff E, O'Brien C, Martin P. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2015; 63: 763-765 [PMID: 26095179 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.004]

24 Bhamidimarri KR, Martin P. Finally, safe and effective treatment options for hepatitis C in hemodialysis patients. *J Hepatol* 2016; 65: 7-10 [PMID: 27072190 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.003]

25 Hundemer GL, Sise ME, Wisocky J, Ufere N, Friedman LS, Corey KE, Chung RT. Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency. *Infect Dis* (Lond) 2015; 47: 924-929 [PMID: 26365684 DOI: 10.3109/23744235.2015.1078908]

26 Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, Pham EA, Wang U, Luong H, Kumari R, Daugherty TJ, Higgins JP, Younossi ZM, Kim WR, Glenn JS, Ahmed A. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 275-278 [PMID: 25641426 DOI: 10.1111/tid.12348]

27 Wanchoo R, Thakkar J, Schwartz D, Jhaveri KD. Harvoni (Ledipasvir With Sofosbuvir)-Induced Renal Injury. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 148-149 [PMID: 26785666 DOI: 10.1038/ajg.2015.391]

28 Andrieux-Meyer I, Cohn J, de Araújo ES, Hamid SS. Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e676-e677 [PMID: 26475012 DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00156-4]

29 Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1540-1543 [PMID: 15546094 DOI: 10.1086/425361]

30 Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, Kim M, Shen H, Monto A. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008; 93: 148-154 [PMID: 17977668 DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2007.09.011]

31 Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 5: S336-S338 [PMID: 15768344 DOI: 10.1086/427449]

32 Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, Gallagher L, Krajden M, Dore GJ, Duncan F, Conway B. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1281-1284 [PMID: 20594256 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06238.x]

33 Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, Rawlinson W, Kaldor J, Lloyd A, Hellard M, Dore GJ, White PA. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012; 55: 1058-1069 [PMID: 22031335 DOI: 10.1002/hep.24754]

34 Darke S, Kaye S, Duflou J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* 2006; 101: 1771-1777 [PMID: 17156176 DOI: 10.1111/j.1360-0443.2006.01601]

35 Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajden M, Dore GJ, Tyndall MW. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat* 2011; 18: 32-41 [PMID: 20196806 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01279.x]

36 Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther* 2005; 22: 313-356 [PMID: 16418141DOI: 10.1007/BF02850081]

37 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497 [PMID: 16079372 DOI: 10.1056/NEJMra050100]

38 Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 304-314 [PMID: 21389250 DOI: 10.4065/mcp.2010.0575]

39 Perrillo RP, Marcellin P. Effect of newer oral antiviral agents on future therapy of chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010; 15: 13-22 [PMID: 20167987 DOI: 10.3851/IMP1482]

40 Lehane E, McCarthy G. An examination of the intentional and unintentional aspects of medication non-adherence in patients diagnosed with hypertension. *J Clin Nurs* 2007; 16: 698-706 [PMID: 17402951 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2005.01538.x]

41 Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 203; author reply 203 [PMID: 21839708 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.004]

42 Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with

hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010; 33: 368-373 [PMID: 20890160 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181f443cb]
43 Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 919-928 [PMID: 20166841 DOI: 10.1517/14656561003637659]
44 Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, Spengler U, Gruengreiff K, Kaeser T, Schuchmann M, Bergk A, Forestier N, Deterding K, Manns MP, Trautwein C. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008; 49: 688-694 [PMID: 18490077 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.028]
45 Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1487-1490 [PMID: 19900055 DOI: 10.3109/00365520903329585]
46 Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18: 2277-2284 [PMID: 15577540 DOI: 10.1097/00002030-200411190-00008]
47 Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007; 46: 22-31 [PMID: 17525931 DOI: 10.1002/hep.21656]
48 Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, Zeuzem S. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol* 2010; 52: 832-838 [PMID: 20385421 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.030]
49 Vermehren J, Kau A, Gärtner BC, Göbel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3880-3891 [PMID: 18799708 DOI: 10.1128/JCM.00755-08]
50 Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 1031-1048 [PMID: 19187865 DOI: 10.1016/j.bpg.2008.11.004]
51 Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 1: S43-S48 [PMID: 22715213 DOI: 10.1093/cid/cis368]
52 Kao JH, Tung SY, Lee Y, Thongsawat S, Tanwandee T, Sheen IS, Wu JJ, Li H, Brennan BJ, Zhou J, Le Pogam S, Najera I, Thommes JA, Hill G. Ritonavir-boosted danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in Asian chronic hepatitis C patients with or without cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1757-1765 [PMID: 26992248 DOI: 10.1111/jgh.13374]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1143-1149

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1143

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

述评 EDITORIAL

乳腺癌肝转移治疗现状及射频消融的应用及前景

白秀梅, 杨 薇, 严 昆

白秀梅, 杨薇, 严昆, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 北京市 100142

杨薇, 副教授, 主任医师, 主要从事肿瘤等疾病的早期诊疗, 以“影像引导微创治疗肝癌的优化治疗方案”为研究主线, 对超声诊断、纳米载体抗肿瘤药物提高肿瘤热消融疗效的机制及临床应用方面进行的系列研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81471768; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7152031; 首都临床特色应用研究基金资助项目, No. Z161100000516061.

作者贡献分布: 本文由白秀梅进行文献检索及分析; 杨薇与严昆审核完成.

通讯作者: 杨薇, 副教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科; 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室. 13681408183@163.com
电话: 010-88196141

收稿日期: 2017-02-14
修回日期: 2017-03-17
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-08

Role of radiofrequency ablation in treatment of breast cancer liver metastases

Xiu-Mei Bai, Wei Yang, Kun Yan

Xiu-Mei Bai, Wei Yang, Kun Yan, Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital and Institute; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81471768; Natural Science Foundation of Beijing Municipality, No. 7152031; Capital Characteristic Clinical Application Foundation, No. Z161100000516061.

Correspondence to: Wei Yang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital and Institute; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. 13681408183@163.com

Received: 2017-02-14
Revised: 2017-03-17
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-08

Abstract

Breast cancer is a malignant tumor with the highest morbidity and mortality for women. The predilection sites for metastasis of breast cancer include the bone, lung, and liver. Over half of breast cancer patients diagnosed with a metastatic disease develop breast cancer liver metastases (BCLM). Once liver metastasis occurs, the treatment will become very difficult. This review discusses the local control of BCLM using radiofrequency ablation (RFA) and evaluates the role of RFA in the treatment of BCLM.

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

Key Words: Breast cancer; Liver metastases; Radiofrequency ablation; Current status; Prospect

Bai XM, Yang W, Yan K. Role of radiofrequency ablation in treatment of breast cancer liver metastases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1143-1149 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1143.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1143

摘要

乳腺癌是女性发病率和死亡率最高的恶

背景资料
乳腺癌是女性最好发的恶性肿瘤, 晚期乳腺癌易发生其他器官转移. 近年来, 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)因其具有安全性、对肝功能损伤小等优点已被广泛适用于治疗肝脏肿瘤, 对于符合RFA治疗适应证的乳腺癌肝转移(breast cancer liver metastases, BCLM)患者, RFA治疗是一种安全有效的治疗手段.

同行评议者
范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科; 关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科; 李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科; 向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院

研发前沿
随着RFA技术的进步, 为RFA治疗BCLM提供了更多机会. 其中BCLM的疾病进展迅猛, 治疗后容易复发成为研究重点.

性肿瘤. 乳腺癌晚期常发生转移, 好发转移部位依次为骨、肺、肝等. 近年来, 虽然乳腺癌肝转移(breast cancer liver metastases, BCLM)治疗成功率逐渐提高, 但是BCLM的预后仍然较差. 目前, BCLM的治疗方式尚未成熟, 主要以手术切除、化疗、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗、肝动脉栓塞灌注化疗等为主. 本文回顾分析了国内外有关治疗BCLM治疗的文献, 其中重点关注BCLM局部治疗中的RFA治疗, 分析RFA治疗BCLM的应用及前景.

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

关键词: 乳腺癌; 肝转移; 射频消融; 治疗现状; 前景

核心提要: 乳腺癌肝转移(breast cancer liver metastases, BCLM)的治疗方式主要是手术切除、化疗、肝动脉栓塞灌注化疗、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)等. 目前对于乳腺癌出现肝转移的治疗尚无较好的手段进行干预. 本文旨在分析当前RFA治疗BCLM的现状及前景.

白秀梅, 杨薇, 严昆. 乳腺癌肝转移治疗现状及射频消融的应用及前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1143-1149
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1143.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1143

0 引言

乳腺癌是威胁女性生命健康最常见的恶性肿瘤[1]. 乳腺癌晚期存在多系统性转移, 据报道乳腺癌的病理类型预示了好发的转移器官, 基底样和HER-2阳性的乳腺癌转移灶好发于骨、肺、肝、中枢神经系统等[2-5]. 肝脏是仅次于肺、骨的第3位乳腺癌远处转移好发部位, 只局限转移到肝脏的病例大约占乳腺癌转移的5%-18%[6-8]. 近年来, 虽然肿瘤的整体治疗水平不断提高, 然而乳腺癌肝转移(breast cancer liver metastases, BCLM)的发病率及死亡率在某些国家仍呈上升趋势[9-11]. BCLM患者如果不进行积极治疗, 预后很差, 中位生存期只有4-8 mo[12]. 因此, 乳腺癌一旦发生肝转移, 临床需要积极有效的治疗手段.

本文通过使用PubMed、CNKI等数据库, 检索近二十年中英文文献, 分析及总结BCLM射频消融(radiofrequency ablation, RFA)的疗效及前景.

1 乳腺癌肝转移的特点

王佳玉等[13]报道BCLM的无病生存期(原发肿瘤手术后至肿瘤复发或转移的时间)较短、转移灶多发、易伴随或继发其他器官的转移等特点, 部分患者有谷丙转氨酶和癌胚抗原的异常. 该研究纳入152例乳腺癌首发肝转移的患者, 中位无病生存期仅21 mo, 129例患者为多发肝转移瘤. 肝转移合并其他器官转移者76例, 其中32例合并多个器官转移, 肝转移后继发其他器官转移者59例. BCLM的特点总结如下: (1)早期病灶隐匿, 不表现任何临床症状. 随着病情进展, 当患者出现发热、乏力、纳差、腹胀、体质量下降和肝功能受损等表现时, 提示肝转移病灶已较严重. 当出现腹水、黄疸、肝脏肿大等临床症状和体征时已属晚期, 常难以控制[14]. 因此, 对于诊断明确的乳腺癌及综合治疗后的随访期应常规检查肝脏, 以便早期确诊肝转移及时进行干预治疗; (2)与其他部位转移相比, BCLM对化疗、内分泌等全身治疗的反应较差, 生存时间一般短于常见的其他部位转移(如软组织、骨、肺及胸膜转移), 是重要的预后不良因素之一. 同时乳腺癌的激素受体状态也与预后相关[15]. 所以, 早诊断、早治疗BCLM至关重要.

2 乳腺癌肝转移治疗的现状

BCLM治疗方式主要分为两类: 全身治疗与局部治疗. 全身治疗包括化疗、内分泌治疗、生物治疗等; 局部治疗包括手术切除、立体定位放疗、RFA等. 据中国进展期乳腺癌共识指南指出[16], 目前亟需前瞻性、随机对照临床试验来评价BCLM局部治疗的价值. 肝转移病灶的局部治疗能够延长患者生存时间缺乏随机对照临床试验的数据证明. 目前, 局部治疗仅适用于身体状况好、转移部位局限于肝脏且全身治疗效果好的患者. 李杰等[17]探讨了163例BCLM患者的临床特点、治疗情况以及预后. 其中35.6%的患者行手术、消融或肝动脉栓塞灌注化疗等局部治疗, 获得局部治疗的患者生存期明显延长, 中位生存时间为33.0 mo, 而未能局部治疗组中位生存时间仅为26.4 mo. 总之, 局部治疗可能有助于延长BCLM患者的生存率.

2.1 化疗 BCLM对常规化疗药物不敏感, 治疗

效果不佳. 张同军等[18]报道指出, 单纯进行全身化疗1、2、3年生存率仅为31.8%、13.6%、3.1%. Pentheroudakis等[19]研究表明单纯接受化疗的BCLM患者的中位生存时间为22-27 mo. 陈云兰等[20]研究多西紫杉醇联合卡培他滨治疗BCLM, 纳入39例患者, 共化疗230周期, 中位数6周期(4-8周期). 4周期化疗后完全缓解0例, 部分缓解20例(51.3%), 病变稳定14例(35.9%), 病变进展5例(12.8%), 有效率51.3%, 临床获益率87.2%. 13例(33.3%)6-8周期化疗后序贯卡培他滨单药维持, 维持2-18周期, 至疾病进展时间为2.8-36.5 mo, 中位为5 mo; 其中13例多西他赛联合希罗达序贯卡培他滨者疾病进展时间4-35 mo, 中位为13 mo. 因此, 单独化疗控制BCLM的进展较为困难.

2.2 手术切除 手术切除是治疗BCLM首选的方式[21-24]. Grondona等[25]报道了36例手术切除BCLM患者, 术前均进行了化疗, 平均病灶数目1.8个, 伴随肝外转移占22.2%, 原发乳腺癌至肝转移发生间期为44 mo. 手术适应证为转移灶数目≤5个, 无肝外转移或者肝外转移控制良好者. 术后并发症为30.5%, 术后中位总生存期为55.2 mo, 1年、3年、5年生存率分别为100.0%、84.0%、61.6%. 另外, Kostov等[26]报道, 42例BCLM患者接受了肝转移灶切除术, 术前均进行了化疗. 术后切缘阴性为83.3%, 术后并发症为35.7%. 术后90 d内死亡3例, 余39例患者的无瘤生存期和总生存期为29.4 mo和43.0 mo. 1、3、5年生存率为84.6%、64.1%和38.5%; 术后肝内复发率为41.0%, 复发后的患者平均生存期仅为8.6 mo. Bergenfeldt等[15]回顾分析了1999-2010年的32个研究, 总结出手术切除BCLM可以改善生存期, 术后中位生存时间为20-67 mo, 5年存活率为21%-61%. Charalampoudis等[27]回顾分析了36个研究, 术后中位总生存期为41 mo, 结论为对符合手术切除标准的患者, 手术切除可有效提高生存率. 总之, 目前手术切除BCLM的研究多为小样本回顾性研究, 以临床疗效观察和手术方式改良的探索为主, 且手术并发症发生率较高, 因此, 仍然需要总结规划手术治疗的适应证、手术方式的确定, 达成共识.

2.3 肝动脉栓塞灌注化疗 刘凌晓等[28]应用肝动脉栓塞灌注化疗治疗68例BCLM, 这68例行乳腺癌术后到出现肝转移间隔时间, 中位是29 mo. 单发转移5例(7.4%), 多发转移63例(92.6%). 肝转移患者分别行1-9次介入治疗, 总体有效率为54.4%, 中位生存期14 mo, 6 mo、1、2年总生存率分别为92.6%、55.9%、17.0%. 不良反应主要为骨髓抑制、胃肠道反应、发热、肝区疼痛和肝肾功能指标一过性升高等. 全组无严重不良反应发生. 研究提示肝动脉化疗栓塞具有易于选择栓塞供肿瘤动脉, 局部血药浓度高, 全身不良反应小等优点. 肝动脉栓塞灌注化疗虽然可提高对肝转移的局部控制率和有效率, 但治疗的彻底性不理想, 并且容易出现肝内、外新的转移灶.

2.4 射频消融 随着肝肿瘤RFA技术的发展, 近十几年广泛应用于原发性肝癌及结直肠癌肝转移治疗[29-31]. 然而临床上尚未广泛使用RFA治疗BCLM, 其适应证及疗效仍有争议, 尚需大量研究探讨和制定BCLM的治疗方案. Kümler[32]报道了BCLM RFA治疗效果, 纳入标准是: (1)经病理确诊的BCLM患者; (2)病灶数目≤6个; (3)肿瘤大小≤5 cm; (4)无肝外转移者或肝外转移灶稳定至少6 mo的患者(肝外转移部位不超过2处). 纳入32例患者, 总计52次射频治疗, 1、2、3年的生存率为87%、68%、48%, 总生存期平均33.5 mo, 无瘤生存期为45 mo. Meloni等[33]研究报道, 射频治疗52个BCLM病例共计87个病灶, 初次完全灭活率达95%. 从确诊肝转移开始计算, 5年生存率达到27%. Vogl等[34]回顾性分析了50个研究, 分析总结了三类热消融的疗效, RFA的中位生存期为10.9-60.0 mo. 而Sofocleous等[35]的研究表明RFA治疗BCLM, 5年生存率达30%, 无瘤生存期47 mo.

Andrea等[36]报道45例87个BCLM病灶RFA结果, <30 mm的病灶完全消融可达81%(48/59); >30 mm的病灶, 完全消融只有43%(6/14), 治疗后一年的无瘤生存率具有统计学差异. 提示转移瘤的大小(阈值3 cm)是影响预后的重要因素之一. Meloni等[33]的研究也表明, 肿瘤直径≥2.5 cm比直径<2.5 cm的患者预后差(风险比率为2.1). 因此, 肝转移瘤的大小影响RFA的治疗效果.

Duan等[37]对BCLM RFA疗效进行单因素分析, 入组123例患者, 乳腺癌发生肝转移的进展间期<24 mo的患者预后差, 提示肝转移时间对预后的影响.

相关报道
以往的相关述评大多数是探讨肝癌、结直肠癌肝转移RFA治疗的概况或者是关于二者的疗效分析. 本文重点关注了BCLM RFA治疗的现状以及前景.

应用要点
近年来RFA治疗广泛应用于肝肿瘤的治疗, 随着消融技术的发展, 对比当前首选的手术切除方式, RFA治疗BCLM可能更有效、更安全.

刘瑞磊等[38]的研究显示, 15例BCLM患者分为RFA+化疗组(9例)和手术+化疗组(6例). 消融组肝癌病灶17个, 直径中位数为2.8 cm (1.5-4.0 cm). 手术组肝癌病灶10个, 病灶直径3.3 cm(1.0-5.0 cm). 结果显示消融组平均治疗时间为26 min±5 min, 明显短于手术组的151 min±27 min. 消融组无术中输血情况, 手术组术中输血3例. 手术组肿瘤灭活率为100%, 消融组一次未完全灭活的病灶经多次RFA实现完全灭活, 可获得与手术组一致的肿瘤灭活率. 消融组术后住院时间为6 d±2 d, 明显短于手术组的11 d±5 d. 消融组术后并发症发生率为4/9, 明显低于手术组的5/6. 消融组和手术组的中位生存时间分别为33、23 mo, 1、2、5年累积生存率为88.9%、66.7%、22.2%和82.3%、50.0%、0.0%. 徐娟等[39]也研究了RFA联合化疗治疗BCLM的临床效果, 入组89例, 观察组(n = 44)采用RFA术联合化疗进行治疗, 对照组(n = 45)采用常规手术联合术后化疗进行治疗, 对照组患者手术耗时及术后住院时间均显著长于观察组; 对照组患者并发症发生率显著高于观察组. 观察组1、3、5年的生存率分别为97.72%、54.54%、20.45%; 对照组1、3、5年的生存率分别为77.78%、44.4%、0.0%. 所以RFA联合化学治疗BCLM能提高患者生存率, 且具有手术时间短、术后并发症发生率低、术后住院时间短的优势.

Martinez等[40]研究了20例BCLM, 行肝局部切除术、活检或RFA治疗后平均随访39 mo, 中位生存期32 mo, 观察得出了RFA、解剖性肝切除治疗BCLM较非解剖性肝切除BCLM生存期明显提高(分别为46、25 mo), 总结出原发病灶ER阳性、肝转移病灶ER阳性和Her-2阳性, 可能通过根治性切除或者RFA肝转移病灶获益. 由此可知, 原发乳腺癌的ER受体阳性以及BCLM的ER、Her-2受体阳性者, 进行积极的RFA治疗或者手术切除可能获得生存效益, 生存期得以延长.

Meloni等[33]的研究结果显示, RFA的并发症为4%, 虽然接近10%的患者有胸腔积液, 但均无需治疗. Jakobs等[41]报道了43个病例共计111个治疗病灶中, 并发症3例, 分别为2例出血, 1例胆管损伤. 同样, Veltri等[36]的研究中发生9/87(病灶)不良反应, 而较严重并发症(局部疼痛、出血、感染、腹水等)只有2/87, 即2.3%. 因此可见, RFA治疗BCLM并发症的发生率较低.

总之, RFA治疗BCLM的生存期优于化疗及血管介入治疗. 根据目前的小样本病例报道, 射频与手术治疗相比, 疗效差别不大且并发症发生率明显低于手术治疗. 但是RFA仍有一定局限性, 对于大肿瘤、临近血管或者其他重要脏器等, 无法达到完全消融, 只能姑息减瘤治疗. 因此, 目前手术切除仍为首选治疗方式, RFA由于安全、有效, 可重复性治疗, 可作为无法手术切除患者的替代治疗手段.

2.5 RFA在BCLM综合治疗中的应用 单独RFA治疗局限性较大, 较难控制肿瘤进展, 尤其是多发肝内转移或者伴有肝外转移的患者. Taşçi等[42]进行腹腔镜下RFA与全身系统治疗比较, 腹腔镜下RFA组的总生存期(从确诊肝转移开始)为47 mo, 5年生存率为29%; 系统治疗组总生存期为9 mo、5年生存率为0%. 张鹏等[43]的研究探讨了6例RFA联合化疗对BCLM的治疗效果, 随访时间为9-48 mo(中位15 mo), 肿瘤局部复发1例, 全部患者存活, 中位无瘤生存时间为18 mo. 当前也有研究[44,45]表明射频联合化疗是最具有潜力治疗BCLM的方法.

总之, 只进行全身系统治疗而无RFA治疗BCLM的效果不佳; 而RFA联合化疗治疗BCLM与单独射频相比较, 可能具有一定的优势, 仍然需要大样本的临床研究验证总结出较合理、恰当的方式进行治疗.

3 展望

Kim等[46]观察并总结了RFA作为一线治疗肝细胞癌的十年生存情况, 分析预后因素, 得出5年、10年生存率分别为59.7%、32.3%. 据2016版结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南[47]指出, RFA治疗结直肠癌肝转移使用方便, 安全性好, 且能高效灭活肝转移灶的肿瘤细胞. 因此, RFA也可能成为治疗BCLM的重要手段.

目前中国女性乳腺癌发病率和死亡率在全球处于比较低的水平, 但呈迅速增长的趋势, 尤其是农村地区近10年来上升趋势明显[48], 意味着晚期乳腺癌的人数也在上升, BCLM的控制以及治疗均面临挑战. 而当前仍以控制疾病进展、以最小代价尽可能缓解症状、改善患者生活质量为主要治疗目标. 晚期乳腺癌较常采用的治疗方法是全身化疗和内分泌治疗[49], 获得手术切除或者RFA治疗机会进行积极治

疗. 现有的研究表明, 单独使用RFA治疗仅作为化疗无效后的治疗选择或肝转移灶手术后复发的治疗. 而BCLM的诊断和综合治疗尚无相应的指南来指导, 手术切除治疗是目前应用最广泛的方法. 由于BCLM预后差, 尤其是三阴性的乳腺癌[50], 三阴乳腺癌患者往往比较年轻, 在诊断时原发肿瘤较大, 腋窝淋巴结阳性者较多, 分期较晚, 且三阴性乳腺癌好发转移到肺与肝脏, 治疗相对困难, 全身治疗或者局部治疗均无较好的效果. 与其他治疗方式相比, RFA在治疗BCLM中可有效提高患者(符合射频治疗标准)的生存期, 减少并发症, 延长肿瘤进展时间. RFA联合化疗或联合手术切除治疗BCLM可能取得较好的效果, 但仍存有争议, 需要更多的临床研究证实RFA联合其他治疗方式对BCLM患者的生存获益.

4 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, Foekens JA, Martens JW. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008; 68: 3108-3114 [PMID: 18451135 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5644]

3 Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008; 113: 2638-2645 [PMID: 18833576 DOI: 10.1002/cncr.23930]

4 Rodríguez-Pinilla SM, Sarrió D, Honrado E, Hardisson D, Calero F, Benitez J, Palacios J. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1533-1539 [PMID: 16533778 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2281]

5 Gao D, Du J, Cong L, Liu Q. Risk factors for initial lung metastasis from breast invasive ductal carcinoma in stages I-III of operable patients. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 97-104 [PMID: 19052036 DOI: 10.1093/jjco/hyn133]

6 Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991; 84: 714-716 [PMID: 1774744]

7 Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Smith TL, Fraschini G. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1987; 5: 773-782 [PMID: 3106583 DOI: 10.1200/JCO.1987.5.5.773]

8 Atalay G, Biganzoli L, Renard F, Paridaens R, Cufer T, Coleman R, Calvert AH, Gamucci T, Minisini A, Therasse P, Piccart MJ. Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases alone in the anthracycline-taxane era: a retrospective analysis of two prospective, randomised metastatic breast cancer trials. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2439-2449 [PMID: 14602130 DOI: 10.1016/S0959-8049(03)00601-4]

9 Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 405-412 [PMID: 15737977 DOI: 10.1093/ije/dyh414]

10 DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1495-1506 [PMID: 26359465 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535]

11 Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-1907 [PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437]

12 Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006; 244: 897-907; discussion 907-908 [PMID: 17122615 DOI: 10.1097/01.sla.0000246847.02058.1b]

13 王佳玉, 徐兵河, 田丽军, 王燕. 乳腺癌肝转移的临床病程与预后分析. 中华肿瘤杂志 2006; 28: 612-616

14 姜军, 柴凡. 乳腺癌肝转移临床特点及外科治疗. 中国实用外科杂志 2011; 31: 1017-1019

15 Bergenfeldt M, Jensen BV, Skjoldbye B, Nielsen D. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases--a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 549-557 [PMID: 21605957 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.04.013]

16 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国进展期乳腺癌共识指南(CABC2015). 癌症进展 2015; 13: 223-245

17 李杰, 徐向东, 邵楠, 林颖, 李晓曦, 王深明, 吕伟明. 163例乳腺癌肝脏转移临床资料和预后因素分析. 岭南现代临床外科 2016; 16: 574-579

18 张同军, 薛栋, 成丕光, 相亭海, 巩本刚. 乳腺癌肝转移的不同治疗方法比较. 中国医药 2011; 6: 721- 723

19 Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D, Koutsoukou V, Pectasides D, Skarlos D, Samantas E, Kalofonos HP, Gogas H, Pavlidis N. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97: 237-244 [PMID: 16322882 DOI: 10.1007/s10549-005-9117-4]

20 陈云兰, 赵金奇. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗乳腺癌肝转移的临床观察. 现代肿瘤医学 2012; 20: 2082-2084

21 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]

22 Ruiterkamp J, Ernst MF. The role of surgery in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47 Suppl 3: S6-S22 [PMID: 21944030 DOI: 10.1016/S0959-8049(11)70142-3]

23 Iwata H. Future treatment strategies for metastatic breast cancer: curable or incurable? *Breast Cancer*

名词解释

三阴性乳腺癌: 孕激素受体、雌激素受体和人类表皮生长因子受体-2均为阴性的乳腺癌; 解剖性肝切除术: 关键是解剖出进入肝段的肝蒂和出肝静脉, 分别予以结扎然后切除肝段; 非解剖性肝切除术: 完整切除肿瘤不考虑肝内解剖, 一般要求切缘(肝切除时肝断面至肿瘤边缘的最近距离)至少1.0 cm.

同行评价

本文分析了RFA治疗BCLM的现状及前景, 对临床应用有较好的指导价值.

2012; 19: 200-205 [PMID: 21491123 DOI: 10.1007/s12282-011-0267-4]

24 Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, Costa A, Winer EP, Cardoso F. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 456-463 [PMID: 20220104 DOI: 10.1093/jnci/djq029]

25 Grondona JP, Hannois A, Bracco RA, Angiolini PJ, Merlo IG, Acevedo R, Enrico D, Burton J. Hepatic resection for breast cancer liver metastases. *J Cancer Clin Trials* 2016; 1: 110

26 Kostov DV, Kobakov GL, Yankov DV. Prognostic factors related to surgical outcome of liver metastases of breast cancer. *J Breast Cancer* 2013; 16: 184-192 [PMID: 23843851 DOI: 10.4048/jbc.2013.16.2.184]

27 Charalampoudis P, Mantas D, Sotiropoulos GC, Dimitroulis D, Kouraklis G, Markopoulos C. Surgery for liver metastases from breast cancer. *Future Oncol* 2015; 11: 1519-1530 [PMID: 25963429 DOI: 10.2217/fon.15.43]

28 刘凌晓, 王小林, 颜志平, 李国平, 施惠斌, 王建华. 乳腺癌肝转移的介入治疗. 中国临床医学 2007; 14: 649-651

29 Poon RT. Is radiofrequency ablation the treatment of choice for patients with small hepatocellular carcinoma? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 492-493 [PMID: 18628733 DOI: 10.1038/ncpgasthep1204]

30 de Meijer VE, Ijzermans JN, Verhoef C. A place for radiofrequency ablation in the treatment of resectable colorectal liver metastases? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2063; author reply 2064-2065 [PMID: 18327529 DOI: 10.1245/s10434-008-9843-z]

31 Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159-166 [PMID: 11568334 DOI: 10.1148/radiol.2211001624]

32 Kümler I, Parner VK, Tuxen MK, Skjoldbye B, Bergenfeldt M, Nelausen KM, Nielsen DL. Clinical outcome of percutaneous RF-ablation of non-operable patients with liver metastasis from breast cancer. *Radiol Med* 2015; 120: 536-541 [PMID: 25572543 DOI: 10.1007/s11547-014-0489-6]

33 Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, Livraghi T, Sironi S, Lee FT. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation--intermediate and long-term survival rates. *Radiology* 2009; 253: 861-869 [PMID: 19709994 DOI: 10.1148/radiol.2533081968]

34 Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Zangos S. Thermal ablation therapies in patients with breast cancer liver metastases: a review. *Eur Radiol* 2013; 23: 797-804 [PMID: 23064713 DOI: 10.1007/s00330-012-2662-4]

35 Sofocleous CT, Nascimento RG, Gonen M, Theodoulou M, Covey AM, Brody LA, Solomon SM, Thornton R, Fong Y, Getrajdman GI, Brown KT. Radiofrequency ablation in the management of liver metastases from breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 883-889 [PMID: 17885061 DOI: 10.2214/AJR.07.2198]

36 Veltri A, Gazzera C, Barrera M, Busso M, Solitro F, Filippini C, Garetto I. Radiofrequency thermal ablation (RFA) of hepatic metastases (METS) from breast cancer (BC): an adjunctive tool in the multimodal treatment of advanced disease. *Radiol Med* 2014; 119: 327-333 [PMID: 24297589 DOI: 10.1007/s11547-013-0354-z]

37 Duan XF, Dong NN, Zhang T, Li Q. The prognostic analysis of clinical breast cancer subtypes among patients with liver metastases from breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 26-32 [PMID: 22041927 DOI: 10.1007/s10147-011-0336-x]

38 刘瑞磊, 张鹏, 张艳玲, 许尔姣, 汤谧, 张翘楚, 李玺. 射频消融和手术切除治疗乳腺癌肝转移疗效比较. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2015; 4: 297-300

39 徐娟, 赵晔. 射频消融联合化学治疗在乳腺癌肝转移中临床效果. 医学研究杂志 2017; 46: 59-62

40 Martinez SR, Young SE, Giuliano AE, Bilchik AJ. The utility of estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2/neu status to predict survival in patients undergoing hepatic resection for breast cancer metastases. *Am J Surg* 2006; 191: 281-283 [PMID: 16442961 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.08.030]

41 Jakobs TF, Hoffmann RT, Schrader A, Stemmler HJ, Trumm C, Lubienski A, Murthy R, Helmberger TK, Reiser MF. CT-guided radiofrequency ablation in patients with hepatic metastases from breast cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 38-46 [PMID: 18575933 DOI: 10.1007/s00270-008-9384-7]

42 Taşçi Y, Aksoy E, Taşkın HE, Aliyev S, Moore H, Ağcaoğlu O, Birsen O, Siperstein A, Berber E. A comparison of laparoscopic radiofrequency ablation versus systemic therapy alone in the treatment of breast cancer metastasis to the liver. *HPB* (Oxford) 2013; 15: 789-793 [PMID: 24028270 DOI: 10.1111/hpb.12133]

43 张鹏, 许尔蛟, 黄勇, 张艳玲, 汤谧, 张翘楚, 刘瑞磊. 射频消融联合化疗治疗乳腺癌肝转移六例疗效分析. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2014; 5: 35-38

44 Weis S, Franke A, Mössner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD003046 [PMID: 24357457 DOI: 10.1002/14651858.CD003046.pub3]

45 Carrafiello G, Fontana F, Cotta E, Petullà M, Brunese L, Mangini M, Fugazzola C. Ultrasound-guided thermal radiofrequency ablation (RFA) as an adjunct to systemic chemotherapy for breast cancer liver metastases. *Radiol Med* 2011; 116: 1059-1066 [PMID: 21643632 DOI: 10.1007/s11547-011-0697-2]

46 Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, Paik SW, Koh KC, Lee JH, Choi MS, Gwak GY, Yoo BC. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013; 58: 89-97 [PMID: 23023009 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.020]

47 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 结直肠癌肝

转移诊断和综合治疗指南(2016版). 中华消化外科杂志 2016; 15: 755-767
48 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征. 中国癌症杂志 2013; 8: 561-569
49 El Saghir NS, Tfayli A, Hatoum HA, Nachef Z, Dinh P, Awada A. Treatment of metastatic breast cancer: state-of-the-art, subtypes and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80: 433-449 [PMID: 21330148 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.01.010]
50 袁中玉, 王树森, 高岩, 苏争艳, 罗文标, 管忠震. 305例三阴乳腺癌患者的临床特征及预后因素分析. 癌症 2008; 27: 561-565

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1150-1158

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1150

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

基础研究 BASIC RESEARCH

BMP-2在肝细胞癌中表达及与肿瘤血管生成的关系

王玉霞, 刘贵秋, 刘 辉, 张传山

王玉霞, 天津医科大学第三中心医院临床学院 天津市 300170

王玉霞, 刘贵秋, 张传山, 天津医科大学第三中心医院病理科 天津市 300170

刘辉, 天津医科大学第三中心医院肝研所 天津市 300170

王玉霞, 在读硕士, 主要从事肝细胞癌与炎症的相关研究.

基金项目: 天津市卫生局2007年攻关课题资助项目, No. 07KG14.

作者贡献分布: 本课题由王玉霞与张传山设计; 实验由王玉霞完成; 照相由王玉霞与刘辉完成; 论文由王玉霞完成; 论文修改由王玉霞、刘贵秋及张传山完成.

通讯作者: 张传山, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津医科大学第三中心医院病理科.
chuanshanzh@126.com
电话: 022-84112366

收稿日期: 2017-02-28
修回日期: 2017-03-30
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-08

背景资料
原发性肝癌是恶性程度高, 进展快, 预后差, 死亡率高, 病死率排在癌症第3位的最常见的恶性肿瘤之一. 多数患者就诊时, 已到中晚期, 疗效差, 可能与肿瘤生长、侵袭和转移有关. 骨化形成蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)是一种调控肿瘤细胞生长、增殖和迁移、在血管生成中发挥了重要作用的功能蛋白, 能通过多种信号通路参与肿瘤血管生成, 增加肿瘤细胞的生长、浸润和侵袭能力, 促进肿瘤生长、浸润和转移.

同行评议者
鞠少卿, 教授, 南通大学附属医院检验医学中心, 南通大学附属医院外科综合实验室; 朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科

Correlation between BMP-2 expression and tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma

Yu-Xia Wang, Gui-Qiu Liu, Hui Liu, Chuan-Shan Zhang

Yu-Xia Wang, Clinical College, the Third Central Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Yu-Xia Wang, Gui-Qiu Liu, Chuan-Shan Zhang, Department of Pathology, the Third Central Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Hui Liu, Liver Research Institute, the Third Central Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Supported by: 2007 Key Research Project of Tianjin Health Bureau, No. 07KG14.

Correspondence to: Chuan-Shan Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, the Third Central Hospital of Tianjin Medical University, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. shanzh@126.com

Received: 2017-02-28
Revised: 2017-03-30
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To detect the expression of bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) in hepatocellular carcinoma (HCC) and analyze its correlation with tumor angiogenesis.

METHODS

Immunohistochemical (IHC) method was used to detect the expression of BMP-2 in 40 cases of HCC and matched tumor-adjacent specimens. The relationship between BMP-2 expression and clinicopathologic features was analyzed. Microvascular density was determined by labeling vascular endothelial cells with CD34, and the correlation of BMP-2 expression with tumor angiogenesis was analyzed.

RESULTS

IHC data showed that the positive rates of BMP-2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in HCC were significantly higher than those in tumor-adjacent tissues (75% *vs* 40%; 80.0% *vs* 42.5%, $P < 0.05$ for both). Expression of BMP-2 and VEGF was positively associated with intact tumor capsule, nodules, portal venous tumor emboli, TNM stage, and tumor cell differentiation,

but not with patient's age, sex, serum AFP, or live cirrhosis. Tumor angiogenesis was related with BMP-2 expression in HCC. Spearman correlation analysis showed that there was a positive correlation between BMP-2 and VEGF expression (r = 7.316, P = 0.0068). Active angiogenesis was detected more frequently in HCC compared to tumor-adjacent tissues (55% *vs* 15%, P < 0.05).

CONCLUSION

High expression of BMP-2 in HCC plays an important role in tumor angiogenesis.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Bone morphogenetic protein 2; Vascular endothelial growth factor; Microvascular density; Immunohistochemistry

Wang YX, Liu GQ, Liu H, Zhang CS. Correlation between BMP-2 expression and tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1150-1158 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1150.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1150

摘要

目的

研究骨形成蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织的表达情况及与肿瘤血管生成的关系.

方法

应用免疫组织化学方法检测BMP-2在40例HCC组织及40例癌旁组织的表达, 分析其与临床病理特征之间的关系, CD34染色标记肿瘤微血管密度(microvascular density, MVD).

结果

免疫组织化学显示, HCC组织中的BMP-2和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达与癌旁组织中比较, 阳性率显著增加(75% *vs* 40%; 80.0% *vs* 42.5%, P<0.05), 并且BMP-2与VEGF蛋白表达与HCC包膜完整、结节、门静脉癌栓、TNM分期、细胞分化有关, 而与患者的年龄、性别、血清AFP、肝硬化无关. 根据Spearman相关性分析, BMP-2与VEGF蛋白表达呈正相关(r = 7.316, P = 0.0068), 提示BMP-2参与到肿瘤血管生成过程. HCC组织血管生成活跃(55% *vs* 15%, P <0.05), 血管生成与BMP-2表达有关.

结论

HCC中BMP-2高表达在肿瘤血管生成中有重要的作用.

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

关键词: **肝细胞癌**; **骨形成蛋白2**; **血管内皮生长因子**; **微血管密度**; **免疫组织化学**

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是富含血管的恶性肿瘤, 容易通过新生血管发生侵袭和转移. 而血管生成是恶性肿瘤的表型特征, 不仅为肿瘤细胞增殖提供养分, 而且是肿瘤细胞侵袭和转移的基础, 从血管生成角度出发, 寻找治疗HCC的有效治疗.

王玉霞, 刘贵秋, 刘辉, 张传山. BMP-2在肝细胞癌中表达及与肿瘤血管生成的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1150-1158 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1150.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1150

研发前沿

肿瘤新生血管的生成是肿瘤细胞生长、增殖的基础, 同时也是肿瘤发生远处转移、进一步浸润和转移的因素. BMP-2通过多种血管通路参与肿瘤血管生成, 从而促进肿瘤生长、增殖、凋亡和分化. 检测BMP-2在组织中的表达, 为临床上治疗肝细胞癌治疗以及预后判断提供参考的依据, 为解决肿瘤细胞在血管生成条件下产生耐受性提供理论依据.

0 引言

原发性肝癌是一种恶性程度高, **进展快, 侵袭**性强, **预后差的肿瘤. 尤其是在高发地区, 他严**重影响人们的身心健康[1]. **肝癌是富含血管的**恶性肿瘤, **容易通过新生血管发生侵袭和转移.** 而血管生成是恶性肿瘤的主要表型特征, **新生**血管不仅为肿瘤细胞增殖提供养分, **而且是**肿瘤细胞进一步侵袭和转移的基础. **骨化形**成蛋白(**bone morphogenetic proteins, BMPs**)是在**1960年提取出来的**[2]. 他是转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)相关生长因子大家族成员之一, **使用相似的信号**转导途径, **包括跨膜丝氨酸苏氨酸激酶受体和**Smad蛋白质[3]. **在胚胎发展时期, BMPs参与**血管生成的调控[4]. **在BMPs中, BMP-2因是自**然骨形成蛋白提取的主要形式而引起广泛注意[5], **在肺癌**[6]的血管生成中高表达. **VEGF是**一种高度特异性的有丝分裂原, **能直接刺激新**生血管的形成, **被认为是最重要和最强的促血**管生成因子. **已有报道**[7]指出, **BMP-2在似成骨**样细胞通过**VEGF-A分泌促进细胞分化和血**

相关报道
吴建兵等对BMP-2在肝细胞癌的血清和组织的表达做了分析, Zheng等从信号通路角度解释BMP-2对肿瘤细胞迁移和侵袭做了详尽的描述.

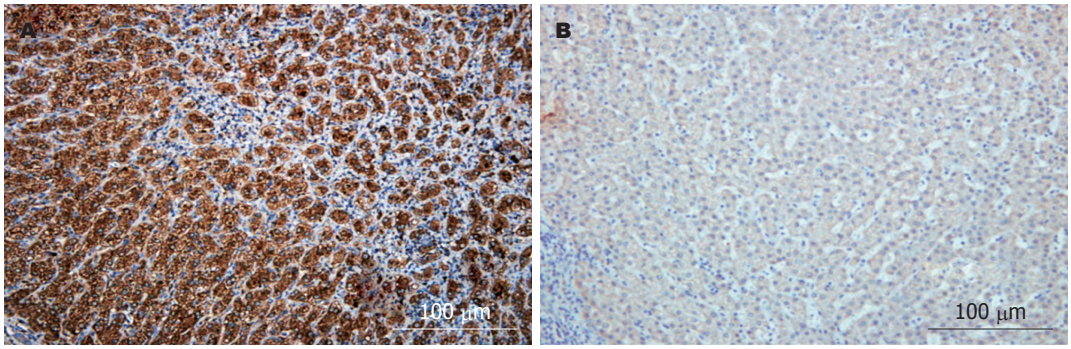


图 1 BMP-2蛋白在肝细胞癌中的表达情况免疫组织化学染色(棕色为阳性染色, ×200). A: 肝癌组织, BMP-2表达阳性, 胞浆阳性; B: 肝癌癌旁组织, 表达阴性. BMP-2: 骨化形成蛋白2.

管生成. 关于BMP-2在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织表达及与肿瘤新生血管形成关系的相关研究报道在国内很少. 因此, 本研究采用免疫组织化学方法检测BMP-2、VEGF在肝细胞肝癌中的表达, 分析BMP-2、VEGF蛋白在HCC中表达与肝癌各项临床指标之间的关系以及分析BMP-2与肝癌肿瘤血管生成之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源: 收集天津市第三中心医院病理科2015-06/2016-06经手术切除40例肝细胞肝癌患者肝癌及癌旁组织. 其中, 男性33例, 女性7例, 年龄在44-84岁之间, 中位年龄60.5岁. 患者均为第一次手术切除, HE染色明确病理诊断与分级, 均经病理诊断为肝细胞肝癌, 术前均未接受放疗, 化疗等针对肿瘤的相关治疗. 其中, 临床分期为: Ⅰ期2例, Ⅱ期14例, Ⅲ期15例, Ⅳ期9例.

1.1.2 试剂: 鼠抗人VEGF单克隆抗体(广州深达生物制品技术有限公司, 工作液产品编号AM0232)小鼠抗人BMP-2单克隆抗体(abcam公司, 产品编号ab6285最佳稀释浓度1∶200产品编号ab6285)小鼠抗人CD34单克隆抗体(上海杰浩生物技术有限公司, 工作液产品编号CM-0271)通用型二步法检测试剂盒PV-9000、DAB显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 石蜡标本制备: 来自天津市第三中心医院病理科标本库的40例石蜡包埋标本, 切片4 μm, 连续切片3张, 将切片摊与温水面上, 拨去多余的蜡, 将载玻片沉于切片下面, 然后将切片从水中捞出, 放在72 ℃烘片机上烘干.

1.2.2 免疫组织化学步骤: 免疫组织化学染色, 用厂家推荐的阳性对照部位作为阳性对照片. 切片经常规的二甲苯脱蜡, EDTA(pH = 9)抗原修复、3%的过氧化物氢去内源性过氧化物酶的特异性染色, 每个标本滴加50 μL左右的CD34、VEGF、BMP-2一抗, 温箱37 ℃孵育40 min, PBS冲洗2次, 每次4 min, 滴加通用型二抗50 μL酒精分化, 氨水返蓝, 梯度酒精脱水, 透明, 封片.

1.2.3 结果判定: 用半定量积分法对阳性表达结果进行判定, 在400倍光镜下随机选取至少观察5个不重叠的肿瘤细胞视野, 计数阳性细胞总数/细胞总数, 按阳性细胞所占百分比计分: (1)≤5%, 0分; (2)6%-25%, 1分; (3)26%-50%, 2分; (4)51%-75%, 3分; (5)>75%, 4分. 按染色强弱程度计分: (1)无着色: 0分; (2)淡黄色: 1分; (3)棕黄色: 2分; (4)棕褐色: 3分. 判断结果: 以上二者观察评分乘积, 将≥4分记为阳性. 用CD34阳性标记的微血管呈短小的裂隙及狭长的分支状, 分布弥漫而均匀, 管腔狭窄, 管壁纤细, 癌旁肝硬化组织的血窦为(-)[8]. 采用Weidner[9]方法计数MVD: 先用100倍光镜扫描整个切片, 寻找5个高血管密度区(“热区”), 再用200倍光镜计数“热区”寻找CD34抗体染成棕黄色的血管数目, 计算5个视野中血管数值的总数, 取其平均值作为MVD结果.

统计学处理 分析采用SPSS21统计软件包分析, 计数资料采用χ^2检验, 计量资料采用配对t检验. BMP-2蛋白和VEGF蛋白癌组织和癌旁组织的差异采用配对设计下χ^2检验. 微血管密度采用mean±SD, 相关性分析采用Spearman相关检验. 以P<0.05为差异有统计学意义.

表 1　BMP-2表达与HCC临床病理因素之间的关系

临床病理特征	*n*	BMP-2蛋白表达		χ^2值	*P*值
		阳性(*n*)	阴性(*n*)		
年龄(岁)				2.016	0.1556
≥50	31	27	4		
<50	9	6	3		
性别				0.1794	0.6719
男	33	26	7		
女	7	5	2		
血清AFP(ng/mL)				0.0205	0.8862
≥400	9	8	1		
<400	31	27	4		
HBsAg				1.497	0.2211
阳性	34	27	7		
阴性	6	6	0		
肝硬化				0.008	0.9276
有	28	23	5		
无	12	10	2		
肿瘤大小(cm)				1.823	0.1769
≥5	13	12	1		
<5	27	20	7		
肿瘤包膜				4.167	0.0412[1]
完整	25	23	2		
不完整	15	10	5		
肿瘤结节				4.800	0.0285[1]
单发	20	18	2		
多发	20	12	8		
门静脉癌栓				4.224	0.0399[1]
无	35	18	17		
有	5	5	0		
TNM分期				5.225	0.0223[1]
Ⅰ + Ⅱ	15	14	1		
Ⅲ + Ⅳ	25	15	10		
分化程度				6.935	0.0085[1]
高、中	33	7	26		
低	7	5	2		

[1]差异有统计学意义. BMP-2: 骨化形成蛋白2; HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; HBsAg: 乙型肝炎病毒; TNM: 肿瘤分期.

创新盘点

本文是从肝细胞癌的组织方面, 检测BMP-2在肝细胞癌中和肝癌癌旁组织中的表达, 以及与临床病理指标之间的关系作了分析, 探讨与血管生成的关系的初步研究.

2 结果

2.1 BMP-2在HCC及癌旁组织中的表达 免疫组织化学结果显示: **肝癌组织中BMP-2蛋白表达位于HCC胞浆, 呈棕黄色或黄色颗粒状, 肿瘤**间质不表达, **癌旁组织较弱表达(图1). 40例标本中, 肝癌组织中BMP-2阳性有30例(75%), 阴性10例(25%); 癌旁组织中阳性16例(40%), 阴性24例(60%), 肝癌组织和癌旁组织采用两组**独立样本χ^2; **检验(χ^2 = 10.03, *P* = 0.0015)**, 差异有统计学意义.

2.2 BMP-2与HCC临床病理指标之间的关系 **BMP-2在肝细胞癌中高表达, 与肝癌细胞包膜**不完整、多发结节、门静脉癌栓、**TNMⅢ+Ⅳ分期、细胞低分化有关(*P*<0.05)**, 差异有统计学意义**(表1)**.

2.3 VEGF在HCC及癌旁组织中的表达 VEGF主要表达在肝癌细胞的胞浆, **呈棕黄色或黄色**颗粒状染色, **部分肿瘤间质可见弱阳性表达,**癌旁组织弱表达**(图2). 40例标本中, VEGF在肝**癌组织阳性例数**32例(80%), 阴性8例(20%);肝**

应用要点

对BMP-2表达的检测，可进一步研究肝癌发生发展的分子机制，并将为临床上开展肝癌治疗方案的选择以及预后的判断提供依据，为解决肿瘤细胞在血管生成条件下产生的放化疗耐受性问题提供了依据. 进一步可设想如何通过BMP-2参与的信号通路，使其成为肿瘤基因治疗新的切入点.

表 2　VEGF表达与HCC临床病理因素之间的关系

临床病理参数	*n*	VEGF蛋白表达		χ^2值	*P*值
		阳性(*n*)	阴性(*n*)		
年龄(岁)				2.016	0.1556
≥50	31	27	4		
<50	9	6	3		
性别				1.226	0.2682
男	33	29	4		
女	7	5	2		
血清AFP(ng/mL)				0.0358	0.8498
≥400	9	7	2		
<400	31	25	6		
HBsAg				1.226	0.2682
阳性	34	29	5		
阴性	6	4	2		
肝硬化				0.668	0.4140
有	28	24	4		
无	12	9	3		
肿瘤大小(cm)				0.4159	0.5190
≥5	13	12	1		
<5	27	21	6		
肿瘤包膜				4.167	0.0412[1]
不完整	15	10	5		
完整	25	23	2		
肿瘤结节				4.800	0.0285[1]
单发	20	17	3		
多发	20	16	4		
门静脉癌栓				4.404	0.0359[1]
无	35	11	24		
有	5	4	1		
TNM分期				9.689	0.0019[1]
Ⅰ+Ⅱ	16	1	15		
Ⅲ+Ⅳ	24	13	11		
分化程度				5.164	0.0231[1]
高、中	33	27	6		
低	7	5	2		

[1]差异有统计学意义. VEGF: 血管内皮生长因子; HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; HBsAg: 乙型肝炎病毒; TNM: 肿瘤分期.

癌癌旁组织中阳性例数17例(42.5%), 阴性23例(57.5%), 肝癌组织和癌旁组织表达的差异采用两组独立样本χ^2检验($\chi^2 = 11.85$, $P = 0.0006$), VEGF在肝癌和癌旁组织表达有差异, 有统计学意义.

2.4 VEGF与HCC临床病理特征之间的关系 VEGF在HCC中高表达, 与肝癌细胞包膜不完整、多发结节、门静脉癌栓、TNMⅢ+Ⅳ分期、细胞低分化有关(P<0.05), 差异有统计学意义(表2).

2.5 CD34在肝癌及癌旁组织中的表达情况及MVD计数 CD34在肝癌组织呈阳性表达, 形成条状或环状, 呈弥漫性分布. 癌旁肝血窦内皮细胞也见表达, 但染色多较浅, 癌旁组织呈阴性表达(P<0.05), 肝癌组织与癌旁组织比较差异有统计学意义(P<0.05). 40例肝癌组织及癌旁组织MVD值分别为(34.4±8.2)/200倍视野(图3)和(23.7±12.5)/200倍视野, 癌组织中MVD值明显高于癌旁肝组织织(均P<0.05). 肿瘤组织免疫组织化学染色结果, 微血管密度为

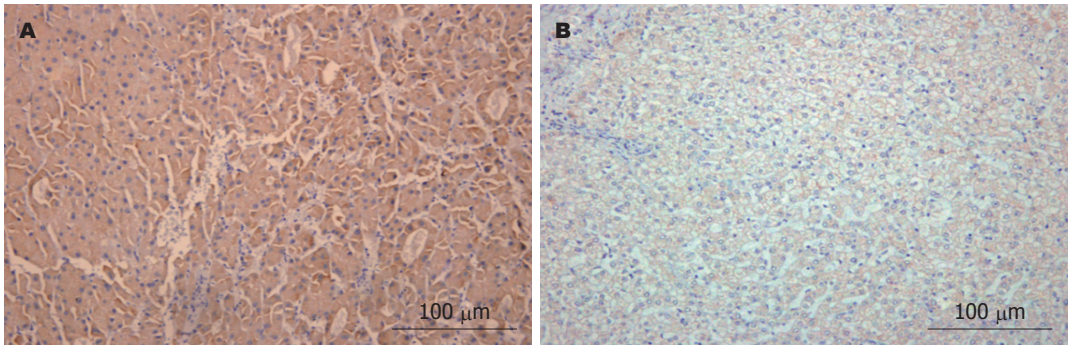


图 2　VEGF蛋白在肝细胞癌中的表达情况免疫组织化学染色(棕色为阳性染色, ×200). A: 肝癌组织, VEGF表达阳性胞浆阳性; B: 肝癌癌旁组织, VEGF表达阴性. VEGF: 血管内皮生长因子.

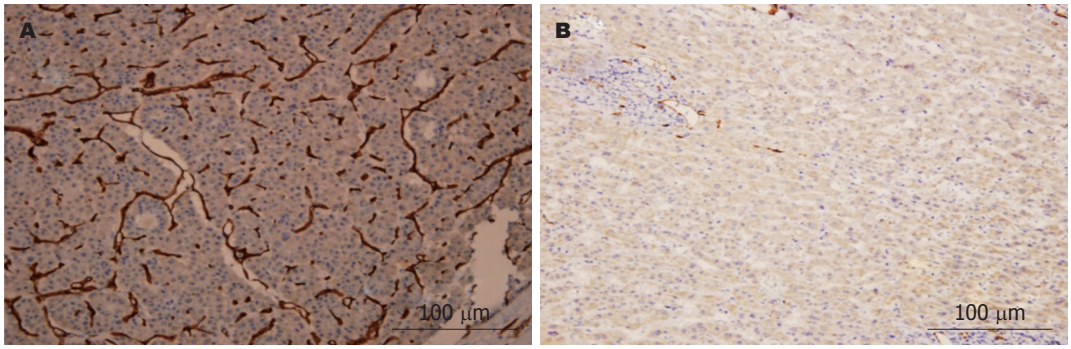


图 3　CD34蛋白在肝细胞癌中的表达情况免疫组织化学染色(棕色为阳性染色, ×200). A: 肝癌组织, CD34表达阳性, 胞浆阳性; B: 肝癌癌旁组织, CD34表达阴性.

表 3　肝癌肿瘤组织及癌旁肝组织中微血管密度计数 (n = 40)

分组	多血管组(n)	少血管组(n)	阳性率(%)	χ^2值	P值
癌旁组织	6	34	15	14.07	0.0002
肿瘤组织	22	18	55		

12-51(平均34.4±8.2), 以均数34.4为界, 将他们分为多血管组(微血管密度≥34.4)和少血管组(微血管密度<34.4). 结果显示: 肿瘤新生血管生成与BMP-2高表达相关(图3, 表3).

2.6 BMP-2及VEGF与肿瘤微血管密度的关系　33例BMP-2阳性表达中CD34标记的MVD值为36.90±5.25, 7例阴性表达者MVD值为32.14±6.64, 差异有统计学意义(t = 2.086, P = 0.044); 32例VEGF表达阳性者的MVD为37.90±5.23, 8例表达阴性者MVD值32.38±4.31, 差异有统计学意义(t = 2.757, P = 0.009).

2.7 BMP-2和VEGF在肝癌中表达相关性　Spearman等级相关分析显示BMP-2和VEGF在肝癌中的表达呈正相关: BMP-2和VEGF均阳性共29例, BMP-2阳性和VEGF阴性4例, BMP-2阴性同时VEGF阳性有3例, BMP-2阴性同时VEGF阴性4例(r = 7.316, P = 0.0068).

3 讨论

肝癌的发生、发展、浸润、转移与肿瘤新生血管密切相关, 而且肿瘤新生血管肿瘤赖以生存的物质基础, 是影响肿瘤生物学行为的重要因素之一[10]. 血管内皮细胞以发芽的形式形成新血管, 这个过程就是肿瘤血管生成[11]. 这是一个复杂生物学过程, 多种生长因子、胞外基质成分、蛋白水解酶和细胞黏附分子等等参与此过程[12]. 从肿瘤的生物学行为来看, 恶性肿瘤生长和转移依赖新生血管的形成, 而且血管生成是血行转移至关重要的步骤, 也使肿瘤细胞从原发病灶扩散到远处器官提供了保障[13]. 恶性肿瘤发生侵袭和转移是肿瘤治疗失败的主要原因, 肿瘤血管生成在其转移的全

名词解释

肿瘤血管生成: 在原有血管的基础上, 内皮细胞以发芽的形式形成新血管的过程, 肝细胞癌是富含血管的恶性肿瘤, 血供丰富, 是肿瘤细胞发生浸润和转移的基础.

同行评价
本文研究BMP-2在肝细胞癌组织的表达情况及与肿瘤血管生成的关系, 研究发现肝细胞癌中BMP-2高表达在肿瘤血管生成中有重要的作用, 具有一定的临床价值.

过程发挥着重要作用. 因此, 抑制肿瘤血管生成是一个有潜力价值的治疗HCC的途径, 在现实中治疗HCC的一部分药物就是源于抗血管生成理念研发的[14-16]. 所以, 如何抑制早期血管生成、破坏已形成肿瘤血管成为肿瘤治疗研究的热点和突破口[10]. 有研究[17,18]表明, 干预肿瘤组织中的血管, 阻断诱导血管生成通路, 可以有效地抑制肿瘤增殖和生长. 众所周知, 血管生成[19]是包括HCC在内的实体瘤生长和转移的关键因素.

BMPs是一种分泌性多功能蛋白不仅调节骨骼和软骨的形成, 而且调控肿瘤细胞生长、增殖和迁移、在血管生成中发挥了至关重要的作用[20]. 他是TGF-B相关生长因子大家族成员之一[21]. BMP-2作BMPs的一个分支, 在胚胎发育时期, 参与血管内皮细胞和血管平滑肌细胞形成[22,23], 是近几年研究肿瘤血管形成的热点.

有研究[24]指出BMP-2 mRNA在肝癌组织高于癌旁组织, 其表达与肿瘤的分期明显相关, 提示在肝癌的发生发展中有一定的促进肿瘤生成的作用. 蛋白印迹检测显示随着肝癌转移程度的增加, BMP-2蛋白表达明显上调, 提示BMP-2作为肿瘤转移促进基因在肝癌的浸润和转移中起重要的作用. 另有研究[25]指出, BMP-2在不同分化程度的肝癌细胞中表达; 可能通过激活MAP和ERK信号通路, 上调BMP-2和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)和下调E-cadherin促进肝癌细胞的增殖和侵袭. 也有研究[26]证明, 随着BMP-2浓度增加和作用时间延长, 肝癌细胞SMMC7721 MMP-2 mRNA水平和蛋白水平的表达明显上升, 细胞培养上清液MMP-2、9释放水平也逐渐显著上升, 相关数据提示在肝细胞SMMC7721中, BMP-2的干预与MMP-2、9表达呈正相关, 说明BMP-2可能通过上调MMP-2、9的表达促进肝细胞SMMC7721的迁移和侵袭. 我们研究中的BMP-2在HCC表达高于癌旁, 并与肝癌组织的肝癌细胞包膜不完整、多发结节、门静脉癌栓、TNMⅢ+Ⅳ分期、细胞低分化有关, 差异有统计学意义. 有包膜、多发结节、门静脉癌栓的组织中, BMP-2的表达强度越强, 并且在不同的临床分期, 处于Ⅲ+Ⅳ期肝癌组织中BMP-2表达率明显高于处于Ⅰ+Ⅱ期肝癌中的表达, 这些结果提示肝癌中BMP-2的表达与癌的侵袭力有关, 其可能与HCC的发生、发展及侵袭相关. 这与本文的研究结果大致相同. 已有研究证明BMP-2具有促进肿瘤新生血管形成, 从而诱发侵袭转移作用. 其中BMP-2和肝癌肿瘤新生血管形成的关系尚未见报道.

VEGF在正常组织中呈低水平表达, 在大多数恶性肿瘤中表达增加. VEGF是肿瘤组织中最主要的血管生成因子, 参与HCC的肿瘤血管发生、发展, 并与浸润、转移有关[27]. VEGF通过内皮细胞上的特异性受体, 直接刺激内皮细胞增殖, 产生纤维蛋白溶酶原激活剂和胶原酶等, 增加血管通透性[28]. 有研究[27]证明, VEGF表达于肝癌组织, 而癌旁组织则不表达或表达量少; VEGF表达阳性的肝癌组织MVD明显高于VEGF阴性表达的肝癌组织, 这说明肝癌细胞可合成VEGF蛋白并促进肿瘤血管形成. 另有研究[29]证明, 在HCC中, VEGF的表达增加与肿瘤血管生成的关系密切. 我们的研究表明, VEGF在肝癌组织的表达高于癌旁, 差异有统计学意义. 在临床病理指标方面, VEGF蛋白表达水平与患者的年龄、性别、AFP水平、HBSAg、肝硬化状态及肿瘤大小无关(P>0.05), 而与包膜不完整、多发结节、门静脉癌栓、TNM分期、肿瘤分化有关(P<0.05), VEGF表达阳性的肝癌组织MVD明显高于VEGF阴性表达的肝癌组织, 这些临床指标与肿瘤的侵袭转移有关, 说明VEGF高表达可能与肝癌的通过血管发生转移有关, 与本文的研究结果一致.

CD34作为肿瘤新生血管标志物, 是血管内皮细胞的特异性标志分子, 在肝癌组织内呈强阳性相对弥散, 而在正常肝窦内为阴性[30]与肿瘤新生血管有关, 所以他可以作为观察肝癌新生血管的一个标志物. 目前, MVD是评估血管生成的常用指标, 具有直观、敏感的特点, 且已被认为是预测肿瘤转移复发和预后的重要指标[31]. 在本研究中, 肝癌组织中的微血管密度高于癌旁, 差异有统计学意义, 表明CD34标记的MVD参与到肝癌的形成过程中.

HCC属于血供丰富的恶性肿瘤, HCC发生侵袭转移的基础就是依赖新血管的形成. BMP-2和VEGF阳性表达组MVD值均显著高于阴性表达组(P<0.05), 说明BMP-2和VEGF均与HCC的血管新生有关. BMP-2在肿瘤血管形成过程中起着重要作用, 但其具体机制

不清. Zuo等[32]指出, BMP-2蛋白在肝脏恶性肿瘤中呈高表达, BMP-2通过Akt/m-TOR和P38, ERK通路诱导VEGF表达, 从而促进肝癌细胞的增殖、转移和血管生成, 达到促进肿瘤生长、浸润和转移的目的. 在本研究中HCC组织中BMP-2、VEGF蛋白与MVD作Pearson相关性分析, BMP-2、VEGF分别与肿瘤MVD之间差异有统计学意义, 提示BMP-2、VEGF均参与了HCC肿瘤血管的形成. 将HCC组织中BMP-2与VEGF作Pearson相关性检验, 显示BMP-2与VEGF二者之间呈正相关(r = 7.316, P = 0.0068), 表明HCC组织中BMP-2和VEGF在HCC发生、发展和血管生成过程中有一定的关系, 提示BMP-2、VEGF可能通过某种方式共同参与肿瘤血管生成, 因此认为BMP-2在HCC的侵袭和转移中发挥重要作用, BMP-2可以促进肿瘤血管形成以及HCC的侵袭和转移; 可以通过BMP-2的表达强度判断HCC的预后.

BMP-2促进肿瘤组织血管生成的可能机制为以下几个方面: (1)BMP-2增加内皮细胞的Id1表达和p38磷酸化刺激相应的血管生成. Id转录因子在血管生成扮演一个重要角色, 是BMP信号通路的一个目标. 在胚胎发展和血管生成中, Id1在血管生成异常表达; (2)体外研究显示BMP-2刺激Smad 1/5、Erk 1/2和I d1表达, 从而激活内皮细胞, 增加血管形成; (3)BMP-2除了直接刺激内皮细胞促进血管生成的机制以外, BMP-2、BMP-4 、BMP-6、BMP-7在成骨细胞诱导VEGF表达; (4)BMP-2可能刺激肿瘤细胞或者周围实质细胞VEGF的表达, 均有助于血管生成反应; (5)BMP-2可能作为单核细胞的趋化因子提高血管生成单核细胞存在肺部肿瘤, 分泌产生促血管生成反应的细胞因子, 从而促进血管生成.

总之, BMP-2在肝脏恶性肿瘤中表达高于癌旁组织, 并与VEGF共同参与到肿瘤血管生成过程, 肝癌和癌旁中BMP-2的表达与肿瘤血管生成有统计学意义, 表明其可能在促进HCC的发生、发展及转移过程中起着重要作用. 因此, BMP-2有可能成为HCC及其他富含血供等恶性肿瘤抗血管治疗的一个新的方法.

4 参考文献

1 Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2016; 8: 421-438 [PMID: 27028578 DOI: 10.4254/wjh.v8.i9.421]

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

3 Raida M, Clement JH, Leek RD, Ameri K, Bicknell R, Niederwieser D, Harris AL. Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) and induction of tumor angiogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 741-750 [PMID: 16136355 DOI: 10.1007/s00432-005-0024-1]

4 Hogan BL. Bone morphogenetic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development. *Genes Dev* 1996; 10: 1580-1594 [PMID: 8682290 DOI: 10.1101/gad.10.13.1580]

5 Wozney JM, Rosen V. Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. *Clin Orthop Relat Res* 1998; (346): 26-37 [PMID: 9577407 DOI: 10.1097/00003086-199801000-00006]

6 Langenfeld EM, Langenfeld J. Bone morphogenetic protein-2 stimulates angiogenesis in developing tumors. *Mol Cancer Res* 2004; 2: 141-149 [PMID: 15037653]

7 Deckers MM, van Bezooijen RL, van der Horst G, Hoogendam J, van der Bent C, Papapoulos SE, Lo Wik CW. Bone Morphogenetic Proteins Stimulate Angiogenesis through Osteoblast-Derived Vascular Endothelial Growth Factor A. *Endocrinology* 2002; 143: 1545-1553 [PMID: 28201565 DOI: 10.1210/endo.143.4.8719]

8 李桂梅, 侯宁, 杨志慧, 殷正进, 曹晓卉. glypican-3、HepPar1和CD34在肝细胞癌中的表达及临床意义. 诊断病理学杂志 2015; 22: 95-98

9 Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 169-180 [PMID: 8534865 DOI: 10.1007/BF00666038]

10 李德宇, 陈孝平. ANGPTL3在肝细胞癌中的表达及其与肿瘤血管生成的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3471-3475

11 陈丹, 王凯冰, 李加柱, 隋红. 原发性肝癌的抗血管生成靶向治疗现状与挑战. 中国肿瘤 2017; 26: 203-209

12 Yance DR, Sagar SM. Targeting angiogenesis with integrative cancer therapies. *Integr Cancer Ther* 2006; 5: 9-29 [PMID: 16484711 DOI: 10.1177/1534735405285562]

13 Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Date I. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol* 2011; 28: 13-24 [PMID: 21221826 DOI: 10.1007/s10014-010-0007-z]

14 Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 273-286 [PMID: 17396134 DOI: 10.1038/nrd2115]

15 Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, Jain RK. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 292-301 [PMID: 21386818 DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.30]

16 Wu SD, Ma YS, Fang Y, Liu LL, Fu D, Shen XZ. Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 218-225 [PMID: 21763074 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.06.010]

17 Chen JC, Uang BJ, Lyu PC, Chang JY, Liu KJ, Kuo CC, Hsieh HP, Wang HC, Cheng CS, Chang YH,

Chang MD, Chang WS, Lin CC. Design and synthesis of alpha-ketoamides as cathepsin S inhibitors with potential applications against tumor invasion and angiogenesis. *J Med Chem* 2010; 53: 4545-4549 [PMID: 20481438 DOI: 10.1021/jm100089e]
18 Manikandan P, Murugan RS, Priyadarsini RV, Vinothini G, Nagini S. Eugenol induces apoptosis and inhibits invasion and angiogenesis in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. *Life Sci* 2010; 86: 936-941 [PMID: 20434464 DOI: 10.1016/j.lfs.2010.04.010]
19 Blagosklonny MV. Antiangiogenic therapy and tumor progression. *Cancer Cell* 2004; 5: 13-17 [PMID: 14749122 DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00336-2]
20 柴斌, 杨述华, 王渝. BMP-2、OPN、VEGF的表达在骨肉瘤肺转移中的意义. 肿瘤防治研究 2007; 34: 270-273
21 Xu GJ, Cai S, Wu JB. Effect of insulin-like growth factor-1 on bone morphogenetic protein-2 expression in hepatic carcinoma SMMC7721 cells through the p38 MAPK signaling pathway. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1183-1186 [PMID: 22799302 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.4.1183]
22 Willette RN, Gu JL, Lysko PG, Anderson KM, Minehart H, Yue T. BMP-2 gene expression and effects on human vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res* 1999; 36: 120-125 [PMID: 10213907 DOI: 10.1159/000025634]
23 Glienke J, Schmitt AO, Pilarsky C, Hinzmann B, Weiss B, Rosenthal A, Thierauch KH. Differential gene expression by endothelial cells in distinct angiogenic states. *Eur J Biochem* 2000; 267: 2820-2830 [PMID: 10785405 DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01325.x]
24 吴建兵, 傅华群, 黄龙璋. 骨形态发生蛋白2、6在肝癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2009; 17: 834-837
25 Wu JB, Fu HQ, Huang LZ, Liu AW, Zhang JX. Effects of siRNA-targeting BMP-2 on the abilities of migration and invasion of human liver cancer SMMC7721 cells and its mechanism. *Cancer Gene Ther* 2011; 18: 20-25 [PMID: 20885449 DOI: 10.1038/cgt.2010.55]
26 吴建兵, 傅华群, 刘安文, 黄龙璋, 张吉翔. BMP-2对人肝癌SMMC7721细胞MMP-2、MMP-9表达的影响. 实用医学杂志 2010; 26: 559-561
27 李志伟, 鲁广恩, 胡安国, 杨五计, 戴勇. VEGF表达及MVD与肝细胞癌侵袭、转移和预后的关系. 中国现代医学杂志 2003; 13: 15-17
28 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462 [PMID: 10839541 DOI: 10.1038/35013070]
29 Carbajo-Pescador S, Ordoñez R, Benet M, Jover R, García-Palomo A, Mauriz JL, González-Gallego J. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1α and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Br J Cancer* 2013; 109: 83-91 [PMID: 23756865 DOI: 10.1038/bjc.2013.285]
30 马捷, 周晓军, 张泰和, 张泰和, 孙桂勤, 孟奎. 人肝癌组织中CD34和血管内皮生长因子的表达及微血管密度的病理意义. 中华病理学杂志 2000; 29: 6-9
31 张骏. Maspin在原发性肝癌中的表达及其与Caspase-3、MVD的关系. 江苏医药 2013; 39: 46-48
32 Zuo WH, Zeng P, Chen X, Lu YJ, Li A, Wu JB. Promotive effects of bone morphogenetic protein 2 on angiogenesis in hepatocarcinoma via multiple signal pathways. *Sci Rep* 2016; 6: 37499 [PMID: 27886213 DOI: 10.1038/srep37499]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1159-1165

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1159 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

PAR-2信号通路与功能性胃肠病

段园志, 唐旭东, 王凤云, 马祥雪

段园志, 唐旭东, 王凤云, 中国中医科学院西苑医院脾胃病科 北京市 100091

马祥雪, 北京中医药大学研究生院 北京市 100029

段园志, 中国中医科学院硕士, 主要从事中医内科学消化系统疾病的研究.

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2013CB531703.

作者贡献分布: 本文写作由段园志完成; 唐旭东与王凤云审校; 马祥雪参与评价.

通讯作者: 唐旭东, 教授, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院脾胃病科. txdly@sina.com
电话: 010-62835001

收稿日期: 2017-02-13
修回日期: 2017-02-27
接受日期: 2017-03-08
在线出版日期: 2017-05-08

PAR-2 mediated signaling pathways and functional gastrointestinal diseases

Yuan-Zhi Duan, Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Xiang-Xue Ma

Yuan-Zhi Duan, Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Xiang-Xue Ma, Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2013CB531703.

Correspondence to: Xu-Dong Tang, Professor, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, 1 Xiyuan Playground, Haidian District, Beijing 100091, China. txdly@sina.com

Received: 2017-02-13
Revised: 2017-02-27
Accepted: 2017-03-08
Published online: 2017-05-08

Abstract

Functional gastrointestinal diseases (FGIDs) are a group of gastrointestinal diseases without organic lesion, which often lack specific clinical manifestations. The prevalence of FGIDs is rising in the crowd. Although FGIDs are not life-threatening, they are difficult to cure and greatly reduce the quality of life in patients with mental symptoms, posing an economic burden on patients' family and the society. Understanding their pathogenesis will result in better treatment strategies. Recent studies have confirmed the vital role of protease-activated receptor 2 (PAR-2) in the pathogenesis of FGIDs, but the results are somewhat conflicting. This paper reviews the recent progress in the understanding of the role of PAR-2 in FGIDs.

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

Key Words: Protease-activated receptor 2; Functional gastrointestinal disorders; Protease

Duan YZ, Tang XD, Wang FY, Ma XX. PAR-2 mediated signaling pathways and functional gastrointestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1159-1165 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1159.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1159

摘要

功能性胃肠病(functional gastrointestinal

背景资料

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组排除器质性病变的疾病, 其可能的机制涉及内脏、神经等. 蛋白酶激活受体2(protease-activated receptor 2, PAR-2)是一种G蛋白偶联受体, 广泛表达于胃肠道细胞表面. 近年越来越多研究发现, 其多方面参与FGIDs的发病, 对其介导的信号通路的研究也在逐渐深入.

同行评议者

孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合临床教研室; 陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

研发前沿
FGIDs在临床治疗没有特定标准, 因此从其机制方面对其进行研究, 以为更精准的治疗方案的制定提供思路. PAR-2已经成为该病机制研究的热点, 从这一角度开始对治疗靶点药物的研发将成为未来重任.

disorders, FGIDs)是一组排除器质性病变的胃肠道疾病, 其症状复杂且无特异性. 该类疾病在人群中患病率不断升高, 虽不致死, 但伴随精神症状大大降低了患者生活质量, 病情反复且周期长, 给患者家庭和社会造成了一定经济压力. 探索其发病机制以制定更佳治疗策略成为当前重任. 近年研究证实蛋白酶激活受体2(protease-activated receptor 2, PAR-2)在FGIDs发病机制中的作用确切, 相关研究亦越来越深入. 但众多研究各持一角, 不免混杂, 故本文就近几年PAR-2的相关研究作了梳理, 以便后续研究能有所借鉴, 看到不足, 并能做进一步的深入研究.

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

关键词: 蛋白酶激活受体2; 功能性胃肠病; 蛋白酶

核心提要: 近年随着对功能性胃肠病发病机制研究的深入, 发现蛋白酶激活受体2在此类疾病中扮演重要角色, 可能参与了多个发病机制, 包括黏膜高通透性、内脏高敏感、动力障碍、分泌异常及低度炎症反应等.

段园志, 唐旭东, 王凤云, 马祥雪. PAR-2信号通路与功能性胃肠病. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1159-1165 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1159.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1159

0 引言

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组存在消化系统症状, 但无器质性病变的功能性胃肠道疾病, 其诊断依赖于症状命名的罗马标准[1]. FGIDs患者临床症状比较复杂且无特异性, 不同疾病间存在症状重叠, 出现频率较高的表现有疼痛、嘈杂、恶心、脘腹胀满、腹泻、便秘或餐后堵闷感[2]. 近年FGIDs在人群中患病明显增多, 在国内已占消化科门诊患者量的40%-60%[3]. 功能性消化不良和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)在FGIDs中患病率尤其高, 在世界范围内占16%-26%[4,5]. 虽无器质性病变, 却长期令患者不适, 以及伴随的精神症状降低患者生活质量, 长期就医造成社会经济负担. 对其相关的机制研究涉及运动功能障碍、内脏高敏感性、黏膜免疫失调和炎症反应、脑肠轴功能紊乱、菌群失调以及其他社会精神因素[6]. 近年来蛋白酶激活受体2(protease-activated receptor 2, PAR-2)介导的信号通路逐渐成为研究消化疾病的热点, 国内外多项研究[7]发现PAR-2在FGIDs的发病机制中扮演多重角色, 不仅参与胃肠道的运动功能, 调节内脏的敏感程度, 且越来越多的研究发现PAR-2受体在肠道黏膜通透性中亦起到重要作用.

1 PAR-2的基本结构及其受体脱敏

PAR-2为一种特殊的7次跨膜的G蛋白偶联受体, 属蛋白酶激活受体家族(protease activated receptors, PARs). PARs在人体内广泛分布各种细胞表面, 尤其在胃肠道黏膜上皮分布较多, 参与体内凝血、炎症、变态反应等生理的、病理的过程. 目前发现的PARs主要有PAR-1、PAR-2、PAR-3和PAR-4[8]. PAR-1、PAR-3、PAR-4主要被凝血酶激活; PAR-2在体内主要被炎症细胞、肠道细菌等内源性胰蛋白酶、类胰蛋白酶特异性激活, 发挥其对人体多系统多方面的调节作用. 激活时其胞外N-末端的特定位点首先被蛋白酶裂解, 暴露出新的氨基酸末端, 即系锁配体, 这一末端与受体的另一胞外位点结合, 使其发生不可逆激活, 进一步介导下游信号的传导, 从而引起细胞一系列的生物学效应[9].

2 PAR-2相关的FGIDs发病机制

PAR-2广泛表达于胃肠组织的上皮细胞、平滑肌细胞以及相关的神经、免疫系统的细胞上, 其表达分布与受体兴奋性一致[10-12]目前对存在于胃肠上皮细胞及平滑肌细胞、背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元上的PAR-2研究较多, 其分布表达与FGIDs[如腹泻型IBS(diarrhoea-predominant IBS, IBS-D)]的症状呈一定相关性[13,14]. 其主要参与肠黏膜通透性、内脏敏感性、胃肠动力、肠道内分泌功能以及炎症反应. 发挥作用的过程可能为胃肠道细胞表面PAR-2受体被各种因素激活后, 引起细胞本身变化, 同时刺激信号上传至神经节, 引起神经元细胞表面PAR-2受体的激活, 兴奋性持续增强, 这种超兴奋状态亦反馈与胃肠, 可能导致胃肠分泌、动力的紊乱, 而DRG神经元的超兴奋可能是外周敏感性增高的重要机制. 根据近年研究对PAR-2参与FGIDs的具体可能的机制综述如下.

2.1 黏膜通透性改变 PAR-2对黏膜通透性的调节作用主要体现在功能性肠病中, 通过调节肠

上皮细胞间的紧密连接蛋白的重分布而实现. PAR-2作为蛋白酶激活受体, 其激活主要依赖于肥大细胞活化后释放的胰蛋白酶、类胰蛋白酶等. 肥大细胞是重要的免疫细胞, 位于黏膜固有层, 在肠黏膜屏障中主要参与免疫调节, 激活后分泌大量胰蛋白酶、类胰蛋白酶等活性物质, 从而激活肠上皮细胞膜基底侧PAR-2受体, 再通过细胞内信号传导引起细胞顶膜紧密连接的重分布, 从而改变肠黏膜的机械屏障, 其渗透性增加[15]. 其次, 表达于肠黏膜肥大细胞上的PAR-2扩大了这一效应. 当肥大细胞活化, 诱导其发生脱颗粒并释放活性物质, 其中胰蛋白酶、类胰蛋白酶类物质可以对MC自身表面的PAR-2受体进行激活, 激活的PAR-2受体通过肥大细胞内信号传递再次对脱颗粒信号进行进一步自我放大, 从而加重黏膜机械屏障的损伤.

目前关于PAR-2调节紧密连接蛋白的细胞内信号传导途径研究较多的是β-arrestins介导的G蛋白依赖性的信号通路. PAR-2受体作为一种G蛋白藕联受体, 激活后发生磷酸化, 空间构象改变, 诱导β-arrestins从细胞质向细胞膜移动并与激活的PAR-2受体结合, 受体内吞进入细胞质, 与β-arrestins作为支架蛋白依赖性激活的ERK1/2结合形成复合物, 受体分离回收利用或降解, 其他复合物通过激酶作用介导细胞骨架肌动蛋白的收缩, 使紧密连接的跨膜蛋白形成的外环打开, 上皮间隙增宽, 通透性增加[16]. 肠黏膜机械屏障的破坏使其对肠腔内各种细菌以及大分子物质透过性增加, 诱导或加重黏膜的炎症反应, 这也是临床IBS患者症状迁延反复的一个重要原因.

临床研究[17,18]已证实, IBS患者结肠黏膜中活化的肥大细胞数目确实较健康者明显增多, 且肠上皮类胰蛋白酶活性水平是正常组3.7倍(P = 0.015). 王军洁等[19]进一步研究活化的肥大细胞与PAR-2的关系, 对IBS-D患者与正常人的肠黏膜进行免疫组织化学检测, 结果显示与正常组患者比较, IBS-D组患者肠黏膜中肥大细胞的数目和PAR-2表达均明显增加(P<0.05); 透射电镜下观察到正常组肠黏膜细胞绒毛较多, 胞膜完整, 而IBS-D组细胞绒毛有缺失现象, 细胞间隙增宽. Gecse等[20]对健康受试者与IBS患者的粪便进行酶活性的检测, 并进一步通过动物实验将正常大鼠和*PAR-2*基因敲除大鼠结肠黏膜分别暴露于两组患者粪便上清液中, 记录其对结直肠球囊扩张的肌电图反应. 结果显示IBS-D组患者粪便丝氨酸蛋白酶活性高于其他患者3倍水平, 暴露于该组粪便上清的大鼠结肠pMLC快速增加, 免疫组织化学检测紧密连接蛋白ZO-1重分布, 大鼠结肠黏膜通透性增加, 加入丝氨酸蛋白酶抑制剂可减轻上述现象的发生; 而*PAR-2*基因敲除大鼠未观察到明显的肠道通透性异常的改变. 结果证实PAR-2确实参与了IBS-D患者结肠中丝氨酸蛋白酶引起的肠黏膜屏障的损伤过程.

2.2 内脏高敏感性 PAR-2激活可能诱导内脏高敏感机制的研究日益增多, 参与这一机制的PAR-2主要位于肥大细胞和神经元上. 当肥大细胞由于各种诱因被活化并脱颗粒, 释放大量胰蛋白酶、类胰蛋白酶等, 除激活自身PAR-2进行伤害信号放大外, 同时激活伤害感受神经元上的PAR-2, 引起神经元的兴奋, 释放伤害性神经递质SP与降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP), 导致内脏敏感性增高[21]. Cenac等[16]观察到将IBS患者的结肠组织上清液注入小鼠脚掌引起的躯体感觉过敏可被丝氨酸蛋白酶抑制剂和PAR-2拮抗剂所抑制. 用IBS患者大肠组织的上清对小鼠进行灌肠, 小鼠在结直肠扩张试验中伤害性感受增强, 这种现象可被丝氨酸蛋白酶抑制剂所抑制, 且在神经元细胞缺乏PAR-2时表现为现象缺失. 在最近的一项研究[22]中, 小鼠DRG神经元预先用IBS结肠黏膜下组织的上清液孵育过夜, 膜片钳记录仪显示, 结肠疼痛相关的DRG神经元的固有兴奋性增加, 但在PAR-2缺乏的DRG神经元中没有出现明显兴奋性改变.

目前研究发现PAR-2对内脏高敏感的调节可能与瞬时感受器电位香草酸受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)具有协同作用. TRPV1在内脏传入神经元表面表达阳性, 而MC位于胃肠黏膜感觉神经纤维及神经肽附近[23]. 当MC活化并激活自身PAR-2受体, 通过活性物质的释放激动胃肠黏膜传入神经元上TRPV1将伤害信号传递至神经节, 这一空间的近距离可能提示神经肌肉功能和疼痛感觉改变的功能性联系[24,25]. 此外研究[26]还发现PAR-2与TRPV1共表达于DRG, 或许为两者协同作用的另一证据. Suckow等[27,28]在这一基础上进一步研究, 在DRG神经元细胞培养时

相关报道
既往有研究发现, PAR-2参与了胃肠运动及分泌功能; 近年研究证实, PAR-2介导的信号通路亦参与内脏高敏感, 并在胃肠黏膜通透性升高中扮演重要角色, 其激活依赖于MC释放的蛋白酶类物质.

创新盘点

PAR-2介导的信号通路参与多个功能性胃肠的发病机制, 对这一受体的作用进行全面详细综述, 了解其在黏膜高通透性、内脏高敏感、动力障碍、分泌异常及低度炎症反应中的具体信号传递过程.

添加TRPV1拮抗剂, PAR-2与TRPV1在细胞上的表达均减少; 继之发现结肠相关的DRG神经元表达的TRPV1受体的减少亦可使该DRG神经元上PAR-2受体的表达同时减少. 更提示了PAR-2对内脏敏感度具有调节作用, 并与TRPV1作用相关.

2.3 动力障碍 关于PARs对胃肠道传输功能的影响的研究已不鲜见. 但这一效应具体是对胃肠运动的兴奋作用还是抑制作用, 一直存在争议.

引起胃肠动力改变的PAR-2主要表达于胃肠道组织, 包括黏膜和平滑肌, 在胃肠对应的背根神经元亦有广泛表达, 其主要通过神经对胃肠道包括食管在内的平滑肌动力产生影响. PAR-2对动力的调节机制复杂, 依赖于实验动物的种属以及研究的肠道部位不同而作用不尽相同.

在食管反流性疾病中, 反流物质可引起肥大细胞的脱颗粒过程. 肥大细胞中含有大量类胰蛋白酶, 能激动辣椒素敏感的初级神经元上的PAR-2受体, 引起SP和CGRP的释放, 这可能是引起食管纵行肌持续收缩的一个主要原因[29]. Xiaopeng等[30]以猪食管为研究对象, 对其进行胰蛋白酶的干预后引发了收缩的双相效应, 环形肌在低浓度胰蛋白酶时表现出收缩作用, 加大浓度随之出现舒张; PAR-2受体激动剂组则出现单相收缩效应.

Fernández-Blanco等[31]以PAR-2激动剂对大鼠进行灌肠后, 大鼠空肠的自发运动增强, 并呈现双相现象, 收缩反应发生在短暂的舒张之后, 总体以收缩占优势. Sriwai等[32]发现存在于胃平滑肌细胞的PAR-2引起的短暂收缩和持续收缩反应由不同的信号通路介导. 刘彩红[33]通过离体实验发现, 在小鼠离体回肠纵行肌条上加胰蛋白酶和PAR-2激动剂, 均能增强肌条的自主收缩, 并且呈现出浓度梯度的依赖性. 陈金梅等[34]在正常小鼠腹腔注射不同剂量的PAR-2受体选择性激动剂SLIGRL-NH2, 结果显示高浓度SLIGRL-NH2组小鼠的胃内排空率和小肠推进率明显高于对照组、抑氨肽酶素A组和SLIGRL-NH2低剂量组. Suckow等[28]对PAR-2表达阳性的DRG神经元进行干预, 发现加入PAR-2的拮抗剂后大鼠结肠运动功能改变. Kawabata等[35]实验数据结果提示, PAR-2能增强大鼠的胃肠道运动功能, 且这一效应可以被神经毒素敏感的、Ca^{2+}依赖的小电导K^+通道的激活而抑制. 进一步实验发现PAR-2的兴奋作用是L型Ca^{2+}通道介导的.

2.4 分泌功能失常 在肠腔内, 分泌功能一方面促进了代谢物的排泄, 另一方面维护了肠上皮屏障的完整性. 肠上皮屏障的防御功能一方面就是由肠隐窝细胞亚群通过水液分泌实现的. 分泌功能的缺失可引起菌群的移位, 屏障功能下降, 从而引发炎症性肠病. Cl^-分泌在肠腔内分泌功能中占主导作用, 在肠道生理状态和炎症性疾病中, 上皮Cl^-转运机制有助于评价肠上皮屏障功能[36-38]. 在肠细胞的顶膜和基底膜均有分布的PAR-2受体激动可刺激肠上皮细胞Cl^-分泌, 这一结果早在2002年即被发现[39]. 这一过程在小肠与肠神经系统无关, 而在大肠中则依赖于神经元的参与[40].

PAR-2诱导的肠腔氯化物分泌依赖于表皮生长因子受体的反式调节、MAP激酶(ERK1/2)信号传导、钙离子以及蛋白激酶A[41]. ERK1/2活性的增加引起丝氨酸的磷酸化作用并激活$cPLA_2$, 导致膜磷脂释放花生四烯酸(arachidonic acid, AA). 通过COX-1或COX-2作用AA转化为PGH2, 继而被各种PG合成酶代谢, 合成前列腺素如PGE_2. Green等[42]早在2000年实验发现, 在猪的空肠黏膜下神经元上的PAR-2受体被激活可诱导神经性的阴离子分泌, 并证实这一过程依赖于内源性阿片肽和前列腺素. PGE_2一直被认为在肠氯化物分泌反应中起重要作用, 并作为许多促分泌素的最终共同介质[43,44].

van der Merwe等[45]研究发现, 肠上皮细胞基底侧加入PAR-2激动剂SLIGRL-NH2后引起短路电流的短暂增加, 并诱导氯化物分泌, 这一过程是通过PLC依赖的PKCbetaI和PKCdelta的活化实现的, 最终引起cRaf和ERK1/2信号的传递. 在前期研究的基础上进一步实验发现, COX-1或COX-2的抑制剂对PAR-2激动剂引起的氯化物分泌的抑制效应呈现出浓度依赖性. PAR-2在体内介导的分泌不仅体现在肠道. Kirkland等[46]在正常鼠的胆囊也检测到PAR-2的表达, 胰蛋白酶及选择性PAR-2兴奋剂可通过直接作用激活PAR-2刺激胆囊浆膜层阴离子如HCO_3^-、Cl^-离子的分泌及膜转运, 引起短路电流的改变.

2.5 炎症反应 近年发现在FGIDs尤其是功能性肠病中存在着低度炎症, 而PAR-2被认为是

参与这一炎症反应的早期重要生物分子之一, 起保护性或伤害性作用. PAR-2可被肠腔或基底侧的蛋白酶类裂解并激活, 参与炎症和免疫反应, 但其具体病理生理机制作用至今仍不清楚.

PAR-2作为细胞表面的蛋白酶感受器, 能使细胞对炎症时发生的快速改变的蛋白水解微环境做出反应或超反应, 与炎性介质的表达密切相关. 促炎介质如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、干扰素-γ(interferon γ, IFN-γ)可诱导PAR-2的表达, 相反, PAR-2的激活亦能促进炎性因子TNF-α、IFN-γ、白介素(interleukin, IL)-8和IL-18的产生. 在体外培养的肠组织中, 加入胰蛋白酶和PAR-2受体兴奋剂均能提高IL-1β、IL-8、MEC和趋化因子的mRNA表达水平, PAR-2 mRNA表达水平及表达PAR-2的肠上皮细胞数目也有明显增多[47].

在体研究[48]发现, 在炎症性肠病的犬肠道中PAR-2的表达明显上调, 因PAR-2的激活而引起肠道炎症细胞因子/趋化因子mRNA的表达也随之增多. 对正常小鼠给予PAR-2兴奋剂进行灌肠可诱导产生结肠炎, 而这一现象在*PAR-2*基因敲除小鼠体内并未观察到[49]. 且以葡聚糖硫酸钠或三硝基苯磺酸或恶唑酮在*PAR-2*基因敲除小鼠体内建立结肠炎实验模型, 结果并不理想[50]. 同样的, 肥大细胞以及其释放的类胰蛋白酶在PAR-2引起的炎症反应中其关键作用[51].

与之矛盾的是, PAR-2可能参与动物疾病模型的炎症过程, 但同时在机体修复反应中也扮演了一定角色. 贺龙梅[52]研究发现, PAR-2的激活促进YAP的核积累, 进一步介导下游基因的转录, 同时PAR-2可通过GAB2/PP1介导的通路促进YAP的活化, 从而参与肠道急性炎症损伤后的修复和再生. 另一研究[53]也证实, PAR-2能调节巨噬细胞分化出抗炎表型, 并促进伪足的生长.

总之, PAR-2在炎症反应中不是简单的抑制或促进作用, 可能与炎症程度、持续时间有相关性, 尤其是在FGIDs低度炎症情况下, PAR-2的作用可能更加复杂, 因此具体机制需进一步深入研究.

3 结论

PAR-2受体在FGIDs发病机制中作用的研究日渐成熟. 近年来研究热点集中在PAR-2与内脏高敏感、胃肠黏膜通透性改变的关系方面. 作为蛋白酶类受体, PAR-2的活化与内源性、外源性的蛋白水解酶类、MC的活化紧密相关. MC广泛分布于消化道黏膜, MC/类胰蛋白酶/PAR-2的信号通路诱发各种机体功能性或病理性改变已经引起重视. 已知的PAR-2在细胞内的信号传导途径有PAR-2/PLC/PKC/MAPK、PAR-2/MAPK/JNK以及PAR-2/β-arristin/ERK等. 已有越来越多的研究发现PAR-2参与胃肠道的多个反应, 包括胞内和胞外, 在这一靶点进行更深入的多维度研究, 以促进治疗FGIDs药物的研发, 从这一意义上研究将大有可为.

应用要点

本研究通过对目前PAR-2研究现状进行全面综述, 以使后续研究者能进一步完善研究中存在的不足, 在这一靶点进行更深入的多维度研究, 并启发对该受体作为治疗FGIDs作用靶点药物的研发, 为研究FGIDs的发病及治疗提供理论依据.

4 参考文献

1 尚妍妍, 徐峰. 功能性胃肠病伴焦虑、抑郁状态及其与胃肠道症状积分的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3051-3055

2 Cassileth BR, Drossman DA. Psychosocial factors in gastrointestinal illness. *Psychother Psychosom* 1993; 59: 131-143 [PMID: 8416089 DOI: 10.1159/000288657]

3 刘新光. 中国17省市消化不良症状临床诊治现况调查. 中国实用内科杂志 2010; 30: 989-991

4 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]

5 Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia--symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 134-141 [PMID: 23399526 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.14]

6 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]

7 Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev* 2004; 84: 579-621 [PMID: 15044683 DOI: 10.1152/physrev.00028.2003]

8 Hashemzadeh M, Arreguin JM, Roberts T, Movahed MR. A Novel Inhibitor of Protease-activated Receptor 1: A Review of Chemical Structure and Mode of Action. *Rev Cardiovasc Med* 2015; 16: 68-73 [PMID: 25813797]

9 Fukushima H, Alves VT, Carvalho VF, Ambrósio LM, Eichler RA, Carvalho MH, Saraiva L, Holzhausen M. PAR-2 expression in the gingival crevicular fluid reflects chronic periodontitis severity. *Braz Oral Res* 2017; 31: e16 [PMID: 28146220 DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31]

10 Wang P, Chen FX, Du C, Li CQ, Yu YB, Zuo XL, Li YQ. Increased production of BDNF in colonic epithelial cells induced by fecal supernatants from diarrheic IBS patients. *Sci Rep* 2015; 5: 10121 [PMID: 25998025 DOI: 10.1038/srep10121]

11 Bian ZX, Li Z, Huang ZX, Zhang M, Chen HL, Xu HX, Sung JJ. Unbalanced expression of protease-

名词解释

瞬时感受器电位香草酸受体1(TRPV1): 为瞬时受体电位阳离子通道超家族中V亚家族中的一个成员, 是配体门控的非选择性阳离子通道, 主要介导Na^+、Ca^{2+}进入细胞. 在脂肪细胞、血管内皮细胞、VSMCs、心肌成纤维细胞、神经细胞等中均有表达, 能被辣椒素强效激活. 近年研究发现其与内脏高敏感有关.

activated receptors-1 and -2 in the colon of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. *J Gastroenterol* 2009; 44: 666-674 [PMID: 19430717 DOI: 10.1007/s00535-009-0058-2]

12 Wang S, Dai Y, Kobayashi K, Zhu W, Kogure Y, Yamanaka H, Wan Y, Zhang W, Noguchi K. Potentiation of the P2X3 ATP receptor by PAR-2 in rat dorsal root ganglia neurons, through protein kinase-dependent mechanisms, contributes to inflammatory pain. *Eur J Neurosci* 2012; 36: 2293-2301 [PMID: 22616675 DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08142.x]

13 Cenac N. Protease-activated receptors as therapeutic targets in visceral pain. *Curr Neuropharmacol* 2013; 11: 598-605 [PMID: 24396336 DOI: 10.2174/1570159X113119990039]

14 Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut* 2016; 65: 155-168 [PMID: 26194403 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309151]

15 Groschwitz KR, Wu D, Osterfeld H, Ahrens R, Hogan SP. Chymase-mediated intestinal epithelial permeability is regulated by a protease-activating receptor/matrix metalloproteinase-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G479-G489 [PMID: 23306080 DOI: 10.1152/ajpgi.00186.2012]

16 Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]

17 Martínez C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Mosquera JL, Alonso C, Sánchez A, Guilarte M, Antolín M, de Torres I, González-Castro AM, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 736-746 [PMID: 22415197 DOI: 10.1038/ajg.2011.472]

18 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702 [PMID: 14988823 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055]

19 王军洁, 姜宗丹, 张振玉, 汪志兵, 王劲松, 黄文斌. 肥大细胞及蛋白酶激活受体-2在肠易激综合征中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 327-332

20 Gecse K, Róka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, Ait-Belgnaoui A, Rosztóczy A, Izbéki F, Fioramonti J, Wittmann T, Bueno L. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic lumenal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008; 57: 591-599 [PMID: 18194983 DOI: 10.1136/gut.2007.140210]

21 郭朝书, 王承党. 肥大细胞及类胰蛋白酶在肠易激综合征内脏敏感性中的作用. 国际消化病杂志 2010; 30: 4-5

22 Valdez-Morales EE, Overington J, Guerrero-Alba R, Ochoa-Cortes F, Ibeakanma CO, Spreadbury I, Bunnett NW, Beyak M, Vanner SJ. Sensitization of peripheral sensory nerves by mediators from colonic biopsies of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients: a role for PAR2. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1634-1643 [PMID: 23958521 DOI: 10.1038/ajg.2013.241]

23 Schemann M, Camilleri M. Functions and imaging of mast cell and neural axis of the gut. *Gastroenterology* 2013; 144: 698-704.e4 [PMID: 23354018 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.040]

24 Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163-173 [PMID: 20101257 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4]

25 Feng B, La JH, Schwartz ES, Gebhart GF. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Neural and neuro-immune mechanisms of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1085-G1098 [PMID: 22403791 DOI: 10.1152/ajpgi.00542.2011]

26 Helyes Z, Sándor K, Borbély E, Tékus V, Pintér E, Elekes K, Tóth DM, Szolcsányi J, McDougall JJ. Involvement of transient receptor potential vanilloid 1 receptors in protease-activated receptor-2-induced joint inflammation and nociception. *Eur J Pain* 2010; 14: 351-358 [PMID: 19683949 DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.07.005]

27 Suckow SK, Anderson EM, Caudle RM. Lesioning of TRPV1 expressing primary afferent neurons prevents PAR-2 induced motility, but not mechanical hypersensitivity in the rat colon. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: e125-e135 [PMID: 22168801 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01848.x]

28 Suckow SK, Anderson EM, Caudle RM. NMDA receptor subunit expression and PAR2 receptor activation in colospinal afferent neurons (CANs) during inflammation induced visceral hypersensitivity. *Mol Pain* 2009; 5: 54 [PMID: 19772634 DOI: 10.1186/1744- 8069-5-54]

29 Liu H, Miller DV, Lourenssen S, Wells RW, Blennerhassett MG, Paterson WG. Proteinase-activated receptor-2 activation evokes oesophageal longitudinal smooth muscle contraction via a capsaicin-sensitive and neurokinin-2 receptor-dependent pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 210-216, e67 [PMID: 19740117 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01394.x]

30 Xiaopeng B, Tanaka Y, Ihara E, Hirano K, Nakano K, Hirano M, Oda Y, Nakamura K. Trypsin induces biphasic muscle contraction and relaxation via transient receptor potential vanilloid 1 and neurokinin receptors 1/2 in porcine esophageal body. *Eur J Pharmacol* 2017; 797: 65-74 [PMID: 28088386 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.01.004]

31 Fernández-Blanco JA, Hollenberg MD, Martínez V, Vergara P. PAR-2-mediated control of barrier function and motility differs between early and late phases of postinfectious gut dysfunction in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G390-G400 [PMID: 23238933 DOI: 10.1152/ajpGⅠ.00387.2012]

32 Sriwai W, Mahavadi S, Al-Shboul O, Grider JR,

Murthy KS. Distinctive G Protein-Dependent Signaling by Protease-Activated Receptor 2 (PAR2) in Smooth Muscle: Feedback Inhibition of RhoA by cAMP-Independent PKA. *PLoS One* 2013; 8: e66743 [PMID: 23825105 DOI: 10.1371/journal.pone.0066743]
33 刘彩红. PAR-2激动剂对小鼠胃肠动力的影响及其作用机制研究. 河北: 河北医科大学, 2014
34 陈金梅, 刘彩红, 谢立群, 郑艳敏. 蛋白酶激活受体-2激动剂对小鼠胃肠动力的影响. 中华实用诊断与治疗杂志 2016; 30: 39-42
35 Kawabata A, Kuroda R, Nagata N, Kawao N, Masuko T, Nishikawa H, Kawai K. In vivo evidence that protease-activated receptors 1 and 2 modulate gastrointestinal transit in the mouse. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1213-1218 [PMID: 11498505 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704211]
36 Barrett KE, Keely SJ. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 535-572 [PMID: 10845102 DOI: 10.1146/annurev.physiol.62.1.535]
37 Fihn BM, Sjöqvist A, Jodal M. Effect of cholera toxin on passive transepithelial transport of 51Cr-ethylenediaminetetraacetic acid and 14C-mannitol in rat jejunum. *Acta Physiol Scand* 2001; 171: 153-160 [PMID: 11350275 DOI: 10.1046/j.1365-201x.2001.00797.x]
38 Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 530-538 [PMID: 12838336 DOI: 10.1038/nrm1154]
39 Cuffe JE, Bertog M, Velázquez-Rocha S, Dery O, Bunnett N, Korbmacher C. Basolateral PAR-2 receptors mediate KCl secretion and inhibition of Na+ absorption in the mouse distal colon. *J Physiol* 2002; 539: 209-222 [PMID: 11850514 DOI: 10.1113/jphysiol.2001.013159]
40 刘建, 李非. 蛋白酶激活受体-2与消化系统疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 986-990
41 van der Merwe JQ, Hollenberg MD, MacNaughton WK. EGF receptor transactivation and MAP kinase mediate proteinase-activated receptor-2-induced chloride secretion in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G441-G451 [PMID: 18032480 DOI: 10.1152/ajpGI.00303.2007]
42 Green BT, Bunnett NW, Kulkarni-Narla A, Steinhoff M, Brown DR. Intestinal type 2 proteinase-activated receptors: expression in opioid-sensitive secretomotor neural circuits that mediate epithelial ion transport. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 410-416 [PMID: 10992008]
43 Leslie CC. Regulation of the specific release of arachidonic acid by cytosolic phospholipase A2. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 373-376 [PMID: 15041029 DOI: 10.1016/j.plefa.2003.12.012]
44 Helliwell RJ, Adams LF, Mitchell MD. Prostaglandin synthases: recent developments and a novel hypothesis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 101-113 [PMID: 14683687 DOI: 10.1016/j.plefa.2003.04.002]
45 van der Merwe JQ, Ohland CL, Hirota CL, MacNaughton WK. Prostaglandin E2 derived from cyclooxygenases 1 and 2 mediates intestinal epithelial ion transport stimulated by the activation of protease-activated receptor 2. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 747-752 [PMID: 19190238 DOI: 10.1124/jpet.108.145466]
46 Kirkland JG, Cottrell GS, Bunnett NW, Corvera CU. Agonists of protease-activated receptors 1 and 2 stimulate electrolyte secretion from mouse gallbladder. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G335-G346 [PMID: 17431214 DOI: 10.1152/ajpGI.00425.2006]
47 Wang H, Moreau F, Hirota CL, MacNaughton WK. Proteinase-activated receptors induce interleukin-8 expression by intestinal epithelial cells through ERK/RSK90 activation and histone acetylation. *FASEB J* 2010; 24: 1971-1980 [PMID: 20065107 DOI: 10.1096/fj.09-137646]
48 Maeda S, Ohno K, Uchida K, Igarashi H, Goto-Koshino Y, Fujino Y, Tsujimoto H. Intestinal protease-activated receptor-2 and fecal serine protease activity are increased in canine inflammatory bowel disease and may contribute to intestinal cytokine expression. *J Vet Med Sci* 2014; 76: 1119-1127 [PMID: 24829081 DOI: 10.1292/jvms.14-0060]
49 Cenac N, Coelho AM, Nguyen C, Compton S, Andrade-Gordon P, MacNaughton WK, Wallace JL, Hollenberg MD, Bunnett NW, Garcia-Villar R, Bueno L, Vergnolle N. Induction of intestinal inflammation in mouse by activation of proteinase-activated receptor-2. *Am J Pathol* 2002; 161: 1903-1915 [PMID: 12414536 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64466-5]
50 Hyun E, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Vergnolle N. Protease-activated receptor-2 activation: a major actor in intestinal inflammation. *Gut* 2008; 57: 1222-1229 [PMID: 18460552 DOI: 10.1136/gut.2008.150722]
51 Sevigny LM, Zhang P, Bohm A, Lazarides K, Perides G, Covic L, Kuliopulos A. Interdicting protease-activated receptor-2-driven inflammation with cell-penetrating pepducins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 8491-8496 [PMID: 21536878 DOI: 10.1073/pnas.1017091108]
52 贺龙梅. 1、蛋白酶活化受体2(PAR_2)活化YAP的分子机制及生物学功能研究; 2、MicroRNA-181b在炎性结肠癌发展过程中的表达变化. 北京: 北京协和医学院, 2016
53 Nhu QM, Shirey KA, Pennini ME, Stiltz J, Vogel SN. Proteinase-activated receptor 2 activation promotes an anti-inflammatory and alternatively activated phenotype in LPS-stimulated murine macrophages. *Innate Immun* 2012; 18: 193-203 [PMID: 21239455 DOI: 10.1177/1753425910395044]

同行评价
本文综述了PAR-2信号通路在FGIDs病理生理中的作用, 立意较新颖, 逻辑性较强, 对后续研究者做进一步的深入研究提供了思维方向.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1166-1172

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1166

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

文献综述 REVIEW

野生型胃肠间质瘤分子机制研究进展

姚思敏, 罗庆锋

姚思敏, 罗庆锋, 北京医院消化内科 北京市 100730

姚思敏, 在读硕士, 主要从事胃肠间质瘤分子机制的研究.

作者贡献分布: 本文由姚思敏编写完成; 罗庆锋审校.

通讯作者: 罗庆锋, 副教授, 100730, 北京市东城区东单大华路1号, 北京医院消化内科. luoqf2000@126.com

收稿日期: 2017-02-21
修回日期: 2017-03-17
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-08

背景资料
胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一类起源胃肠道间叶组织的肿瘤, 主要发生于消化系统, 多数存在*KIT*或*PDGFRA*基因突变, 无*KIT*和*PDGFRA*基因突变的GIST称为野生型GIST(WT-GIST).

Progress in understanding of molecular mechanisms of wild-type gastrointestinal stromal tumors

Si-Min Yao, Qing-Feng Luo

Si-Min Yao, Qing-Feng Luo, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Correspondence to: Qing-Feng Luo, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, 1 Dongdan Dahua Road, Dongcheng District, Beijing 100730, China. luoqf2000@126.com

Received: 2017-02-21
Revised: 2017-03-17
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-08

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most frequent mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract, 80%-95% of which have *KIT* and *PDGFRA* gene mutations. GISTs without gene mutations, including *KIT* and *PDGFRA* gene mutations, are called wild-type GISTs (WT-GISTs). The development of a molecular drug targeting tyrosine kinase inhibitor (TKI) has changed the therapeutic of GISTs with gene mutations; however, WT-GISTs are not sensitive to TKI. The molecular basis and mechanism of these characteristics should be elucidated.

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

Key Words: Wild type gastrointestinal stromal tumor; Molecular mechanism; Genetic mutation

Yao SM, Luo QF. Progress in understanding of molecular mechanisms of wild-type gastrointestinal stromal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1166-1172 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1166.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1166

摘要

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化系最常见的间叶源性肿瘤, 80%-95%GIST存在*KIT*或*PDGFRA*基因突变, 未突变者称为野生型GIST(WT-GIST). 目前证实, 突变型GIST对酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)分子靶向治疗有效. 但WT-GIST通常对TKI类药物不敏感, 其分子理论基础、发生机制需明确阐述.

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

关键词: 野生型胃肠间质瘤; 分子机制; 基因突变

核心提要: 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)的主要发生机制是*KIT*和*PDGFRA*基因突变, 针对上述基因突变的治疗已较成熟,

同行评议者
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

但对野生型GIST(WT-GIST), 缺乏发病机制的研究和探索, 药物治疗多年来无重大突破, 迫切需要引起重视.

姚思敏, 罗庆锋. 野生型胃肠间质瘤分子机制研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1166-1172 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1166.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1166

0 引言

目前研究证实, 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)的主要发生机制是酪氨酸激酶受体*KIT*(v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog)和血小板源性生长因子受体α多肽*PDGFRA*(platelet derived growth factor receptor alpha)基因突变, 约80%-95%胃肠间质瘤存在*KIT*或*PDGFRA*基因突变, 未检测到*KIT*或*PDGFRA*基因突变的GIST称为野生型GIST(wild-type GIST, WT-GIST). 以甲磺酸伊马替尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)分子靶向药物的研制, 改变了GIST的治疗模式, 但WT-GIST对TKI类药物不敏感, 甚至耐药. 与突变型GIST相比, WT-GIST的发病年龄更年轻, 肿瘤相对更小, 梭形细胞型多见, CD117、DOG-1阳性表达率更低. 上述特点的分子理论基础、发生机制尚未阐明, 对WT-GIST治疗及预后所知甚少, 这些问题需在全面认识WT-GIST后才能解决. 对WT-GIST的进一步分析, 预示GIST未来将进行重新分型. 为此, 本文对WT-GIST分子机制研究进展进行综述.

1 WT-GIST定义

WT-GIST为一类异质性肿瘤, 形态学符合GIST, 免疫组织化学表达或不表达CD117、CD34、DOG-1, 基因检测未发现*KIT*或*PDGFRA*突变[1]. 美国国家综合癌症网络胃肠间质瘤诊疗指南中推荐对*KIT*基因外显子11、外显子9、外显子13、外显子17及*PDGFRA*基因外显子18、外显子12进行检测[2], 而现有研究证实*KIT*/*PDGFRA*共44个外显子, 故实际中有38个外显子未被常规检测[3]. Huss等[4]报道了部分WT-GIST患者复查中发现*KIT*基因外显子8的突变. Dufresne等[5]在WT-GIST中也证实*KIT*基因外显子10的突变. 我国一项研究, 也在WT-GIST中检测到*KIT*突变和*PDGFRA*突变[6]. 但普遍认为上述6种基因突变发生率高, 将44个基因全部纳入检测的实用性需要更多报道、发现后再次评定.

研发前沿
目前, WT-GIST亟待解决的问题: (1)缺乏重要相关基因探索方向、有效药物研究; (2)众多相关基因如何有效应用于临床.

2 WT-GIST分子机制

WT-GIST可能的发病机制有: 琥珀酸脱氢酶B(succinate dehydrogensase B, *SDHB*)基因缺失、原癌基因蛋白质BRAF(rapidly accelerated fibrosarcoma B)突变、Ⅰ型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type Ⅰ, NF1), 转录调控因子家族(ETS transcription factor 1, ETV1)等.

2.1 SDH缺陷型GIST *SDH*基因缺失的GIST称为*SDH*缺陷型GIST, 约50%的WT-GIST存在*SDHB*基因缺失, 见于90%儿童和10%成人野生型GIST[7], 尤以女性多见, 如为*SDHB*缺陷导致*SDHB*基因启动子过度甲基化, 表现为Carney三联征, 即多发胃间质瘤、副神经节瘤、肺软骨瘤三主征[8], 而Carney Stratakis综合征, 一种具有多发胃间质瘤、副神经节瘤倾向的遗传性疾病中*SDH*各亚型突变均有报道[9]. 该型WT-GIST大多以多灶性病变分布于胃内(尤其胃窦部), 值得注意的是, SDH缺陷型GIST不依据肿瘤大小及核分裂相进行良恶性判断, 多伴淋巴结转移, 但为惰性临床过程[10].

*SDH*基因编码的蛋白质以SDH复合物的形式存在于正常机体细胞线粒体内, 参与电子传递链, 完成琥珀酸像延胡索酸的转换[11]. 该复合物由4种亚单位(SDHA、SDHB、SDHC及SDHD)以及装配因子、铁硫蛋白和辅酶Q构成. 当机体细胞发生变异, SDH表达缺失, SDH复合物失活, 促进肿瘤细胞形成. 目前*SDH*基因缺失导致肿瘤形成的具体机制尚未完全明确. 认为可能与琥珀酸聚集导致缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor 1α, HIF1-α)稳定性增强[12-14], 激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)相关. 也有研究认为: 基于SDH缺陷型GIST较突变型GIST细胞DNA甲基化水平升高[15]、microRNA异常甲基化, 故与甲基化相关. 最新研究发现: SDHB缺陷型GIST中检测到胰岛素类似物生长因子1受体(insulin-like growth factor receptor 1, IGF-1R)RNA或蛋白的高表达, 因此, IGF-1R活化可能是SDHB缺陷型野生GIST的发病机制[16-18], linsitinib作为IGF-1R高选择性的小分子抑制剂[19], 正处于临床研究中, 期待成为

相关报道
本文引用文献包含了胃肠间质瘤领域较为经典的几篇文献, 同时涵盖了近年来有关WT-GIST分子机制的最新研究, 包括动物试验、药物试验等.

SDHB缺失的野生型GIST个体化治疗选择.

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)系统参与细胞周期调控及多种病理过程, 尤其是对恶性肿瘤发生起关键调节作用[20]. IGF系统包括受体IGF-1R(IGF-1 receptor)、IGF-2R, 配体IGF-l、IGF-2以及相关结合蛋白IGF-BP(IGF-binding proteins). IGF-l、IGF-2表达及其强度被认为与肿瘤的预后明显相关[21,22]. IGF受体与配体结合, 参与细胞酪氨酸残基磷酸化, 转导信号, 触发抗凋亡和促增生通路[23].

Wei等[24]发表的一篇个案, 报道了1例SDH缺陷型GIST女性患者伊马替尼治疗期间, 复发2次的特殊病史. 该病例于第2次手术中行二代全基因测序, 发现病损细胞几乎全部检测到抑癌基因*TP53*(tumor protein P53)杂合突变. 提示二代测序在靶向治疗前的重要评价作用, 可以避免长期无效药物治疗. 同时提示SDH缺陷型GIST可能存在其他基因突变或者基因转变. 不同于大部分SDH缺陷型GIST惰性表现, 伴异基因突变后, 肿瘤生物学行为更具侵袭性. 但*TP53*基因乃至其他基因突变在SDH缺陷型GIST中的作用, 尚需要大量数据分析.

2.2 *BRAF*基因突变 BRAF属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶RAF家族成员, 通过MAPK(mitogen activated protein kinase)信号通路调节细胞周期及细胞增殖[25,26]. *BRAF*基因最常见的活化突变位于第15号外显子, DNA链上胸腺嘧啶取代腺嘌呤(T-A), 使氨基酸残基第600位上缬氨酸转化为谷氨酸(V600E), 常见于甲状腺乳头状癌和黑色素瘤. BRAF在KIT下游突变, 活化V600E, 从而使细胞在缺乏KIT指导下持续增殖, 故存在*BRAF*突变的GIST对酪氨酸激酶抑制剂不敏感, 亦或原发耐药[27]. BRAF突变型GIST更易发生于女性, 多见于小肠, 常为梭形细胞型, 肿瘤显示出高度恶性倾向, 但在体积小(≤5 mm)或无核分裂活性的GIST也可发生BRAF突变. 目前认为KIT/PDGFRA与BRAF表达呈负相关. 一项大宗数据研究[28]显示, 127例野生型GIST中有7例存在BRAF V600E突变, 所有BRAF突变GIST均为野生型. Hostein等[29]分析了321例GIST患者, 其中70例为野生型GIST, 同样有7例野生型GIST检测到BRAF V600E突变, KIT/PDGFRA突变患者中未发现BRAF突变. KIT、PDGFRA和BRAF均阴性的GIST称为“三阴性GIST”, 足以见得BRAF在*GIST*基因研究中的重要地位. 但Miranda等[30]报道了1例伊马替尼耐药患者同时表达KIT和BRAF, 通过体外实验发现BRAF可影响KIT阳性伊马替尼敏感病例对该药的反应, 这也说明BRAF突变可能为酪氨酸酶抑制剂原发耐药机制, 同时也推测, BRAF抑制剂或可作为GIST患者新的治疗药物. 近期, 首例BRAF突变并转移的GIST患者接受BRAF抑制剂dabrafenib治疗的一期试验, 该患者既往曾接受MEK抑制剂治疗, 使用dabrafenib达疾病稳定(缓解17%)8 mo后出现进展, 再次行全基因检测发现*PIK3CA*、*CDKN2*突变, 考虑BRAF抑制剂治疗中可能诱发新的基因突变, 导致二次耐药[31]. 美国食品药品管理局批准了3项靶向BRAF V600E药物(vemurafenib、dabrafenib、trametinib)在野生型*BRAF*突变的GIST患者进行临床研究, 后续结果值得期待.

2.3 NF1相关性GIST Ⅰ型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type Ⅰ, NFl)相关性GIST: 神经纤维瘤病为一种常见的常染色体显性遗传病[32], 致病基因为17号染色体上*NF1*抑癌基因, 其编码的NF1蛋白是RAS激酶的负向调节因子, 该蛋白丢失激活了RAS及其下游激酶, 包括MEK-MAPK通路, 加之后续GIST特异性转录网络主调节基因*ETV1*的过度表达, 可能为NF1-GIST的发生机制[33]. 与正常人群相比, NFl患者GIST发病率更高, 发病年龄更年轻, 好发于小肠(包括十二指肠). NF1患者常发展成多个原发性肿瘤, 有时与小肠Cajal细胞增生相关. 部分NFl相关性GIST表达S-100蛋白, 组织学上以单纯梭形细胞形态多见, 肿瘤细胞免疫组织化学CDl17呈强阳性表达. 大部分NF1相关性GIST体积小, 核分裂活性低, 预后较好. Gasparotto等[34]研究纳入22例入组前无NF1疾病诊断及临床表现的KIT/PDGFRA/BRAF/SDH阴性GIST患者, 上述患者称为“四阴性GIST”, 发现大部分患者病变位于小肠, 女性患者偏多, 60%(13/22)“四阴性”GIST存在*NF1*基因突变, 包括错义突变、无义突变、诱导蛋白截断、剪接位点附近的突变、缺失. 日本一项多中心研究纳入了1528例GIST患者, 根据NIH诊断标准确诊了18例NF1, 研究同样发现NF1患者并存GIST时, 具有多发于小肠、低核分裂相、梭形细胞多见等特点, 与单纯GIST

对比, 发病年龄、性别、肿瘤大小、复发倾向均未发现明显差异, 与多项报道相同, 该研究同样发现NF1-GIST中绝大部分为野生型, 并对伊马替尼耐药[35]. 瑞典癌症中心流行病学统计显示, NFI患者GIST终身患病率为7%[36], 可见, 对NF1患者需重视伴发GIST的风险.

2.4 *ETV1*基因突变 ETS(E26 transformation specific or E-twenty-six)家族是最大的信号依赖转录调控因子家族之一[37,38], ETVl为ETS家族成员, 在乳腺癌、黑色素瘤、前列腺癌中表达, *ETV1*基因可与其他基因融合产生嵌合体蛋白导致细胞恶变. Chi等[39]发现ETVl在GIST细胞中存在异常表达, 显著高于其他肿瘤组织. 动物模型中ETVl亦呈强表达, 敲除ETVl后, GIST起源细胞ICC出现缺失[40], 故可认为ETV1参与GIST形成, 但ETV1在WT-GIST中表达是否具有特异性, 目前尚无足够证据证实. ETV6-NTRK3融合基因最早在婴儿纤维肉瘤中描述, 是12号染色体ETV6外显子与15号染色体NTRK3外显子发生的融合[41]. 回顾文献, 仅有1例ETV6-NTRK3融合基因GIST, 该病例为1例44岁男性直肠GIST, 细胞学形态为上皮细胞形, 具有较高核分裂相, 表达CD117、DOG1, 基因缺乏KIT、PDGFRA、BRAF突变, 无*SDHB*缺陷, 为“四阴性GIST”, 手术后无病生存期>44 mo[42]. 该文献提出: ETV6-NTRK3融合基因可能通过促进IGF1R下游级联活化、替代细胞核内IRS1通路, 实现GIST一部分发展. ETV1及其基因融合在控制WT-GIST发生、发展过程尚需要更多数据支持, 目前没有该基因的靶向药物治疗研究.

2.5 *KRAS*基因突变 *KRAS*(kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)是Kirsten大鼠肉瘤病毒细胞同源癌基因[43], 与HRAS、NRAS同属RAS家族成员, KRAS编码胞内蛋白, 参与细胞增殖、分裂的信号传递, 控制GTP酶活化, KRAS突变后干扰了正常GTP酶功能. 改变了RAS-RAF-MAPK信号传导通路, 从而导致细胞过度增殖, 进一步形成肿瘤[44]. *KRAS*突变常见于结肠癌、胰腺癌、肺腺癌[45]. 仅有一些个案报道证实*KRAS*在GIST中存在突变, *KRAS*突变在GIST发生中的作用机制仍不清楚, 现有资料并未显示*KRAS*突变在野生型GIST中表达率高于突变型GIST. 一项514例GIST的大样本队列研究, 包含117例WT-GIST, 通过标准PCR核酸扩增、Sanger直接检测PCR蛋白产物方法, 均未发现*KRAS*基因12、13号密码子在WT-GIST中的突变[46], 推测*KRAS*在WT-GIST中表达阳性率极低, 也预示该基因突变可能并未参与WT-GIST发生.

2.6 其他机制 一项国内研究发现, WT-GIST二代测序最常见的5个基因突变依次为抑癌基因*TP53*、*ROS1*融合基因、*NF1*、*ATRX*(α-thalassemia/mental retardation syndrome X linked gene)和*KIT*, 但没有证实上述突变是否与GIST的发生相关[6], 仍需要研究证实上述基因与GIST的相关性. Hechtman等[47]分析了无*SDHB*缺陷的8例WT-GIST存在*ARID1A*(AT-rich interactive domain 1A gene)、*TP53*和*KRAS*等基因突变. *ARID1*缺失突变可增加AKT磷酸化及PI3K/AKT通路的活化, 从而使肿瘤细胞增殖, 针对该基因的靶向药物未来可能开启WT-GIST治疗新篇章. *TP53*突变提示无进展生存期缩短, 预后差. 降钙素受体样受体基因(calcitonin receptor like receptor gene, CALCRL)是一种G蛋白耦联受体, 在血管瘤和胶质瘤中强表达[48,49]. 现有研究发现CALCRL作为肾上腺素及降钙素基因相关肽受体(calcitonin receptor like receptor, CRLR)在WT-GIST中过度表达[50]. 另外, 22型胶原α1(collagen type ⅩⅩⅡ alpha 1, COL22A1)属于胶原蛋白家族成员, 作为细胞黏附配体分布于组织接合部位, 从而黏附皮肤上皮细胞和成纤维细胞, 该配体也在野生型GIST中过度表达[51]. 上述两种蛋白受体的发现, 或可作为诊断WT-GIST的标记, 但报道仅包含几例患者, 大量数据仍缺乏.

创新盘点
本文详细总结了目前对WT-GIST较为认同的观点及新近发现的分子机制研究进展, 具有较高参考意义.

3 结论

WT-GIST可能的发病机制包括*SDHB*基因缺失、原癌基因*BRAF*突变、*NF1*疾病相关、*ETV1*基因突变等, 目前研究对上述4种机制有比较详细的阐述. 另有众多报道分析了WT-GIST发生、发展的可能分子机制, 但目前没有统一观点, 诸多问题需要更多经验和探索.

4 参考文献

1 李健. 胃肠间质瘤分子机制及药物研究进展. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 1316-1320
2 Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report:

应用要点
通过对WT-GIST分子机制的明确阐述, 能够灵活有效指导临床和对科研工作中对相关基因的探索.

update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 Suppl 2: S1-S41; quiz S42-S44 [PMID: 20457867]

3 Wardelmann E, Schildhaus HU, Merkelbach-Bruse S, Büttner R. [Therapeutic targets in gastrointestinal stromal tumors]. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2006; 90: 73-79 [PMID: 17867582]

4 Huss S, Künstlinger H, Wardelmann E, Kleine MA, Binot E, Merkelbach-Bruse S, Rüdiger T, Mittler J, Hartmann W, Büttner R, Schildhaus HU. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del). *Mod Pathol* 2013; 26: 1004-1012 [PMID: 23599150 DOI: 10.1038/modpathol.2013.47]

5 Dufresne A, Alberti L, Brahmi M, Kabani S, Philippon H, Pérol D, Blay JY. Impact of KIT exon 10 M541L allelic variant on the response to imatinib in aggressive fibromatosis: analysis of the desminib series by competitive allele specific Taqman PCR technology. *BMC Cancer* 2014; 14: 632 [PMID: 25174682 DOI: 10.1186/1471-2407-14-632]

6 Gao J, Li J, Li Y, Li Z, Gong J, Wu J, Liu N, Dong B, Qi C, Li J, Shen L. Intratumoral KIT mutational heterogeneity and recurrent KIT/PDGFRA mutations in KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors. *Oncotarget* 2016; 7: 30241-30249 [PMID: 26848617 DOI: 10.18632/oncotarget.7148]

7 时姗姗, 饶秋, 周晓军. 野生型胃肠道间质瘤的研究进展. 中华病理学杂志 2015; 44: 69-72

8 Belinsky MG, Rink L, von Mehren M. Succinate dehydrogenase deficiency in pediatric and adult gastrointestinal stromal tumors. *Front Oncol* 2013; 3: 117 [PMID: 23730622 DOI: 10.3389/fonc.2013.00117]

9 Wang YM, Gu ML, Ji F. Succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2303-2314 [PMID: 25741136 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2303]

10 Celestino R, Lima J, Faustino A, Vinagre J, Máximo V, Gouveia A, Soares P, Lopes JM. Molecular alterations and expression of succinate dehydrogenase complex in wild-type KIT/PDGFRA/BRAF gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 503-510 [PMID: 22948025 DOI: 10.1038/ejhg.2012.205]

11 Gottlieb E, Tomlinson IP. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 857-866 [PMID: 16327764 DOI: 10.1038/nrc1737]

12 Burnichon N, Brière JJ, Libé R, Vescovo L, Rivière J, Tissier F, Jouanno E, Jeunemaitre X, Bénit P, Tzagoloff A, Rustin P, Bertherat J, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3011-3020 [PMID: 20484225 DOI: 10.1093/hmg/ddq206]

13 Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003; 9: 677-684 [PMID: 12778166 DOI: 10.1038/nm0603-677]

14 Pollard PJ, Brière JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC, Hunt T, Mitchell M, Olpin S, Moat SJ, Hargreaves IP, Heales SJ, Chung YL, Griffiths JR, Dalgleish A, McGrath JA, Gleeson MJ, Hodgson SV, Poulsom R, Rustin P, Tomlinson IP. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2231-2239 [PMID: 15987702 DOI: 10.1093/hmg/ddi227]

15 Kelly L, Bryan K, Kim SY, Janeway KA, Killian JK, Schildhaus HU, Miettinen M, Helman L, Meltzer PS, van de Rijn M, Debiec-Rychter M, O'Sullivan M. Post-transcriptional dysregulation by miRNAs is implicated in the pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor [GIST]. *PLoS One* 2013; 8: e64102 [PMID: 23717541 DOI: 10.1371/journal.pone.0064102]

16 Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1712-1721 [PMID: 21997692 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182260752]

17 Chou A, Chen J, Clarkson A, Samra JS, Clifton-Bligh RJ, Hugh TJ, Gill AJ. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs are characterized by IGF1R overexpression. *Mod Pathol* 2012; 25: 1307-1313 [PMID: 22555179 DOI: 10.1038/modpathol.2012.77]

18 Tarn C, Rink L, Merkel E, Flieder D, Pathak H, Koumbi D, Testa JR, Eisenberg B, von Mehren M, Godwin AK. Insulin-like growth factor 1 receptor is a potential therapeutic target for gastrointestinal stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 8387-8392 [PMID: 18550829 DOI: 10.1073/pnas.0803383105]

19 Songdej N, von Mehren M. GIST treatment options after tyrosine kinase inhibitors. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15: 493-506 [PMID: 24952730 DOI: 10.1007/s11864-014-0295-3]

20 Beadling C, Patterson J, Justusson E, Nelson D, Pantaleo MA, Hornick JL, Chacón M, Corless CL, Heinrich MC. Gene expression of the IGF pathway family distinguishes subsets of gastrointestinal stromal tumors wild type for KIT and PDGFRA. *Cancer Med* 2013; 2: 21-31 [PMID: 24133624 DOI: 10.1002/cam4.57]

21 Turney BW, Turner GD, Brewster SF, Macaulay VM. Serial analysis of resected prostate cancer suggests up-regulation of type 1 IGF receptor with disease progression. *BJU Int* 2011; 107: 1488-1499 [PMID: 20840329 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09556.x]

22 Chitnis MM, Yuen JS, Protheroe AS, Pollak M, Macaulay VM. The type 1 insulin-like growth factor receptor pathway. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6364-6370 [PMID: 18927274 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4879]

23 Lasota J, Wang Z, Kim SY, Helman L, Miettinen M. Expression of the receptor for type i insulin-like growth factor (IGF1R) in gastrointestinal stromal tumors: an immunohistochemical study of 1078 cases with diagnostic and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 114-119 [PMID: 22892600 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182613c86]

24 Wei CH, Pettersson J, Campan M, Chopra S, Naritoku W, Martin SE, Ward PM. Gain of TP53 Mutation in Imatinib-treated SDH-Deficient Gastrointestinal Stromal Tumor and Clinical Utilization of Targeted Next-generation Sequencing Panel for Therapeutic Decision Support. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016 Dec 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28027118 DOI: 10.1097/PAI.0000000000000482]

25 Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, Jones CM, Marshall CJ, Springer CJ, Barford D, Marais R. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004; 116: 855-867 [PMID: 15035987 DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00215-6]

26 Martinho O, Gouveia A, Viana-Pereira M, Silva P, Pimenta A, Reis RM, Lopes JM. Low frequency of MAP kinase pathway alterations in KIT and PDGFRA wild-type GISTs. *Histopathology* 2009; 55: 53-62 [PMID: 19614767 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03323.x]

27 Agaimy A, Terracciano LM, Dirnhofer S, Tornillo L, Foerster A, Hartmann A, Bihl MP. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2009; 62: 613-616 [PMID: 19561230 DOI: 10.1136/jcp.2009.064550]

28 Huss S, Pasternack H, Ihle MA, Merkelbach-Bruse S, Heitkötter B, Hartmann W, Trautmann M, Gevensleben H, Büttner R, Schildhaus HU, Wardelmann E. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFRA wildtype GISTs are rare events. *Hum Pathol* 2017 Jan 31. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28159677 DOI: 10.1016/j.humpath.2017.01.005]

29 Hostein I, Faur N, Primois C, Boury F, Denard J, Emile JF, Bringuier PP, Scoazec JY, Coindre JM. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 141-148 [PMID: 20023270 DOI: 10.1309/AJCPPCKGA2QGBJ1R]

30 Miranda C, Nucifora M, Molinari F, Conca E, Anania MC, Bordoni A, Saletti P, Mazzucchelli L, Pilotti S, Pierotti MA, Tamborini E, Greco A, Frattini M. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1769-1776 [PMID: 22282465 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2230]

31 Falchook GS, Trent JC, Heinrich MC, Beadling C, Patterson J, Bastida CC, Blackman SC, Kurzrock R. BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance. *Oncotarget* 2013; 4: 310-315 [PMID: 23470635 DOI: 10.18632/oncotarget.864]

32 Bajor J. [Gastrointestinal stromal tumors in neurofibromatosis type 1]. *Orv Hetil* 2009; 150: 149-153 [PMID: 19144598 DOI: 10.1556/OH.2009.28478]

33 Nannini M, Astolfi A, Urbini M, Indio V, Santini D, Heinrich MC, Corless CL, Ceccarelli C, Saponara M, Mandrioli A, Lolli C, Ercolani G, Brandi G, Biasco G, Pantaleo MA. Integrated genomic study of quadruple-WT GIST (KIT/PDGFRA/SDH/RAS pathway wild-type GIST). *BMC Cancer* 2014; 14: 685 [PMID: 25239601 DOI: 10.1186/1471-2407-14-685]

34 Gasparotto D, Rossi S, Polano M, Tamborini E, Lorenzetto E, Sbaraglia M, Mondello A, Massani M, Lamon S, Bracci R, Mandolesi A, Frate E, Stanzial F, Agaj J, Mazzoleni G, Pilotti S, Gronchi A, Dei Tos AP, Maestro R. Quadruple-Negative GIST Is a Sentinel for Unrecognized Neurofibromatosis Type 1 Syndrome. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 273-282 [PMID: 27390349 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0152]

35 Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, Wataya-Kaneda M. Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. *J Gastroenterol* 2016; 51: 571-578 [PMID: 26511941 DOI: 10.1007/s00535-015-1132-6]

36 Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009; 10: 508-515 [PMID: 19410195 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70033-6]

37 Jedlicka P, Gutierrez-Hartmann A. Ets transcription factors in intestinal morphogenesis, homeostasis and disease. *Histol Histopathol* 2008; 23: 1417-1424 [PMID: 18785124 DOI: 10.14670/HH-23.1417]

38 Kubota D, Yoshida A, Tsuda H, Suehara Y, Okubo T, Saito T, Orita H, Sato K, Taguchi T, Yao T, Kaneko K, Katai H, Kawai A, Kondo T. Gene expression network analysis of ETV1 reveals KCTD10 as a novel prognostic biomarker in gastrointestinal stromal tumor. *PLoS One* 2013; 8: e73896 [PMID: 23977394 DOI: 10.1371/journal.pone.0073896]

39 Chi P, Chen Y, Zhang L, Guo X, Wongvipat J, Shamu T, Fletcher JA, Dewell S, Maki RG, Zheng D, Antonescu CR, Allis CD, Sawyers CL. ETV1 is a lineage survival factor that cooperates with KIT in gastrointestinal stromal tumours. *Nature* 2010; 467: 849-853 [PMID: 20927104 DOI: 10.1038/nature09409]

40 Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST)--the next frontiers. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 575-583 [PMID: 20385106 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.04.006]

41 Ran L, Sirota I, Cao Z, Murphy D, Chen Y, Shukla S, Xie Y, Kaufmann MC, Gao D, Zhu S, Rossi F, Wongvipat J, Taguchi T, Tap WD, Mellinghoff IK, Besmer P, Antonescu CR, Chen Y, Chi P. Combined inhibition of MAP kinase and KIT signaling synergistically destabilizes ETV1 and suppresses GIST tumor growth. *Cancer Discov* 2015; 5: 304-315 [PMID: 25572173 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0985]

42 Brenca M, Rossi S, Polano M, Gasparotto D, Zanatta L, Racanelli D, Valori L, Lamon S, Dei Tos AP, Maestro R. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *J Pathol* 2016; 238: 543-549 [PMID: 26606880 DOI: 10.1002/path.4677]

43 Parada LF, Tabin CJ, Shih C, Weinberg RA. Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene. *Nature* 1982; 297: 474-478 [PMID: 6283357 DOI: 10.1038/297474a0]

同行评价

本文对于临床进一步认识野生型GIST具有参考价值, 并为今后的治疗提供一定线索.

44 Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Oda K, Okada J, Rauen K, McCormick F. Cancer targets in the Ras pathway. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; 70: 461-467 [PMID: 16869784 DOI: 10.1101/sqb.2005.70.044]
45 Fernández-Medarde A, Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer* 2011; 2: 344-358 [PMID: 21779504 DOI: 10.1177/1947601911411084]
46 Lasota J, Xi L, Coates T, Dennis R, Evbuomwan MO, Wang ZF, Raffeld M, Miettinen M. No KRAS mutations found in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): molecular genetic study of 514 cases. *Mod Pathol* 2013; 26: 1488-1491 [PMID: 23702733 DOI: 10.1038/modpathol.2013.89]
47 Hechtman JF, Zehir A, Mitchell T, Borsu L, Singer S, Tap W, Oultache A, Ladanyi M, Nafa K. Novel oncogene and tumor suppressor mutations in KIT and PDGFRA wild type gastrointestinal stromal tumors revealed by next generation sequencing. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 177-184 [PMID: 25427437 DOI: 10.1002/gcc.22230]
48 Benes L, Kappus C, McGregor GP, Bertalanffy H, Mennel HD, Hagner S. The immunohistochemical expression of calcitonin receptor-like receptor (CRLR) in human gliomas. *J Clin Pathol* 2004; 57: 172-176 [PMID: 14747444 DOI: 10.1136/jcp.2003.12997]
49 Watkins HA, Walker CS, Ly KN, Bailey RJ, Barwell J, Poyner DR, Hay DL. Receptor activity-modifying protein-dependent effects of mutations in the calcitonin receptor-like receptor: implications for adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide pharmacology. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 772-788 [PMID: 24199627 DOI: 10.1111/bph.12508]
50 Barwell J, Gingell JJ, Watkins HA, Archbold JK, Poyner DR, Hay DL. Calcitonin and calcitonin receptor-like receptors: common themes with family B GPCRs? *Br J Pharmacol* 2012; 166: 51-65 [PMID: 21649645 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01525.x]
51 Koch M, Schulze J, Hansen U, Ashwodt T, Keene DR, Brunken WJ, Burgeson RE, Bruckner P, Bruckner-Tuderman L. A novel marker of tissue junctions, collagen XXII. *J Biol Chem* 2004; 279: 22514-22521 [PMID: 15016833 DOI: 10.1074/jbc.M400536200]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1173-1178

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1173

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

文献综述 REVIEW

肝外胆管梗阻的支架治疗研究进展

梁运啸, 黄鹏宇, 农 兵

梁运啸, 黄鹏宇, 农兵, 广西壮族自治区人民医院消化科 广西壮族自治区南宁市 530021

梁运啸, 副主任医师, 主要从事消化内镜诊治方向的研究.

作者贡献分布: 本文综述由梁运啸与黄鹏宇完成; 农兵负责审校.

通讯作者: 农兵, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院消化科.
nbinggx@qq.com
电话: 0771-2186185

收稿日期: 2017-02-27
修回日期: 2017-03-29
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-08

Biliary stenting for treatment of extrahepatic bile duct obstruction

Yun-Xiao Liang, Peng-Yu Huang, Bing Nong

Yun-Xiao Liang, Peng-Yu Huang, Bing Nong, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Bing Nong, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. nbinggx@qq.com

Received: 2017-02-27
Revised: 2017-03-29
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-08

Abstract

Biliary stenting for treatment of extrahepatic bile duct obstruction has attracted increasing attention in the field of therapeutic endoscopy. The common causes of extrahepatic bile duct obstruction are choledocholithiasis, chronic inflammatory stricture of the bile duct, malignant biliary tumors, ampullary tumors, hilar cholangiocarcinoma, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Bile duct stent therapy is a palliative therapy to reduce jaundice, a preoperative treatment for surgical patients or an option for patients who are not suitable for surgery. However, there is no consensus on biliary stent treatment for extrahepatic bile duct obstruction, which makes clinical diagnosis and treatment faced with great challenges.

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

Key Words: Bile duct stent; Extrahepatic bile duct obstruction; Complication

Liang YX, Huang PY, Nong B. Biliary stenting for treatment of extrahepatic bile duct obstruction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1173-1178 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1173.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1173

摘要

胆管支架治疗肝外胆管梗阻已经是当前内镜下治疗的研究热点. 肝外胆管梗阻的常见病因有: 胆管结石、胆管慢性炎症狭窄、胆管恶性肿瘤、壶腹部肿瘤、肝门部胆管癌、慢性胰腺炎、胰头癌等. 胆管支架治疗可以是恶性肿瘤的姑息性退黄治疗, 也可以是外科手术前的暂时性退黄治疗或不宜手术患者的对症治疗. 但是关于胆管支架治疗肝外梗阻目前国内未有一致意见的报道, 统

背景资料
胆管支架治疗肝外胆管梗阻已经是当前内镜下治疗的研究热点. 肝外胆管梗阻的常见病因有: 胆管结石、胆管慢性炎症狭窄、胆管恶性肿瘤、壶腹部肿瘤、肝门部胆管癌、慢性胰腺炎、胰头癌等. 胆管支架治疗可以是恶性肿瘤的姑息性退黄治疗, 也可以是外科手术前的暂时性退黄治疗或不宜手术患者的对症治疗.

同行评议者
耿智敏, 主任医师, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科; 管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科; 王德盛, 教授, 主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科; 周谊霞, 副教授, 贵阳医学院护理学院

研发前沿
新型胆道支架如生物可降解支架、覆膜金属支架等不断研究发展, 对各种不同类型的支架在临床实践中的应用也在不断探索. 这些新材料新技术的疗效如何仍需更深入的研究.

一标准的缺失使得临床的诊治工作仍面临重大的挑战.

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

关键词: 胆管支架; 肝外胆管梗阻; 并发症

核心提要: 近年来, 国内外对胆管支架治疗在临床应用的深入探讨和研究取得了很大的发展, 现就肝外胆管梗阻支架治疗的发展、临床指征、支架分类及其特征、术式、疗效及相关并发症等予以综述.

梁运啸, 黄鹏宇, 农兵. 肝外胆管梗阻的支架治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1173-1178 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1173.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1173

0 引言

梗阻性黄疸是由于肝外胆道系统梗阻使胆汁排泄受阻, **或肝内胆汁淤积所产生的一种常见**临床表现, **根据梗阻部位可分为肝内胆管梗阻**性和肝外胆管梗阻性黄疸, **其中肝外胆管梗阻**性黄疸指肝总管和胆总管梗阻引起的黄疸. **该**类梗阻性黄疸常用治疗方法包括: **传统外科手术(胆总管切开减压引流、胆总管十二指肠吻**合术或胆囊造瘘术等)、**经内镜下引流术、经**皮肝穿刺导管引流术、胆管支架置入治疗[1]等. 其中胆管支架置入治疗是指在内镜下经十二指肠乳头于肝外胆管内置入引流管以解除各种原因引起的肝外胆管梗阻的治疗手段. **近年来, 国内外对胆管支架治疗在临床应用的深入**探讨和研究取得了很大的发展, **现就肝外胆管**梗阻支架治疗的发展、临床指征、支架分类及其特征、术式、疗效及相关并发症等予以综述.

相关报道
近年来, EUS引导下的胆道引流术逐渐成为ERCP失败或无法完成后的替代方法, 通过EUS引导下经胃经肝内胆管穿刺造瘘术或经十二指肠经肝外胆管穿刺造瘘术并置入自膨式覆膜金属支架可实现胆汁内引流, 避免胆汁丢失或创伤较大的胆肠吻合手术, 提高了患者生活质量, 已成为胆道介入治疗领域的前沿技术.

1 胆管支架的发展

1970年德国Soehendra等[2]首次报道经内镜放置胆道内塑料支架用于治疗恶性梗阻性胆管疾病, 1985年Carrasco等[3]率先将原用于血管成型的可膨胀式金属支架用于胆道狭窄的治疗, 并在动物实验中获得成功. 1989年起世界各大内镜中心相继开展了内镜金属胆道支架的治疗, **并逐渐在美国、日本等少数国家成为一项**广泛用于治疗恶性胆管狭窄的介入放射学临床新技术[4]. **发展至今, 在取得良好效果的同时**逐步规范了技术标准. **国内1994年由周岱云率**先开展胆管金属支架置入术, **经过不断实践,**积累了丰富的经验. **现新型胆道支架如生物可**降解支架、覆膜金属支架等[5]不断研究发展, 对各种不同类型的支架在临床实践中的应用也在不断探索. **由于内镜技术及各种附件的发**展, **及胆道支架置入减黄效果肯定、创伤小、**适应证广及可反复应用等特点, **逐渐成为非手**术治疗恶性梗阻性黄疸的首选方法[6].

2 支架治疗的适应证及禁忌证

2.1 **适应证** 主要用于不愿或不宜进行外科手术治疗的肝外胆管良恶性狭窄及胆漏的患者. (1)良性胆管狭窄, **主要并发于胆囊切除术后、肝**移植术后、慢性胰腺炎、胰腺假性囊肿及其他相关的胆道疾病[7]. **可在内镜胆管扩张后应**用. **国内有研究指出经内镜置入胆道覆膜可回**收金属支架是目前治疗良性胆道梗阻较为理想的方法[8]; (2)胆管结石有以下情况者: **结石**过大, **内镜下取石困难; 不宜行内镜下乳头扩**约肌切开术; **高龄合并其他脏器功能不全不能**耐受长时间手术操作; **预防结石嵌顿或胆管炎**发作, **可作为术前准备; (3)恶性胆管梗阻**[9], 既可用于术前准备, **又是解除晚期恶性胆道梗阻**姑息性治疗措施. **成为对于生存期>3 mo且无**外科手术切除指征的恶性胆道梗阻患者标准治疗方式[10]. **近年来, 新兴发展的通过胆道支**架联合放射性粒子的胆管腔内近距离放射治疗胆道恶性肿瘤的治疗技术不断提出. **目前临**床上^{125}I粒子结合金属支架在治疗胆管恶性梗阻引起的黄疸、抑制肿瘤生长及延长患者生存时间等疗效得到肯定[8]; (4)硬化性胆管炎并发胆道狭窄[11]; (5)胆瘘[12].

2.2 **禁忌证** (1)有内镜下逆行性胰胆管造影术禁忌者: **如有上消化道狭窄、梗阻, 估计内镜**不可能抵达十二指肠降段者; **严重心、肺、**肾、肝功能不全及精神病患者; **非胆源性急性**胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作期; **有胆管狭窄**或梗阻, **而不具备胆管引流技术者; 其他上消**化道内镜检查禁忌者; (2)**病变性质不明者; (3)**肝内胆管广泛狭窄、高位梗阻、引流胆系十分有限者不宜; (4)**腔内生长型肿瘤或合并出血**者, **金属支架疗效往往极差.**

3 胆管支架的分类及其特点

3.1 **分类** 目前临床上最常用的胆管支架分为塑

料支架和金属支架两大类. 常用的传统塑料支架材料有聚乙烯、聚氨酯和聚四氟乙烯等, 包括笔直型及猪尾巴型2种. 构成金属支架的金属材料有镍钛合金丝的、不锈钢丝的、钽丝的等. 按其扩张方式可分为自膨式和气囊扩张式两大类. 其中自膨式金属支架, 临床主要有网状编织型与激光雕刻型2种, 依其有无覆膜, 又可分为裸支架和覆膜支架. 其作用原理是在释放后能靠不锈钢丝的弹性来恢复支架原形或靠记忆合金的形状记忆功能在设定的温度内膨胀. 气囊扩张式支架是用极细的不锈钢丝编织成管状网眼结构支架, 将支架缠绕于球囊导管的气囊部位, 送至胆管狭窄部位后, 气囊开始充气, 使支架扩张附着于扩张后的胆管壁上[13]. 此外, 目前还有各种经改良的支架, 如双层支架、抗返流支架[14]等.

3.2 特点

3.2.1 塑料支架特点: 文献报道, 塑料胆道支架平均开放持续时间是126 d, 通常用于预计生存期<3 mo的患者, 或用于良性胆管梗阻患者[15]. 且其价格相对比较便宜, 能以较小的经济代价就能获得较好的短期效果[16]. 但组织相容性较差, 容易刺激胆管炎症发生, 且容易发生细菌附着, 胆泥淤积, 另外其管径一般较小, 因此置入后阻塞率高, 必须定期更换. 但相对于金属支架, 塑料支架更容易更换.

3.2.2 金属支架特点: 相对于传统的塑料支架, 金属支架有着其自身诸多的优势而得到青睐. 通常认为金属支架平均通畅时间为10-12 mo, 而塑料支架为3-4 mo[17,18]. 国外最新的一项临床研究结果亦表明[19]: 与塑料支架相比, 金属支架在保持更持久的通畅率和延长生存时间方面具有明显的优势, 同时金属支架的并发症、需再次干预及胆管炎的发生率更低. 首先支架口径大, 其完全扩张后的口径可达7-12 mm, 是远非标准的塑料支架可比. 其偏大的口径可提高引流效果且延长再阻塞的时间. 再者金属支架扩张性能好, 其持续的弹性扩张力, 既可维持内腔开放又能有效防止支架的脱出, 解决了塑料支架易脱出问题. 另外金属材料光洁, 且与胆管壁接触面相对小, 可被胆管上皮覆盖, 可使胆泥不易黏附沉积, 并防止细菌增生, 其持久通畅性能好. 但金属支架因价格昂贵, 在临床上使用仍受到一定的限制[20]. 有文献[21]指出, 金属支架可维持良好的梗阻症状缓解时间达到6 mo, 并保持较低的并发症及再干预发生率. 因此从经济-效益方面考虑, 金属支架适用于生存期预计至少3 mo的患者.

根据有无覆膜, 金属支架可分裸支架和覆膜支架. 裸金属支架主要应用于恶性胆道狭窄, 尤其是肝门部狭窄. 但置入裸金属支架后易刺激胆管壁上皮及肉芽组织增生, 远期仍会发生再阻塞. 相对于裸金属支架, 覆膜支架可分为全覆膜和部分覆膜支架, 其优点是因其表面有覆膜材料, 能阻止肿瘤向支架内生长, 而且其覆膜结构又增加了载体的功能, 如相继出现了覆膜支架+局部放化疗[22](携带放射性粒子、化疗药物或抑癌因子)、覆膜支架+磁化靶向治疗等. 大部分研究文献认为覆膜支架在保持胆管通畅时间方面则优于裸金属支架, 但两者对于患者生存期并无明显影响. 国外一项最新的Meta分析研究[21]认为: 与塑料支架对比, 裸金属支架在治疗恶性肝外胆管梗阻方面具有更持久的通畅率和更长的生存时间, 而部分覆膜或全覆膜金属支架并不具有这些优势. 也有研究指出对于良性胆道狭窄、胆管直径≥6 mm且金属覆膜支架未覆盖胆囊管的患者, 全覆膜自膨式金属支架治疗12 mo后胆道狭窄缓解率不劣于置入多个塑料支架, 因此, 金属支架对胆道良性狭窄的患者是合适的治疗选择[20].

3.2.3 生物可降解支架特点: 目前新型支架研究发展的热点, 在于医工结合, 在于支架材料的创新发展, 随着医学生物材料工艺的发展, 新型胆道支架生物可降解支架应运而生. 其组织相容性好, 可完全降解, 并且有相对大的直径, 能有效延长支架的通畅期, 减少细菌膜的堆积和胆胰管上皮的增生性改变, 因而有潜在良好的应用前景. 施纯朝等[23]研究表明聚丙交酯/乙交酯胆道支架具有良好的体外降解性及生物相容性, 可在机体发生化学反应而降解代谢排出, 避免了支架的再取出, 支架本身或降解产物没有毒性, 不会引起凝血、炎症、纤维化、上皮增生以及免疫排斥反应. 另有研究[24]指出, 生物可降解支架可以携带并缓慢释放药物, 比如抗炎、抗纤维化、抗增生、抗肿瘤等药物, 防止组织的增生堵塞支架和局部消灭肿瘤细胞. 国内有研究[25]指出, 生物可降解支架携紫杉醇涂层能有效抑制猪损伤后胆管狭窄, 对胆管正常愈合无明显负面影响, 但药物剂量与疗效评定需进一步研究.

创新盘点

近年来, 国内外对胆管支架治疗在临床应用的深入探讨和研究取得了很大的发展, 本文就肝外胆管梗阻支架治疗的发展、临床指征、支架分类及其特征、术式、疗效及相关并发症等的研究进展予以综述.

应用要点

通过对胆道支架置入的适应证、种类的选择、术式、疗效等进展的了解及掌握, 以提高临床医生对胆道梗阻性黄疸患者诊治能力, 为患者提供最优方案, 仍然是临床医生需要不断努力的地方. 在未来, 胆道支架仍需不断朝价格经济、置入操作简单、降低术后并发症方向发展.

4 支架的置入方式

胆道支架置入在胆道梗阻性疾病的治疗中应用日渐广泛, 并形成多种支架置入方式. 目前胆管内支架置入方式主要有经内镜下、经皮经肝胆管(percutaneous transhepatic cholangial, PTC)以及外科手术[26]. 随着医学的发展, 目前国内外学者普遍认为, 经内镜下放置内支架引流是一种安全、有效、符合现代医学发展方向的解除胆道梗阻方法[26-29]. 有研究[30]提出, 现经内镜支架引流已成为治疗恶性梗阻性黄疸的首选方法. 一般PTC途径适用于肝内胆管或肝门部胆管狭窄者支架的安放, 而内镜途径常用于肝门以下的胆道狭窄. 然而, 经皮肝穿刺胆管支架置入与前者相比法操作相对简单, 经该途径到达胆管狭窄部的距离较经内镜途径短, 因此导丝方向的可控性比经内镜途径好, 且对于肝门部的高位胆管梗阻, PTC置入多个支架更能充分引流, 达到更好的退黄效果. 常用的方法有: 经皮单通道双支架置入(支架置入后呈“7”型、“反7”型、“T”型), 经皮双通道双支架置入(支架置入后呈“Y”型). 但此法并发症较多, 如腹痛、出血、感染、气胸、胰腺炎及肝脓肿等, 通常是保留给无法行经内镜支架置入的患者. 上述两种方法可联合运用, 可以提高插管成功率和置管的准确性, 如PTCD与ERCP对接[31,32]. 最近的荟萃分析研究[33]显示对于肝门部胆管恶性梗阻(尤其是Bismuth分型[34]Ⅱ型、Ⅲ型), 内镜下放置双侧支架通畅期优于单侧, 但单侧或双侧胆道支架引流均安全、有效. 随着超声设备及内镜技术的不断发展, 近年来国内外有经验的内镜中心逐渐开展通过EUS引导下胆道支架置入治疗梗阻技术[35-37]. 李明等[38]在超声内镜下引导下行胆管支架置入引流治疗恶性梗阻性黄疸105例表明操作成功率达98.1%, 术后并发症发生率为7.62%, 随访半年生存率63.8%, 认为该项技术具有操作简便, 并发症少, 存活率较高, 并可根据超声内镜对肿瘤进行分期. 甚至有文献[35]指出, 因其安全、短期疗效确切且操作成功率较高, 超声内镜引导下胆道支架置入可作为常规ERCP胆管支架置入失败后的补救措施. 由此可见, 胆道支架置入可有多种选择方式, 各有其优缺点. 在临床实践中应根据患者全身及局部情况综合评估后选择使用, 以提高安全性、有效性, 达到个体化治疗.

5 疗效

胆管支架置入是解除肝外胆管梗阻的重要治疗手段, 特别在晚期恶性肿瘤所致胆管梗阻的姑息治疗中. 恶性梗阻性黄疸由于长期胆汁瘀积, 致患者恶心厌食导致营养不良、代谢紊乱, 增加了对肠道细菌和内毒素的易感性, 很容易诱发胆道系统感染, 如果不采取有效的治疗手段, 其平均生存期不足3 mo[39]. 咸蕾等[40]对74例晚期恶性梗阻性黄疸患者行胆道支架置入术后疗效分析显示治疗后黄疸、皮肤瘙痒症状明显好转, 肝功能恢复, 术后3 mo生存率94.6%, 6 mo生存率60. 8%. 费圣贤等[41]对胆道支架联合^{125}I粒子腔内治疗胆管癌恶性黄疸研究显示联合^{125}I粒子腔内照射治疗较单纯支架置入治疗, 在具有相同减黄效果同时, 亦可有效抑制胆管肿瘤生长、延长患者生存期及支架通畅时间. 张凯等[42]的研究分析表明支架置入术联合抗肿瘤治疗能明显延长支架通畅时间. 胆道支架治疗既可加速黄疸减退、迅速缓解病情, 又可建立近似生理的胆汁循环, 是恶性肿瘤晚期梗阻性黄疸有效的姑息性治疗方法, 联合抗肿瘤综合治疗, 更能加强其疗效. 此外, 与传统外科手术吻合治疗恶性梗阻性黄疸比较, 有研究[43]表明内镜下胆管支架置入引流在减黄效果方面与手术引流相仿且不增加死亡率、术后胆道感染及术后胰腺炎等风险与手术引流相比, 内镜下胆道支架置入引流具有住院时间短、住院费用少、微创(即减少术后并发症)等优势.

6 并发症

胆管支架置入无论采取何种术式, 均属于侵入性操作, 不可绝对避免的出现相关的并发症. 在支架置入过程中可出现休克、穿孔、出血、放置失败、胆心反射等并发症. 支架置入后, 国内报道全覆膜金属支架治疗良性胆管狭窄发生支架移位为5.7%[44], 低于国外报道的39%[45]. Li Sol等[46]指出支架置入30 d内胆道感染发生率为6.5%. 此外国外单中心研究报道[47]行ERCR术后胰腺炎发生率为3.17%, 胆道支架的置入可增加胰腺炎的发生率. 此外其诱发的高淀粉酶血症、胆道出血[48]等均有报道. 支架置入后远期的并发症主要是胆道的梗阻, 有研究指出50%以上的恶性梗阻的患者在支架置入术后会再次发生胆道梗阻[45], 主要原因有内

膜增生、肉芽组织增长、肿瘤生长、胆砂淤积等[29]. 应对再梗阻的措施有应用改良覆膜支架、肿瘤综合治疗、抗生素预防胆砂淤积等, 此外, 对于支架再狭窄, 可再次介入治疗[49][光动力治疗、胆道内射频消融术(radio frequency ablation, RFA)、内镜下胆道RFA等], 塑料支架再狭窄可更换支架, 取出后再次放置金属或者塑料支架, 金属支架可选择支架内支架置入解除阻塞等[50], 根据患者具体情况选择处理方案. 尽管现对于支架堵塞再通提出了选用大内径的支架, 改进支架的设计和材料、更换支架等方式来解决, 但支架堵塞及移位仍是内镜支架治疗手段一仍需不断探究攻克的医学难题.

7 结论

肝外胆管梗阻支架置入术以其微创性及肯定的疗效逐渐广泛用于临床, 是目前解决良恶性肝外胆管病变引起的肝外胆管梗阻的主要手段之一. 对于塑料支架及金属支架, 其生物相容性均需有待提高及远近期并发症仍是支架置入治疗术后关注的重点. 随着医学生物材料的发展, 胆管覆膜支架及生物可降解支架不断得到研究发展, 且逐步进入临床. 但对于临床医生而言, 综合评估患者的病情, 对支架置入的适应证、种类的选择、术式等严格把握, 以达到对患者的最优方案, 仍然是临床医生需要不断努力的地方. 在未来, 胆道支架仍需不断朝价格经济、置入操作简单、降低术后并发症方向发展.

8 参考文献

1 马少军, 翟仁友, 赵峰. 恶性梗阻性黄疸的介入治疗进展. 中华介入放射学电子杂志 2016; 4: 119-123
2 Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage - a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 1980; 12: 8-11 [PMID: 7353562 DOI: 10.1055/s-2007-1021702]
3 Carrasco CH, Wallace S, Charnsangavej C, Richli W, Wright KC, Fanning T, Gianturco C. Expandable biliary endoprosthesis: an experimental study. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 1279-1281 [PMID: 3877438 DOI: 10.2214/ajr.145.6.1279]
4 Madhusudhan KS, Gamanagatti S, Srivastava DN, Gupta AK. Radiological interventions in malignant biliary obstruction. *World J Radiol* 2016; 8: 518-529 [PMID: 27247718 DOI: 10.4329/wjr.v8.i5.518]
5 Moole H, Bechtold ML, Cashman M, Volmar FH, Dhillon S, Forcione D, Taneja D, Puli SR. Covered versus uncovered self-expandable metal stents for malignant biliary strictures: A meta-analysis and systematic review. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35: 323-330 [PMID: 27566620 DOI: 10.1007/s12664-016-0682-8]
6 雷进元. 胆道支架介入治疗恶性梗阻性黄疸. 青海医药杂志 2012; 42: 21-22
7 Mahajan A, Ho H, Sauer B, Phillips MS, Shami VM, Ellen K, Rehan M, Schmitt TM, Kahaleh M. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 303-309 [PMID: 19523620 DOI: 10.1016/j.gie.2008.11.029]
8 宋鸿, 赵亚刚, 孙大勇. 可回收金属胆道支架治疗良性胆管梗阻疗效观察. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 525-526
9 马晓娟, 张旭. 肝门部胆管癌的内镜治疗进展. 淮海医药 2016; 34: 248-250
10 张凯, 张萌帆, 任建庄, 徐苗, 黄郭灏, 陈鹏飞, 王朝阳, 韩新巍. 胆道支架联合抗肿瘤治疗对肝外胆管癌治疗疗效分析. 中华介入放射学电子杂志 2015; 3: 23-26
11 刘红虹, 罗生强, 福军亮, 杜宁, 宫嫚, 王福生. 原发性硬化性胆管炎诊断及治疗新进展. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 91-93
12 李兆申, 许国铭. 胆管疾病内镜诊断与治疗学. 第9版. 上海: 第二军医大学出版社, 2006: 168-175
13 朱艳萍, 蒋丹娜, 赵芮. 胆管支架的临床应用及其生物相容性. 中国组织工程研究与临床康复 2009; 13: 8556-8559
14 Lee KJ, Chung MJ, Park JY, Lee DH, Jung S, Bang BW, Park SW, Chung JB, Song SY, Bang S. Clinical advantages of a metal stent with an S-shaped anti-reflux valve in malignant biliary obstruction. *Dig Endosc* 2013; 25: 308-312 [PMID: 23369050 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01382.x]
15 赵冬梅, 蒋丹娜, 刘侠. 塑料与金属胆管支架的材料特征及其生物相容性. 中国组织工程研究与临床康复 2011; 15: 1463-1466
16 Baron TH, Grimm IS. Plastic stents or covered self-expandable metal stents for benign biliary strictures: same song, different verse? *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5: 506-508 [PMID: 28124009 DOI: 10.21037/hbsn.2016.11.07]
17 Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 986-995 [PMID: 16733114 DOI: 10.1016/j.gie.2005.11.052]
18 Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, Canard JM, Fritsch J, Rey JF, Burtin P. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 178-182 [PMID: 12556780 DOI: 10.1067/mge.2003.66]
19 Moole H, Jaeger A, Cashman M, Volmar FH, Dhillon S, Bechtold ML, Puli SR. Are self-expandable metal stents superior to plastic stents in palliating malignant distal biliary strictures? A meta-analysis and systematic review. *Med J Armed Forces India* 2017; 73: 42-48 [PMID: 28123244 DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.08.014]
20 Coté GA, Slivka A, Tarnasky P, Mullady DK, Elmunzer BJ, Elta G, Fogel E, Lehman G, McHenry L, Romagnuolo J, Menon S, Siddiqui UD, Watkins J, Lynch S, Denski C, Xu H, Sherman

名词解释

细菌膜的堆积: 研究表明, 胆管内支架再狭窄的主要原因是管壁细菌生物膜的形成, 而生物膜形成的主导因素就是细菌. 多数学者认为支架阻塞的始动因素是细菌的覆着、繁殖, 随时间的推移细菌膜生成并不断集聚, 最终形成胆泥造成支架堵塞.

同行评价

本文对肝外胆管梗阻性黄疸应用十二指肠镜放置内支架, 包括适应证、禁忌证、支架的材料以及并发症进行前沿性综述, 对肝外胆管梗阻性黄疸术前减黄、无法手术者姑息性治疗, 有指导性意义.

S. Effect of Covered Metallic Stents Compared With Plastic Stents on Benign Biliary Stricture Resolution: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1250-1257 [PMID: 27002446 DOI: 10.1001/jama.2016.2619]

21 Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 260-273 [PMID: 27845340 DOI: 10.1038/ajg.2016.512]

22 任伟超, 王彦华, 孙成建, 解玲玲, 刘彤晖, 王承恩. 胆道支架联合125I粒子条植入治疗恶性梗阻性黄疸. 中国介入影像与治疗学 2015; 12: 463-467

23 施纯朝, 赵晓飞, 吴晓峰. 聚丙交酯/乙交酯胆道支架生物降解及与宿主的相容性. 中国组织工程研究 2015; 19: 4002-4006

24 赵孝君. 胆管支架材料及类型对置入效果的影响: 改善开通率和延长开通时间. 中国组织工程研究与临床康复 2010; 14: 2991-2994

25 张柏和, 于勇. 紫杉醇生物可降解支架对猪胆管损伤愈合的影响. 景在平. 中国外科年鉴. 第二军医大学出版社, 2015: 233-234

26 蒋翔. 开腹与内镜下胆道支架置入治疗晚期恶性梗阻性黄疸的对比分析. 湖南师范大学学报(医学版) 2016; 13: 58-61

27 Talar-Wojnarowska R, Szulc G, Woźniak B, Pazurek M, Małecka-Panas E. Assessment of frequency and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients over 80 years of age. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 136-140 [PMID: 19514642]

28 张泽. 经内镜逆行胆道支架置入术与经皮肝穿刺胆道支架置入术对肝门胆管癌的临床疗效分析. 安徽医药 2016; 20: 133-134

29 路绪龙, 白旭明, 程龙, 顾星石, 靳勇. 不同金属胆道支架对恶性梗阻性黄疸疗效比较. 介入放射学杂志 2014; 23: 606-610

30 Bakhru M, Ho HC, Gohil V, Wang AY, Ellen K, Sauer BG, Shami VM, Kahaleh M. Fully-covered, self-expandable metal stents (CSEMS) in malignant distal biliary strictures: mid-term evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1022-1027 [PMID: 21299614 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06682.x]

31 张凯, 任建庄, 段旭华. 双介入治疗恶性梗阻性黄疸发展及现状. 介入放射学杂志 2014; 23: 360-364

32 贺克俭, 程春生, 张岖, 吴雪飞, 邹群招, 郑燕萍, 胡冬煦. 经内镜胆管放置改良胆道支架的临床应用. 中国内镜杂志 2011; 17: 113-115

33 周玉保, 吴军, 张道权, 金树, 詹翔, 胡冰. 经内镜单双侧胆管引流治疗肝门部恶性梗阻的系统性评价. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 49-53

34 Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 170-178 [PMID: 1079096]

35 孙波, 胡冰, 吴军, 夏明星, 高道键, 王淑萍, 于凤海, 王书智. 超声内镜引导的胆总管十二指肠造瘘术的可行性研究. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 769-773

36 郝芳, 秦鸣放, 李宁. 超声内镜治疗胆道远端炎性狭窄临床分析165例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3008-3012

37 Nam HS, Kang DH. Endoscopic Ultrasound-guided Biliary Drainage. *Korean J Gastroenterol* 2017; 69: 164-171 [PMID: 28329918 DOI: 10.4166/kjg.2017.69.3.164]

38 李明, 郝芳, 秦鸣放. 超声内镜辅助治疗恶性梗阻性黄疸105例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 685-689

39 Lorenz JM. Management of Malignant Biliary Obstruction. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33: 259-267 [PMID: 27904244 DOI: 10.1055/s-0036-1592330]

40 咸蕾, 薛苏阳, 庄树武, 李佳睿. 胆道支架联合经皮肝穿刺胆管引流术治疗恶性梗阻性黄疸的临床疗效. 中国老年学 2016; 36: 4250-4251

41 费圣贤, 刘会春, 孙喆, 李宗狂, 周磊, 金浩, 王勇, 许文青. 胆道支架联合125I粒子腔内治疗胆管癌恶性黄疸的疗效评价. 中国肿瘤临床 2015; 42: 564-569

42 张凯, 张萌帆, 任建庄, 徐苗, 黄郭灏, 陈鹏飞, 王朝阳, 韩新巍. 胆道支架联合抗肿瘤治疗对肝外胆管癌治疗疗效分析. 中华介入放射学电子杂志 2015; 3: 23-26

43 毕建钢, 张卓, 余小舫, 鲍世韵. 胆道支架与外科手术姑息性治疗恶性梗阻性黄疸的临床效果分析. 黑龙江医学 2013; 37: 657-659

44 张迎春, 麻树人, 杨卓, 赵志峰, 高飞, 高峰, 韩笑, 刘宝军, 栗彤. 全覆膜金属胆道支架治疗良性胆管狭窄的临床疗效. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 444-446

45 Wagh MS, Chavalitdhamrong D, Moezardalan K, Chauhan SS, Gupte AR, Nosler MJ, Forsmark CE, Draganov PV. Effectiveness and safety of endoscopic treatment of benign biliary strictures using a new fully covered self expandable metal stent. *Diagn Ther Endosc* 2013; 2013: 183513 [PMID: 23956613 DOI: 10.1155/2013/183513]

46 Li Sol Y, Kim CW, Jeon UB, Lee NK, Kim S, Kang DH, Kim GH. Early infectious complications of percutaneous metallic stent insertion for malignant biliary obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 261-265 [PMID: 20028931 DOI: 10.2214/AJR.09.2474]

47 Wilcox CM, Phadnis M, Varadarajulu S. Biliary stent placement is associated with post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 546-550 [PMID: 20633882 DOI: 10.1016/j.gie.2010.05.001]

48 张诚, 杨玉龙, 吴萍, 马跃峰, 张洪威, 林美举, 史力军, 李婧伊, 赵沐. 全覆膜自膨式可回收金属支架治疗恶性梗阻性黄疸的并发症及防治策略. 中华医学杂志 2015; 95: 416-419

49 夏宁, 程永德, 王忠敏. 胆道支架再狭窄的介入治疗进展. 介入放射学杂志 2014; 23: 82-85

50 谭志刚, 郭奕彤. 胆道金属支架再狭窄原因及支架置入的治疗展望. 中国组织工程研究与临床康复 2010; 14: 1669-1672

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1179-1186

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1179

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

文献综述 REVIEW

短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展

王璐璇, 刘玥宏, 朱继开, 钟 煜, 李利生, 徐敬东

王璐璇, 北京市首都医科大学15级‘5+3’口腔医学 北京市 100069

刘玥宏, 北京市首都医科大学13级临床医学 北京市 100069

朱继开, 钟煜, 北京市首都医科大学15级‘5+3’临床医学 北京市 100069

李利生, 北京市首都医科大学机能实验平台中心 北京市 100069

徐敬东, 北京市首都医科大学生理学与病理生理学系 北京市 100069

王璐璇, 在读本科生, 主要从事口腔与消化之间的联系的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81274173, 81673671, 81270443; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7122017.

作者贡献分布: 本文综述由王璐璇、刘玥宏、钟煜、朱继开、李利生及徐敬东完成; 徐敬东审校.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 硕士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学生理学与病理生理学系.
xujingdong@163.com
电话: 010-83911469

收稿日期: 2017-03-06
修回日期: 2017-03-21
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-08

Role of short-chain fatty acids in disease treatment

Lu-Xuan Wang, Yue-Hong Liu, Ji-Kai Zhu, Yu Zhong, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu

Lu-Xuan Wang, Undergraduate Student of 2015 ‘5+3’ Program of Oral Medicine, Beijing Capital Medical University, Beijing 100069, China

Yue-Hong Liu, Undergraduate Student of 2013 Clinical Medicine, Beijing Capital Medical University, Beijing 100069, China

Ji-Kai Zhu, Yu Zhong, Undergraduate Student of 2015 ‘5+3’ Program of Clinical Medicine, Beijing Capital Medical University, Beijing 100069, China

Li-Sheng Li, Function Experiment Platform Center, Beijing Capital Medical University, Beijing 100069, China

Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Beijing Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81274173, 81673671 and 81270443; Beijing Natural Science Foundation, No. 7122017.

Correspondence to: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Beijing Capital Medical University, 10 Xitoutiao You'anmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2017-03-06
Revised: 2017-03-21
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-08

Abstract

Short chain fatty acids (SCFAs) are found in the intestine at high concentrations. In addition to acting as local substrates for energy production to promote cell growth, reduce environmental pH value in the colon, and reduce the growth of harmful bacteria, SCFAs can also regulate host physiology and immunity, suppress colon neoplasm cell proliferation by inducing their apoptosis and differentiation, and affect proto-oncogene expression. In this review, we discuss how SCFAs interact with G protein-coupled receptors to inhibit histone deacetyltransferase and thereby cause response of neutrophils and regulatory T cells to regulate intestinal immune responses and host physiological function. SCFAs can strengthen the epithelial barrier,

背景资料

内短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是由1-6个碳原子组成的有机脂肪酸, 主要包括乙酸、丙酸、丁酸. 其在结肠内的浓度约为20-140 mmol/L. SCFAs在人体内参与不同的代谢, 发挥不同的功能. 其中, 乙酸是宿主细胞能量的重要来源, 约提供人体日总能量的10%; 丙酸通过血液循环进入肝脏, 在肝脏中分解代谢, 参与丙酮酸逆转化为葡萄糖的过程; 丁酸是上皮细胞的主要能量来源.

同行评议者

刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 庹必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科; 郑曙云, 副教授, 主任医师, 南京医科大学第三临床医学院(南京医科大学附属南京医院)重症医学科

研发前沿
研究证实SCFAs能够改善肠道炎症, 提高肠上皮屏障功能, 抑制结肠肿瘤、非酒精性脂肪性肝病、肥胖等疾病. 这些发现很大程度上拓宽了人们对于SCFAs的认识, 为研究者提供了新思路. 有关SCFAs在疾病治疗方面的研究已成为目前的研究热点, 有助于加深科研工作者们对于宿主-微生物共生的认识. 其中的一些细节问题如SCFAs在疾病发生发展转化过程中的作用机制仍需广大科研工作者进一步研究.

suppress colon neoplasm cell proliferation, and be used to treat nonalcoholic fatty liver disease and obesity.

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

Key Words: Short chain fatty acids; Intestinal inflammation; Intestinal epithelial barrier function; Colon tumor; Nonalcoholic fatty liver disease; Obesity

Wang LX, Liu YH, Zhu JK, Zhong Y, Li LS, Xu JD. Role of short-chain fatty acids in disease treatment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1179-1186 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1179.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1179

摘要

肠道内短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)浓度很高. 他们是微生物自身以及宿主肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IESs)的能量来源, 促进细胞生长, 降低结肠内环境pH值, 减少有害菌生长. 近年研究证实, SCFAs能够调节宿主肠道免疫力, 降低结肠炎症反应; 抑制结肠肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化和凋亡、影响原癌基因表达. 本综述将详述SCFAs通过G蛋白偶联受体激活途径和组蛋白去乙酰化酶抑制途径, 引起中性粒细胞和调节性T细胞应答, 降低结肠炎; 增强IESs屏障功能; 抑制结肠肿瘤增殖; 治疗非酒精性脂肪性肝病和肥胖.

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

关键词: 肠道内短链脂肪酸; 肠道炎症; 肠上皮细胞屏障功能; 结肠肿瘤; 非酒精性脂肪性肝病; 肥胖

核心提要: 肠道内短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是由未消化吸收的食物残渣中的碳水化合物经结肠内厌氧菌酵解产生. SCFAs具有重要的生理功能, 可以降低肠道炎症反应, 提高肠道上皮屏障功能, 对结肠肿瘤、非酒精性脂肪性肝病、肥胖都有一定的治疗效果. 总而言之, SCFAs在维持机体稳态及生理代谢正常中发挥着不可替代的作用.

王璐璇, 刘玥宏, 朱继开, 钟煜, 李利生, 徐敬东. 短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1179-1186 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1179.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1179

0 引言

哺乳动物体内存在复杂的微生物群落. 经长期共生适应, 宿主已可以通过协调和整合代谢信息、微生物感应、免疫应答途径确保自身与微生物和谐共存. 宿主与微生物群落间的动态调节对实现和维持机体稳态至关重要, 当动态调节失衡, 宿主就会产生疾患. 微生物代谢产物内短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)在人类某些疾病的发生发展中起着至关重要的作用. 研究SCFAs通过何种机制影响机体免疫应答与代谢反应对理解宿主-微生物共生并找到全新有效的疾病治疗途径具有建设性意义.

1 SCFAs概述

SCFAs又称为挥发性脂肪酸, 是由1-6个碳原子组成的有机脂肪酸. SCFAs的主要产生部位是结肠, SCFAs多是由未消化吸收的食物残渣中的碳水化合物经结肠内厌氧菌酵解产生, 主要包括乙酸、丙酸、丁酸(表1)[1,2], 其在结肠内的浓度约为20-140 mmol/L[3]. SCFAs的种类、数量主要取决于肠道内菌群组成、消化的时间、宿主-微生物代谢通量以及宿主食物中的纤维含量. 发酵所产生的SCFAs在人体内参与不同器官的代谢, 发挥不同的功效. 细菌发酵产生的乙酸可被宿主吸收利用, 是宿主能量的重要来源, 提供人体日总能量的约10%; 丙酸经血液吸收后在肝脏中分解代谢, 参与丙酮酸逆转化为葡萄糖的过程, 同时可能抑制脂肪的合成; 丁酸主要被上皮细胞利用, 是上皮细胞的主要能量来源[1,4].

2 SCFAs降低肠道炎症反应

有研究[5]表明, 连续5 wk给予慢性辐射性直肠炎患者含SCFAs的灌肠液后, SCFAs灌肠组患者与对照组相比直肠出血天数以及出血范围减少, 血红蛋白量增加, 慢性辐射性直肠炎有所康复[5,6]. Scheppach对溃疡性结肠炎患者给予SCFAs灌肠8 wk后, 肠道炎症得到改善[7]. 可见, SCFAs具有降低肠道炎症反应的作用. SCFAs通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)激活途径和组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylases, HDACs)抑制途径两条信号通路发挥抗炎作用[8,9](图1, 2). SCFAs既可以直接影响HDACs, 也可以通过与GPCRs作用间接影响HDACs.

表 1 肠道内主要细菌及代谢产物

细菌类型	代谢产物
拟杆菌类	乙酸、丁酸、琥珀酸
乳杆菌类	乳酸
链球菌类	乙酸、乳酸
真杆菌类	乙酸、丁酸、乳酸
双歧杆菌类	甲酸、乙酸、乳酸
消化链球菌类	乙酸、乳酸
梭菌类	乙酸、丙酸、丁酸、乳酸
瘤胃球菌类	乙酸

2.1 HDACs抑制途径 SCFAs是HDACs的天然抑制剂. SCFAs对HDACs的抑制作用取决于SCFAs的浓度, 只有高浓度的SCFAs才能抑制HDACs. 例如乳酸作为合成丁酸的底物, 在高浓度下能抑制HDACs的活性(半数抑制浓度IC_{50}为40 mmol/L), 但只有在高强度训练下的肌细胞中乳酸才能达到这一浓度, 因此肠道内的乳酸不能抑制HDACs; 同样, 其他SCFAs或细菌代谢产物, 如丙酮酸, 尚未达到有效抑制上皮细胞内HDACs功能的浓度[10]. Cox等[11]发现, SCFAs若能发挥抗炎作用, 其浓度必须要达到毫摩尔级. 正常情况下, 血液循环中的SCFAs水平很低, 不能达到毫摩尔级, 丁酸和丙酸的浓度只有微摩尔级, 无法起到抗炎作用[12]. 但机体产生炎症后, 体内某些致病菌可以产生SCFAs, 使感染位点的SCFAs浓度提升到毫摩尔级, 启动免疫细胞的抗炎作用[12,13].

中性粒细胞是向炎症性部位聚集的第一种效应细胞, 他们内吞并杀死细菌和真菌. 中性粒细胞在炎症应答中产生肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-1β、IL-8, 调整炎症应答的多个环节[14]. 中性粒细胞被脂多糖激活后释放TNF-α, 有研究[3]证实SCFAs抑制HDACs活性, 从而降低脂多糖应答反应, 中性粒细胞激活受到抑制, TNF-α释放量减少, 从而起到抗炎作用. SCFAs还可以抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路阻滞炎症细胞分泌IL-2、IL-6、TNF-α等炎性因子[15,16]. 因此, SCFAs引起的外周血单核细胞和中性粒细胞应答包括: 灭活NF-κB, 下调多种炎症因子.

有研究[17]表明给小鼠饲喂含SCFAs的饮食可提高FOXP3$^+$Treg细胞(regulatory T cells, Treg cell)的抑制功能, 从而能抑制结肠炎症的发生. Treg细胞表达多种HDACs, 其中HDAC9对调节依赖FOXP3$^+$的免疫抑制功能最为重要[18]. 抑制HDAC9会引起FOXP3$^+$Treg细胞数量增加, 增强FOXP3$^+$Treg细胞的免疫功能, 降低小鼠内Treg细胞介导的结肠炎[18](图1). 研究[19-21]已证明特定的SCFAs可以调整结肠的FOXP3$^+$Treg细胞的数量和功能, 保持结肠稳态. 产妇摄入富含SCFAs的食物可将抑制效应传递到子代, 说明了SCFAs在免疫系统发展和预防疾病方面具有一定遗传性[22].

2.2 GPCRs激活途径 给予含有SCFAs的饮用水可增加野生型小鼠体内诱导型FOXP3$^+$Treg细胞的数量和功能从而减弱小鼠的病情, 但Gpr43$^{-/-}$小鼠的病情没有减弱[20,23], 说明SCFAs降低肠道炎症需要GPCRs介导. GPCRs由人类染色体基因19q13.1表达[12]. 现已发现SCFAs的特异性受体有GPR41/43以及GPR109A. 许多类型的细胞都会表达GPCRs. GPR41/43主要在肠内分泌细胞、脂肪细胞、多形核细胞和巨噬细胞表达[9,24], GPR109A在结肠细胞、脂肪细胞和肝细胞表达[9,25]. GPR43与SCFAs结合后可引起中性粒细胞向炎症部位趋化[6]并影响Treg细胞的增生和功能[20]. G蛋白偶联烟酸盐受体(G-protein coupled nicotinate receptor, GPR109A)是烟酸和丁酸的受体, SCFAs与GPCR109A结合后可诱导Treg细胞和分泌IL-10的T细胞分化, 从而抑制结肠炎的发生[25,26]; 还会引起肠细胞内环磷酸腺苷水平下降, 减少对电解质和水的吸收, 减轻炎症性肠病的腹泻症状[27]. 有文献报道SCFAs可与肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IESs)GPR43和GPR109A结合促进IL-18的分泌[28,29], 减轻DSS致损伤模型和T细胞转移结肠炎模型中结肠炎的病理变化[29]; 还可促进肠道上皮细胞K^+外流, 肠道上皮细胞膜发生超极化, 进而激活NLRP3炎症小体, 起到减轻肠炎的作用[9,30]. 可见, SCFAs及其受体在抗炎过程中起着重要的调节作用.

3 SCFAs提高肠上皮屏障功能

3.1 SCFAs促进黏液分泌 无菌小鼠内接种多形拟杆菌和普氏粪杆菌会诱导杯状细胞分化并产生大量黏液[31]. 肠黏膜的黏液层是抵御肠腔内容物的机械性、化学性和微生物性攻击的第一道屏障. 黏液主要是由黏蛋白多聚糖组成的, 黏蛋白由MUC基因(mucin genes)编码. 至今为止, 已经在人体内至少发现了15种不同的

相关报道

SCFAs在维持机体稳态及正常代谢方面具有不可替代的作用. SCFAs可降低肠道炎性反应, 提高肠上皮屏障功能. “抑制HDAC9会引起FOXP3$^+$Treg细胞数量增加, 增强FOXP3$^+$Treg细胞的免疫功能, 降低小鼠内Treg细胞介导的结肠炎”、“SCFAs可提高肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IESs)屏障功能来维持黏膜免疫, 引起肠上皮的杯状细胞内黏蛋白基因的转录增强”发表于*Nature Reviews Immunology* 2016期刊上.

创新盘点

本文对SCFAs降低肠道炎症反应, 提高肠上皮屏障功能, 抑制结肠肿瘤、非酒精性脂肪性肝病、肥胖等方面进行了较为完整的叙述, 并配图对重点机制进行了阐述. 本文将SCFAs与疾病联系在一起, 侧重于叙述SCFAs的疾病治疗机制, 并对SCFAs在疾病治疗方面的应用进行了展望. 如SCFAs可促进胰岛素分泌, 提高机体对胰岛素的敏感性, 增加能量消耗, 减少脂肪堆积, 或许可用于治疗肥胖症患者以及Ⅱ型糖尿病患者.

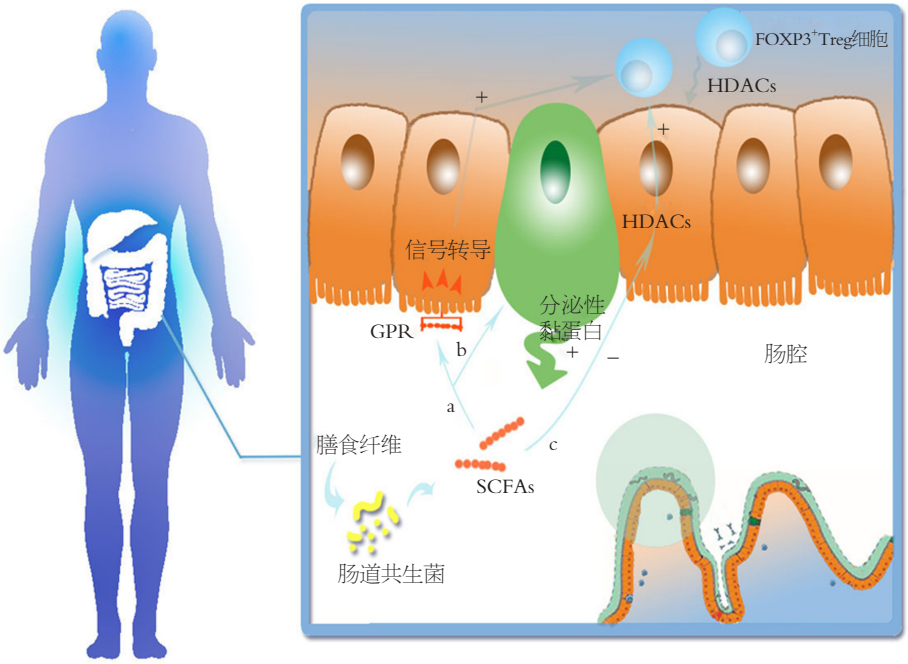


图 1　短链脂肪酸抑制结肠炎并促进肠上皮分泌黏蛋白的作用模式图[18,20,22,31]. a: SCFAs与GPCRs结合影响信号传导使Treg细胞数量增加; b: SCFAs促进杯状细胞分泌黏蛋白; c: SCFAs抑制HDACs使FOXP3+Treg细胞数量增加. SCFAs: 短链脂肪酸; HDACs: 组蛋白脱乙酰基酶.

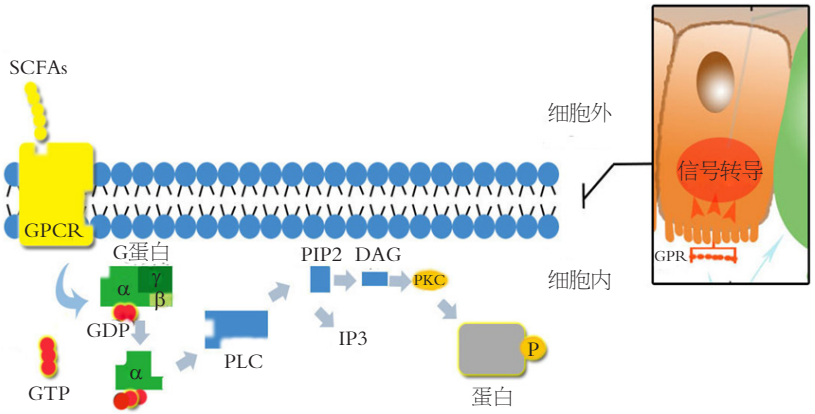


图 2　短链脂肪酸与G蛋白偶联受体结合后在肠上皮细胞内进行信号转导的过程, 被PKC磷酸化的蛋白作为信号分子促进Treg细胞增殖. SCFAs: 短链脂肪酸; GPCRs: G蛋白偶联受体.

MUC基因. 在大肠内, 黏蛋白主要由MUC2基因编码, MUC1、MUC3、MUC4基因也有少量表达[32,33]. MUC2基因编码结肠内主要的分泌性黏蛋白, 而MUC1、MUC3、MUC4基因主要编码位于膜上的黏蛋白[34]. 有研究[35,36]显示, 在富含葡萄糖的培养基中, 丁酸可以明显提高MUC3和MUC5的表达; 在葡萄糖缺乏的培养基中, 丁酸是唯一可获得能源的物质, MUC3、MUC5、MUC5AC和MUC2的表达量均大幅提高. 这项研究还证明丁酸可以在转录水平提高结肠杯状细胞黏蛋白的分泌量(图1).

3.2 SCFAs维持IESs屏障结构的完整性 动物实验证实, 在全肠外营养大鼠模型中, 静脉给予SCFAs(每1000 mL完全肠外培养液中含乙酸钠36 mmoL、丙酸钠15 mmoL、丁酸钠9 mmoL)可以有效维持肠绒毛高度、宽度、隐窝深度、黏膜厚度, 增加肠黏膜细胞增殖能力, 减轻三磷酸吡啶核苷酸所致的肠黏膜萎缩, 维护肠黏膜形态, 维持IESs完整性[37]. 这是因为SCFAs是肠黏膜营养物质之一, 为IESs提供60%-70%能量, 可促进IESs增生从而修复肠黏膜. 实验证实无菌鼠肠道细胞明显能量供应不足, 甚至出现自噬现象, 破坏肠道上皮的完整性, 但对小鼠饲喂含丁酸的食物后, 肠道上皮

细胞的形态和结构恢复正常[38]. SCFAs还可以促进肠细胞分泌胰高血糖素样肽2(glucagon-like peptide-2, GLP-2), GLP-2是一种肠上皮特异性生长因子, 能促进肠黏膜的生长及修复肠上皮损伤, 提高肠黏膜屏障功能[39].

此外, SCFAs可以促使细胞机械屏障分子ZO-1蛋白和occludin蛋白-5表达增加, 促进IESs间紧密连接的形成加强IESs屏障功能, 降低肠道通透性, 减少有害物质(如脂多糖LPS)入血. 出血性大肠杆菌侵袭Caco-2细胞时, 乙酸可维持上皮的完整性[40], 肠道内双歧杆菌株产生的醋酸有助于抵御大肠杆菌O157:H7感染[41], 这都与SCFAs增强IESs屏障的完整性并抑制毒素吸收有关.

4 SCFAs与疾病

4.1 SCFAs抑制结肠肿瘤 大量研究证实SCFAs能抑制结肠肿瘤细胞增殖分化、诱导肿瘤细胞凋亡. 陈尔真等[42]对体外培养的已建株的人结肠癌细胞株SWIII6给予不同浓度的丁酸处理, 结果显示丁酸能抑制SWIII6的增殖, 随着丁酸浓度的增加和培养时间的延长, 抑制作用增强; 丁酸还能使SWIII6细胞的癌胚抗原和碱性磷酸酶表达量增加, 随着丁酸浓度的增加和培养时间的不断延长这两种表达物的增加量更为显著.

研究已证实丁酸拮抗HDACs, 使染色质乙酰化水平上调, 处于高转录活性的开放状态, 从而增加基因表达量. 用丁酸预处理结肠癌细胞系后, 发现研究的588个基因中有23个表达量明显上调, 其中*P21*基因转录水平增加4倍以上, 可知丁酸通过上调组蛋白乙酰化水平而提高*P21*基因表达量, 使细胞周期停滞在G_0期, 抑制结肠癌细胞增殖[43]. Mandal等[44]将3 mmoI/L浓度的丁酸分别与人结直肠癌细胞株SW480、HCTll6、DiFi共同培养, 结果发现3种癌细胞中的凋亡细胞数均较未用丁酸处理组明显增加.

4.2 SCFAs与非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是与肥胖和代谢综合征密切相关的代谢应激性肝病. 肥胖是NAFLD最重要的危险因素[45], SCFAs能够促进胰岛素分泌并发挥降血糖作用, 增加机体能量消耗, 减轻体质量, 削弱肥胖这一危险因素对NAFLD的作用, 可能会改善NAFLD病情. SCFAs也可能通过抑制肠道炎症反应, 减轻微生物细胞成分和其他代谢产物经肝门静脉对肝脏造成的损伤, 从而使NAFLD病情得到缓解[9]. 也有研究证实SCFAs结合白色脂肪细胞的GPR43, 调节机体能量摄取, 间接影响肝脏能量消耗[9,46]. 有研究[47]显示, NAFLD模型组大鼠肠道菌群多样性指数明显低于正常组大鼠, 且多种细菌比例也有所改变. 众所周知, 肝脏是门静脉血流的重要解毒器官, 与肠道菌群在解剖及功能上均有着密切联系, 因此肝病的发生与发展很可能与肠道菌群失调导致的肠道菌群代谢产物的含量变化有关, 如SCFAs.

4.3 SCFAs与肥胖 肥胖患者粪便中SCFAs总量较体质量正常者高且各种SCFAs比例改变, 体质量指数低者粪便中乙酸盐比例相对高[48,49]. 研究显示超重人群长期服用丙酸盐后体质量减轻, 脂肪堆积减少. Pirlich等[50]给予GPR43缺乏的小鼠正常饮食, 该小鼠有可能发展为肥胖; 相比之下, 脂肪组织高表达GPR43的小鼠无论摄入多少能量, 体型均能维持正常. 研究证实这是因为SCFAs与肠细胞表面受体GPR41/43作用, 促进肠道激素分泌, 如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、GLP-1和酪酪肽(peptide tyrosine tyrosine, PYY). 5-HT调节胃肠道运动和分泌, 改变肠壁通透性, 减少胃肠道从食物中吸收能量; GLP-1可以促进机体分泌胰岛素并增强机体对胰岛素的敏感性, 继而增强线粒体功能, 增加能量消耗, 促进过氧化物酶体增殖物激活受体γ, 辅激活因子1α的表达, 促进脂肪酸氧化; PYY可以调节肠道运动减缓胃排空, 提升饱腹感, 减少机体摄入食物[49]. SCFAs与GPR43结合还可抑制胰岛素信号通路, 使磷脂酰肌醇依赖性激酶的激活受到抑制, 蛋白激酶B不能被激活, 细胞凋亡相关的BAD蛋白不被磷酸化而具有活性, 从而使脂肪细胞凋亡, 降低脂肪堆积[50]. 位于脂肪细胞上的GPR43与SCFAs结合后促使细胞分泌瘦素, 瘦素使机体摄食减少, 能量释放增加, 脂肪细胞合成减弱, 进而使体质量减轻[49].

5 SCFAs与疾病治疗

SCFAs是具有短半衰期并能快速代谢的挥发性化合物. 高毫摩尔浓度的SCFAs可有效抑制HDACs功能, 当然, SCFAs也能通过结合

■应用要点

SCFAs可以直接或间接抑制组蛋白脱乙酰基酶, 进而诱导吞噬细胞分泌趋化因子、抗炎因子, 阻滞吞噬细胞释放肿瘤坏死因子, 促进T淋巴细胞增殖分化, 达到治疗肠炎的效果. SCFAs也能促进IESs增生并分泌黏液, 加强IESs间的紧密连接, 可用于治疗肠上皮损伤. 另外, SCFAs有较好的抑癌作用, 可抑制结肠癌细胞增殖分化, 促进癌细胞凋亡, 在治疗癌症方面有可观的应用前景. 目前的研究显示NAFLD的发病机制很大可能与SCFAs有关, 所以SCFAs有望成为新的NAFLD的治疗靶点. 此外, SCFAs还能促进胰岛素分泌, 提高机体对胰岛素的敏感性, 增加能量消耗, 减少脂肪堆积, 或许可用于治疗肥胖症患者以及Ⅱ型糖尿病患者.

名词解释

非酒精性脂肪性肝病: 一种无过量饮酒史, 由各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积, 以肝细胞脂肪变性和脂质蓄积为主要特征的临床病理综合征. 其病理变化随病程的进展而表现有单纯性脂肪肝、高脂血症、高血压, 并被认为是代谢综合征在肝脏的一种病理表现. 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤;

短链脂肪酸(short-chain fatty acids): 又称挥发性脂肪酸, 依据碳链中碳原子的多少, 把碳原子数为1-6的有机脂肪酸成为短链脂肪酸. 由肠道细菌分解食物残渣产生, 肠迅速吸收, 既储存了能量又降低了渗透压, 并且短链脂肪酸对于维持大肠的正常功能和结IESs的形态和功能具有重要作用.

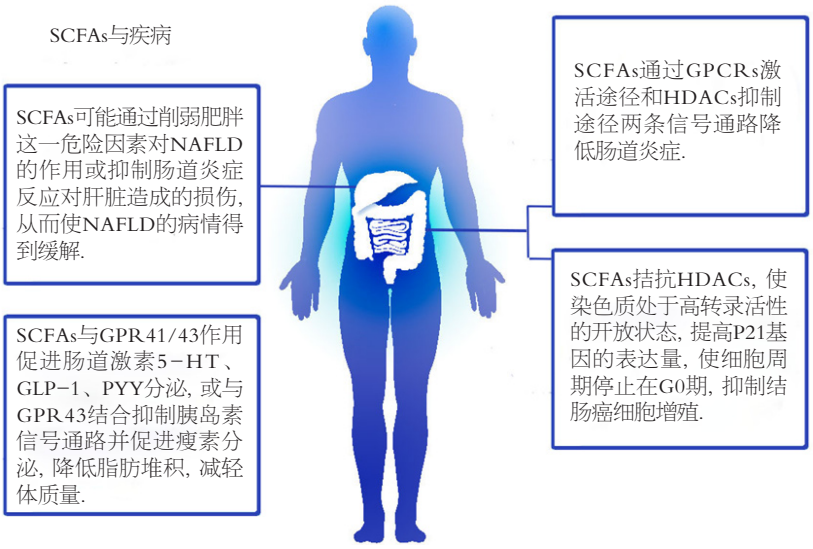


图 3 短链脂肪酸对非酒精性脂肪性肝病、肥胖、结肠炎、结肠癌的治疗机制. SCFAs: 短链脂肪酸; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; HDACs: 组蛋白脱乙酰基酶.

GPCRs间接抑制HDACs, 进而诱导吞噬细胞分泌趋化因子、抗炎因子, 阻滞吞噬细胞释放肿瘤坏死因子, 促进T淋巴细胞增殖分化, 达到治疗肠炎的效果. SCFAs也能促进IESs增生并分泌黏液, 加强IESs间的紧密连接, 可用于治疗肠上皮损伤. SCFAs有较好的抑癌作用, 可抑制结肠癌细胞增殖分化, 促进癌细胞凋亡, 在治疗癌症方面有可观的应用前景. 目前的研究显示NAFLD的发病机制很大可能与SCFAs有关, 所以SCFAs有望成为新的NAFLD的治疗靶点. 此外, SCFAs还能促进胰岛素分泌, 提高机体对胰岛素的敏感性, 增加能量消耗, 减少脂肪堆积, 或许可用于治疗肥胖症患者以及Ⅱ型糖尿病患者(图3).

6 结论

微生物代谢产物SCFAs和人体间的相互作用机制非常复杂, 并受很多环境因素的影响, 他们之间有直接作用, 也有间接作用. SCFAs对机体免疫功能有重要的调节作用, 越来越被认为是人类生存必不可少的部分. 微生物-宿主共代谢在人类健康和疾病中起到作用已得到广泛认可. 因此, 对未来的研究而言, 短链脂肪酸是如何影响宿主免疫细胞亚群和他们的功能的以及在疾病发生发展转化过程中的作用机制仍需广大科研工作者进一步研究.

7 参考文献

1 刘松珍, 张雁, 张名位, 孙远明, 魏振承. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展. 广东农业科学 2013; 11: 99-103
2 王子花, 申瑞玲, 李文全. 短链脂肪酸的产生及作用. 畜牧兽医科技信息 2007; 2: 12-13
3 Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28: 1221-1227 [PMID: 3678950 DOI: 10.1136/gut28101221]
4 徐运杰, 方热军, 戴求仲. 短链脂肪酸的营养生理作用. 饲料研究 2007; 8: 26-28
5 Pinto A, Fidalgo P, Cravo M, Midões J, Chaves P, Rosa J, dos Anjos Brito M, Leitão CN. Short chain fatty acids are effective in short-term treatment of chronic radiation proctitis: randomized, double-blind, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 788-795; discussion 795-796 [PMID: 10378604 DOI: 10.1007/BF02236937]
6 刘小华, 李舒梅, 熊跃玲. 短链脂肪酸对肠道功效及其机制的研究进展. 肠外与肠内营养 2012; 19: 56-58
7 Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2254-2259 [PMID: 8943981 DOI: 10.1007/BF02071409]
8 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
9 梁荫基, 林琛莅, 王少娜, 张玉佩, 韩莉, 王观龙, 李媛媛, 邓远军, 何毅芳, 何亲羽, 蔡小双, 杨钦河. 肥胖相关非酒精性脂肪性肝病防治的新靶点: 短链脂肪酸及其受体信号通路的保护作用. 重庆医科大学学报 2016; 41: 628-631
10 Schilderink R, Verseijden C, de Jonge WJ. Dietary inhibitors of histone deacetylases in intestinal immunity and homeostasis. *Front Immunol* 2013; 4: 226 [PMID: 23914191 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00226]
11 Cox MA, Jackson J, Stanton M, Rojas-Triana A, Bober L, Laverty M, Yang X, Zhu F, Liu J, Wang S, Monsma F, Vassileva G, Maguire M, Gustafson

E, Bayne M, Chou CC, Lundell D, Jenh CH. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5549-5557 [PMID: 19938193 DOI: 10.3748/wiq.15.5549]
12 邹江冰, 陈良云, 蒋琳兰. 短链脂肪酸调节炎症反应的研究进展. 西南国防医药 2013; 23: 1264-1266
13 Garland SH. Short chain fatty acids may elicit an innate immune response from preadipocytes: a potential link between bacterial infection and inflammatory diseases. *Med Hypotheses* 2011; 76: 881-883 [PMID: 21420242 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.02.041]
14 李海鹏, 姚建华, 孙天胜. 中性粒细胞在炎症反应中的作用及机制. 医学综述 2015; 21: 1576-1578
15 Park JS, Lee EJ, Lee JC, Kim WK, Kim HS. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN-gamma-stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: involvement of NF-kappaB and ERK signaling pathways. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 70-77 [PMID: 17161819 DOI: 10.1016/j.intimp.2006.08.015]
16 Zhang WH, Jiang Y, Zhu QF, Gao F, Dai SF, Chen J, Zhou GH. Sodium butyrate maintains growth performance by regulating the immune response in broiler chickens. *Br Poult Sci* 2011; 52: 292-301 [PMID: 21732874 DOI: 10.1080/00071668.2011.578121]
17 Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, Stanley D, Macia L, Mason LJ, Roberts LK, Wong CH, Shim R, Robert R, Chevalier N, Tan JK, Mariño E, Moore RJ, Wong L, McConville MJ, Tull DL, Wood LG, Murphy VE, Mattes J, Gibson PG, Mackay CR. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun* 2015; 6: 7320 [PMID: 26102221 DOI: 10.1038/ncomms8320]
18 Tao R, de Zoeten EF, Ozkaynak E, Chen C, Wang L, Porrett PM, Li B, Turka LA, Olson EN, Greene MI, Wells AD, Hancock WW. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells. *Nat Med* 2007; 13: 1299-1307 [PMID: 17922010 DOI: 10.1038/nm1652]
19 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffer PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]
20 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI: 10.1126/science.1241165]
21 Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-450 [PMID: 24226770 DOI: 10.1038/nature12721]
22 Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352 [PMID: 27231050 DOI: 10.1038/nri.2016.42]
23 Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011; 12: 5-9 [PMID: 21169997 DOI: 10.1038/ni0111-5]
24 Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-1286 [PMID: 19865172 DOI: 10.1038/nature08530]
25 Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Thangaraju M, Prasad PD, Manicassamy S, Munn DH, Lee JR, Offermanns S, Ganapathy V. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 2014; 40: 128-139 [PMID: 24412617 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.007]
26 Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294: 1-8 [PMID: 19222573 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x]
27 Field M, Rao MC, Chang EB. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease (1). *N Engl J Med* 1989; 321: 800-806 [PMID: 2671736 DOI: 10.1056/NEJM198909213211206]
28 Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, Maruya M, Ian McKenzie C, Hijikata A, Wong C, Binge L, Thorburn AN, Chevalier N, Ang C, Marino E, Robert R, Offermanns S, Teixeira MM, Moore RJ, Flavell RA, Fagarasan S, Mackay CR. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* 2015; 6: 6734 [PMID: 25828455 DOI: 10.1038/ncomms7734]
29 Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI, Flavell RA. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011; 145: 745-757 [PMID: 21565393 DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.022]
30 Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 849-855 [PMID: 21167700 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.009]
31 Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, Philippe C, Bridonneau C, Cherbuy C, Robbe-Masselot C, Langella P, Thomas M. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol* 2013; 11: 61 [PMID: 23692866 DOI: 10.1186/1741-7007-11-61]
32 Dekker J, Rossen JW, Büller HA, Einerhand AW. The MUC family: an obituary. *Trends Biochem Sci*

同行评价

本文聚焦短链脂肪酸对宿主肠道免疫及肠上皮屏障功能的影响作了较为系统的表述, 文笔流畅, 层次结构清楚, 对了解短链脂肪酸与宿主肠道免疫及肠上皮屏障功能之间关系最新进展有一定的帮助.

2002; 27: 126-131 [PMID: 11893509 DOI: 10.1016/S0968-0004(01)02052-7]
33 Porchet N, Buisine MP, Desseyn JL, Moniaux N, Nollet S, Degand P, Pigny P, Van Seuningen I, Laine A, Aubert JP. [MUC genes: a superfamily of genes? Towards a functional classification of human apomucins]. *J Soc Biol* 1999; 193: 85-99 [PMID: 10851560 DOI: 10.1051/jbio/1999193010085]
34 Williams SJ, Munster DJ, Quin RJ, Gotley DC, McGuckin MA. The MUC3 gene encodes a transmembrane mucin and is alternatively spliced. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 83-89 [PMID: 10405327 DOI: 10.1006/bbrc.1999.1001]
35 Gaudier E, Jarry A, Blottière HM, de Coppet P, Buisine MP, Aubert JP, Laboisse C, Cherbut C, Hoebler C. Butyrate specifically modulates MUC gene expression in intestinal epithelial goblet cells deprived of glucose. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1168-G1174 [PMID: 15308471 DOI: 10.1152/ajpgi.00219.2004]
36 Willemsen LE, Koetsier MA, van Deventer SJ, van Tol EA. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E(1) and E(2) production by intestinal myofibroblasts. *Gut* 2003; 52: 1442-1447 [PMID: 12970137 DOI: 10.1136/gut.52.10.1442]
37 李可洲. 短链脂肪酸对TPN大鼠小肠粘膜结构及细胞增殖作用的研究. 肠外与肠内营养 1999; 6: 144-147, 183-184
38 Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunger MK, Bultman SJ. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab* 2011; 13: 517-526 [PMID: 21531334 DOI: 10.1016/j.cemt.2011.02.018]
39 Mangian HF, Tappenden KA. Butyrate increases GLUT2 mRNA abundance by initiating transcription in Caco2-BBe cells. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 607-617; discussion 617 [PMID: 19892901 DOI: 10.1177/0148607109336599]
40 Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, Valasek MA, Motoike T, Kedzierski RM, Yanagisawa M. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 1045-1050 [PMID: 14722361 DOI: 10.1073/pnas.2637002100]
41 Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-547 [PMID: 21270894 DOI: 10.1083/nature09646]
42 陈尔真, 曹伟新, 燕敏, 费旭锋, 陈雪华. 丁酸对人结肠癌细胞株SW1116增殖及分化状态的影响. 外科理论与实践 2003; 8: 199-203
43 Chen YX, Fang JY, Lu J, Qiu DK. [Regulation of histone acetylation on the expression of cell cycle-associated genes in human colon cancer cell lines]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2004; 84: 312-317 [PMID: 15059516 DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2004.04.014]
44 Mandal M, Wu X, Kumar R. Bcl-2 deregulation leads to inhibition of sodium butyrate-induced apoptosis in human colorectal carcinoma cells. *Carcinogenesis* 1997; 18: 229-232 [PMID: 9054611 DOI: 10.1093/carcin/18.1.229]
45 Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51: 679-689 [PMID: 20041406 DOI: 10.1002/hep.23280]
46 Hong YH, Nishimura Y, Hishikawa D, Tsuzuki H, Miyahara H, Gotoh C, Choi KC, Feng DD, Chen C, Lee HG, Katoh K, Roh SG, Sasaki S. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology* 2005; 146: 5092-5099 [PMID: 16123168 DOI: 10.1210/en.2005-0545]
47 黄红丽, 周永健, 郑啼婴, 聂玉强, 杜艳蕾. 肠道菌群在非酒精性脂肪性肝病大鼠中的变化及意义. 广东医学 2016; 37: 1283-1286
48 Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 190-195 [PMID: 19498350 DOI: 10.1038/oby.2009.167]
49 周达, 范建高. 肠道菌群-SCFAs在代谢性疾病中的作用研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 330-332
50 Pirlich M, Schütz T, Kemps M, Luhman N, Burmester GR, Baumann G, Plauth M, Lübke HJ, Lochs H. Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. *Dig Dis* 2003; 21: 245-251 [PMID: 14571098 DOI: 10.1159/000073342]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1187-1190

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1187 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

返流合并胃溃疡患者的治疗效果及对生活质量的影响

陈正廷, 李诚峰, 李苏婉

陈正廷, 李诚峰, 李苏婉, 缙云县第二人民医院耳鼻咽喉科 浙江省丽水市 321404

陈正廷, 主治医师, 主要从事耳鼻咽喉科方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由陈正廷完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由陈正廷、李诚峰及李苏婉完成; 本论文写作由陈正廷完成.

通讯作者: 陈正廷, 主治医师, 321404, 浙江省丽水市缙云县壶镇镇溪东南路46号, 缙云县第二人民医院耳鼻咽喉科.
chengzhentingdsea@yeah.net
电话: 0578-3153292

收稿日期: 2017-02-28
修回日期: 2017-03-27
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-08

Omeprazole combined with domperidone for treatment of patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer: Efficacy and effect on quality of life

Zheng-Ting Chen, Cheng-Feng Li, Su-Wan Li

Zheng-Ting Chen, Cheng-Feng Li, Su-Wan Li, Department of Otolaryngology, the Second People's Hospital of Jinyun, Lishui 321404, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zheng-Ting Chen, Attending Physician, Department of Otorhinolaryngology, the Second People's Hospital of Jinyun, 46 Zhenxi Southeast Road, Huzhen Town, Jinyun County, Lishui 321404, Zhejiang Province, China. chengzhentingdsea@yeah.net

Received: 2017-02-28
Revised: 2017-03-27
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of omeprazole combined with domperidone in patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer and its effect on quality of life.

METHODS

From December 2014 to October 2016, 60 patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer were randomly divided into either a control group (n = 30) or an observation group (n = 30). The control group was treated with omeprazole alone, and the observation group was treated with omeprazole plus domperidone. The quality of life was evaluated before and after treatment using the SF-36 quality of life scale. The clinical efficacy and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

During one month of treatment, times to improvement of gastric burning sensation, postprandial fullness, epigastric pain and belching were significantly shorter in the observation group than in the control group (P < 0.05). The scores of somatic function, cognitive function, emotional function, and social function as well as overall function score were significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Omeprazole combined with domperidone is effective in patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer, and it can improve the quality of life.

背景资料
咽喉返流是临床上常见的疾病, 为胃内容物返流到咽喉部, 从而引起慢性咽喉炎, 临床表现为声音嘶哑、咽异物感、频率清嗓, 严重者伴有咳嗽、吞咽困难. 同时, 部分患者常伴有胃溃疡等消化**系统疾病**, 临床对于咽喉返流合并胃溃疡多以奥美拉唑治疗为主, 如何采取有效的治疗药物对提高生活质量具有重要的意义.

同行评议者
施瑞华, 教授, 南京医科大学第一附属医院消化科; 张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

研发前沿
咽喉返流合并胃溃疡的治疗一直是临床关注的问题, 奥美拉唑虽然能满足基本治疗需要, 改善患者症状, 但是预期较差, 患者生活质量较低, 增加并发症发生率.

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

Key Words: Laryngopharyngeal reflux; Domperidone; Quality of life

Chen ZT, Li CF, Li SW. Omeprazole combined with domperidone for treatment of patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer: Efficacy and effect on quality of life. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1187-1190 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1187.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1187

摘要

目的

探讨返流合并胃溃疡患者中的临床效果及对生活质量的影响.

方法

取2014-12/2016-10医院收治咽喉返流合并胃溃疡患者60例, 随机数字法分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组采用奥美拉唑治疗, 观察组在对照组基础上联合多潘立酮治疗, 利用SF-36生活评分量表对2组治疗前、后生活质量进行评定, 比较2组临床疗效及对生活质量的影响.

结果

观察组治疗后1 mo胃部烧灼感、餐后饱胀感、上腹疼痛及嗳气改善时间, 短于对照组(P<0.05); 观察组治疗后1 mo躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能及整体功能评分, 高于对照组(P<0.05).

结论

咽喉返流合并胃溃疡患者采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗效果理想, 能提高生活质量, 值得推广应用.

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

关键词: 咽喉返流; 胃溃疡; 生活质量

核心提要: 临床中对于采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗咽喉返流合并胃溃疡患者治疗效果进行研究, 结果显示: 采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗效果理想, 具有较高的临床应用价值.

陈正廷, 李诚峰, 李苏婉. 返流合并胃溃疡患者的治疗效果及对生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1187-1190 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1187.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1187

相关报道
咽喉返流合并胃溃疡采用奥美拉唑能快速缓解患者症状, 提高临床效果, 但是安全性较低, 容易对生活质量产生影响. 有研究提出, 采用采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗能提高生活质量, 促进患者恢复.

0 引言

咽喉返流是临床上常见的疾病, 为胃内容物返流到咽喉部, 从而引起慢性咽喉炎, 临床表现为声音嘶哑、咽异物感、频率清嗓, 严重者伴有咳嗽、吞咽困难[1]. 同时, 部分患者常伴有胃溃疡等消化系统疾病, 加剧疾病发展, 影响患者健康. 常规方法以对症支持治疗为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是长期疗效欠佳, 难以从根本上对患者进行治疗[2,3]. 文献报道[4,5]显示: 将奥美拉唑联合多潘立酮用于咽喉返流合并胃溃疡患者中效果理想, 能提高患者生活质量, 但是该结论尚未得到进一步证实. 为了探讨奥美拉唑联合多潘立酮在咽喉返流合并胃溃疡患者中的临床效果及对生活质量的影响. 取2014-12/2016-10医院收治咽喉返流合并胃溃疡患者60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 取2014-12/2016-10医院收治咽喉返流合并胃溃疡患者60例, 随机数字法分为对照组和观察组. 对照组30例, 男18例, 女12例, 年龄为18-70岁, 平均年龄为41.27岁±5.32岁, 咽喉返流病程2 mo-7年, 平均病程为4.31年±1.04年, 胃溃疡病程为1-5 mo, 平均病程为3.12 mo±0.94 mo. 观察组30例, 男19例, 女11例, 年龄为19-72岁, 平均年龄为42.09岁±5.41岁, 咽喉返流病程为3 mo-8年, 平均病程为4.42年±1.11年, 胃溃疡病程为1-6 mo, 平均病程为3.43 mo±0.99 mo. 纳入标准: (1)符合咽喉返流合并胃溃疡临床诊断标准[6,7]; (2)均经过生化指标、影像学检查得到确诊; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符合咽喉返流合并胃溃疡临床诊断标准; (2)排除难以配合调查或合并精神异常者; (3)排除呼吸功能不全、心脑血管疾病者. 2组性别、年龄、咽喉返流病程、胃溃疡病程比较差异无统计学意义. 药物: 奥美拉唑(山东罗欣药业集团股份有限公司, 国药准字H20033444, 规格: 20 mg*21粒*480盒); 多潘立酮(哈药集团三精制药诺捷有限责任公司, 国药准字H20084577, 规格: 10 mg).

1.2 *方法*

1.2.1 *治疗*: 入院后完善相关检查, 根据检查结果结合临床表现等制定相应的治疗方案. 所有患者均接受常规对症咽喉返流、胃溃疡对症支持治疗, 包括: 抗感染、平喘、止咳等. 对照

表 1　2组治疗后1 mo胃部烧灼感、餐后饱胀感、上腹疼痛及嗳气改善时间比较 (n = 30, mean ± SD, d)

分组	胃部烧灼感	餐后饱胀感	上腹疼痛	嗳气
观察组	2.14 ± 0.31	1.98 ± 0.21	2.21 ± 0.35	2.40 ± 0.32
对照组	5.39 ± 0.34	2.35 ± 0.26	4.93 ± 0.56	5.42 ± 0.63
t值	19.283	20.442	16.382	18.493
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组治疗前、治疗后1 mo生活质量评分比较 (n = 30)

分组		躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能	整体功能
观察组	治疗前	71.25 ± 3.25	70.59 ± 3.19	74.36 ± 3.89	81.21 ± 2.99	83.25 ± 3.04	78.57 ± 2.98
	治疗后	98.29 ± 0.12^{ac}	94.33 ± 2.16^{ac}	90.48 ± 2.41^{ac}	93.16 ± 3.26^{ac}	95.31 ± 3.18^{ac}	96.30 ± 2.61^{ac}
对照组	治疗前	74.16 ± 3.31	73.92 ± 3.21	76.19 ± 3.94	82.19 ± 3.14	82.91 ± 2.97	80.42 ± 3.02
	治疗后	80.31 ± 1.24^{c}	81.25 ± 3.16^{c}	84.16 ± 3.17^{c}	84.23 ± 3.19^{c}	84.36 ± 2.98^{c}	83.17 ± 1.99^{c}

^{a}P<0.05 *vs* 对照组; ^{c}P<0.05 *vs* 治疗前.

组采用奥美拉唑治疗: 每次口服20 mg奥美拉唑, 2次/d, 连续服用1 mo(1个疗程). 观察组在对照组基础上联合多潘立酮治疗: 每次口服10 mg多潘立酮, 3次/d, 连续服用1 mo(1个疗程)[8,9].

1.2.2 评估: (1)症状改善时间. 观察2组治疗后1 mo胃部烧灼感、餐后饱胀感、上腹疼痛及嗳气改善时间; (2)生活质量. 2组治疗前、治疗后1 mo利用SF-36生活评分量表对患者躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能及整体功能进行评定, 每项总分100分, 得分越高, 生活质量越高[10,11].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组治疗后1 mo胃部烧灼感、餐后饱胀感、上腹疼痛及嗳气改善时间比较 观察组治疗后1 mo胃部烧灼感、餐后饱胀感、上腹疼痛及嗳气改善时间, 短于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组治疗前、治疗后1 mo生活质量评分比较 2组治疗前生活质量评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后1 mo躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能及整体功能评分, 高于对照组(P<0.05, 表2).

3 讨论

咽喉返流是临床上常见的疾病, 是指胃内容物返流到食管上括约肌以上部位而引起的一系列症状和体征的总称, 患者发病后临床表现为发音障碍、咽喉疼痛等, 部分患者伴有声带后软骨区黏膜增生、肥厚等, 再加上部分患者合并胃溃疡, 从而加剧疾病发展, 给临床治疗增加难度[12,13].

近年来, 奥美拉唑联合多潘立酮在咽喉返流合并胃溃疡患者中得到应用, 且效果理想. 奥美拉唑是胃肠道疾病患者中常用的治疗药物, 属于是一种质子泵抑制剂, 药物能作用于肝脏, 通过肝脏细胞色素P450酶代谢, 从而缓解胃黏膜对酸性环境敏感性上升现象, 能有效的抑制平滑肌功能紊乱, 快速缓解患者症状. 现代药理研究[14]显示: 奥美拉唑具有抑酸功能, 能对食管黏膜产生保护作用, 提高临床效果.

多潘立酮又称为吗丁啉, 属于是人工合成的苯并咪唑类衍生物, 药物通过拮抗周围性多巴胺受体作用于消化道, 并且对食管平滑肌具有增强作用, 并且药物还能对胃幽门张力产生影响, 增加胃舒张直径, 加快胃排空速度, 从而能帮助患者恢复胃动力. 临床上, 咽喉返流合并胃溃疡患者采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗能发挥不同治疗方案优势, 达到优势互补, 促进患者早期恢复[15].

总之, 咽喉返流合并胃溃疡患者采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗效果理想, 能提高生活质量, 值得推广应用.

创新盘点
本研究对采用奥美拉唑联合多潘立酮在咽喉返流合并胃溃疡患者治疗效果及生活质量进行研究分析, 并且认为采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗效果理想.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗效果及生活质量进行研究, 该研究相对深入, 样本量适中, 能为临床治疗提供依据和参考.

名词解释

咽喉返流: 是指胃内容物返流到食管上括约肌以上部位而引起的一系列症状和体征的总称, 患者发病后临床表现为发音障碍、咽喉疼痛等, 部分患者伴有声带后软骨区黏膜增生、肥厚等.

同行评价

本研究探讨奥美拉唑联合多潘立酮在咽喉返流合并胃溃疡患者中的临床效果及对生活质量的影响, 内容丰富, 表述清晰.

4 参考文献

1 李留栓. 奥美拉唑联合多潘立酮治疗小儿反流性食管炎的临床疗效观察. 中国社区医师 2014; 30: 56-57
2 王瀛峰, 张继全, 吴飞, 阮克锋. 胃食管反流病的中西医发病机制及临床治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3821-3827
3 徐卫红, 周贤斌. 奥美拉唑联合多潘立酮治疗反流性食管炎的疗效及预防复发作用. 海峡药学 2013; 25: 162-163
4 杨德胜. 奥美拉唑和多潘立酮联合治疗小儿胃食管反流病的临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2015; 26: 1033-1034
5 俞倩, 陈中安. 奥美拉唑联合多潘立酮治疗哮喘合并胃食管反流病的疗效分析. 医学综述 2013; 19: 4561-4562
6 程智宏, 曾伟斌. 奥美拉唑和多潘立酮联合治疗以消化道外症状为主小儿胃食管反流病的临床观察. 国际医药卫生导报 2013; 19: 781-783
7 王少鑫, 浦江, 崔立红. 胃食管反流病量表(GERDQ)在临床诊治中的应用. 中华保健医学杂志 2014; 16: 299-300
8 赵清海. 多潘立酮片联合奥美拉唑治疗浅表性胃炎的临床观察. 大家健康(学术版) 2015; 9: 163
9 王有波, 张丹. 联合应用奥美拉唑和多潘立酮治疗慢性浅表性胃炎的临床分析. 中国医药指南 2014; 12: 110-112
10 吴冀川, 龙恩武, 陈子洋, 季平. 奥美拉唑与替普瑞酮治疗慢性浅表性胃炎临床疗效比较研究. 四川医学 2014; 35: 331-333
11 杨德胜. 奥美拉唑和多潘立酮联合治疗小儿胃食管反流病的临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2015; 12: 1033-1034
12 Wang TT, Zhang YM, Zhang XZ, Cheng H, Hu FL, Han HX, Chen XW, Li JX, Lai YL, Liu Y. [Jinghuaweikang gelatin pearls plus proton pump inhibitor-based triple regimen in the treatment of chronic atrophic gastritis with Helicobacter pylori infection: a multicenter, randomized, controlled clinical study]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2013; 93: 3491-3495 [PMID: 24521887]
13 张鹏, 宋玉成, 袁远, 张广坛, 宋笑飞, 韩明阳, 张学东. 埃索美拉唑联合多潘立酮治疗胃食管反流病临床观察. 中外医疗 2014; 5: 142-143
14 曾云波, 程远. 莫沙比利联合埃索美拉唑对非糜烂性胃食管反流患者的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5130-5135
15 Natale R, Blackhall F, Kowalski D, Ramlau R, Bepler G, Grossi F, Lerchenmüller C, Pinder-Schenck M, Mezger J, Danson S, Gadgeel SM, Summers Y, Callies S, André V, Das M, Lahn M, Talbot D. Evaluation of antitumor activity using change in tumor size of the survivin antisense oligonucleotide LY2181308 in combination with docetaxel for second-line treatment of patients with non-small-cell lung cancer: a randomized open-label phase II study. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1704-1708 [PMID: 25436803 DOI: 10.1097/JTO.0000000000000285]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1191-1195

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1191 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

心身护理联合微信交流放松疗法在功能性消化不良患者中的应用

庄建笑

庄建笑, 浙江省义乌市中心医院全科医学科 浙江省义乌市 322000

庄建笑, 护师, 主要从事全科医学护理的工作.

作者贡献分布: 本文由庄建笑独立完成.

通讯作者: 庄建笑, 护师, 321000, 浙江省义乌市江东中路699号, 浙江省义乌市中心医院全科医学科. 455284797@qq.com

收稿日期: 2017-02-23
修回日期: 2017-03-21
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-08

Psychosomatic care plus WeChat communication relaxation therapy in patients with functional dyspepsia

Jian-Xiao Zhuang

Jian-Xiao Zhuang, Department of General Medicine, Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Xiao Zhuang, Nurse, Department of General Medicine, Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 455284797@qq.com

Received: 2017-02-23
Revised: 2017-03-21
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of psychosomatic care plus WeChat communication relaxation therapy in patients with functional dyspepsia.

METHODS

One hundred patients with functional dyspepsia were randomly divided into a control group and an observation group, with 50 cases in each group. Both groups were given conventional nursing care, and the observation group was additionally given psychosomatic care plus WeChat communication relaxation therapy. The interventions lasted 2 wk. After intervention, anxiety, depression and other psychological state scores, digestive symptom scores, sleep quality and satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

After intervention, Self-rating Anxiety Scale scores and Self-rating Depression Scale scores became significantly lower in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rates of upper abdominal pain, postprandial fullness, early satiety, and burning sensation in the upper abdomen were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Pittsburgh sleep quality index scores at 1 and 2 wk after intervention were significantly reduced in the observation group compared with the control group ($P < 0.05$). The rate of satisfaction was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Psychosomatic care plus WeChat communi-

背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种慢性心身疾病引起的消化不良症候群, 属于非器质性疾病, 临床表现以腹痛腹胀、早饱感、嗳气等为主, 同时伴有不同程度的焦虑、抑郁等情绪. 由于临床治疗时间长、且反复发作, 严重影响患者的生活质量.

同行评议者

李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部; 张彩云, 主任护师, 副教授, 兰州大学第一医院护理部

研发前沿
有研究表明, FD患者不能了解和认识疾病的病因、病机和治疗等, 容易产生负面情绪, 不利于疾病的恢复.

cation relaxation therapy can significantly reduce patients' anxiety, depression and other psychological mood, reduce clinical symptoms, and improve sleep quality and patient satisfaction.

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

Key Words: Psychosomatic care; WeChat communication relaxation therapy; Functional dyspepsia; Psychological mood; Digestive symptoms; Sleep quality; Satisfaction

Zhuang JX. Psychosomatic care plus WeChat communication relaxation therapy in patients with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1191-1195 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1191.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1191

摘要

目的

观察心身护理联合微信交流放松疗法在功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者中的应用.

方法

将100例FD患者采用随机数字法分为对照组和观察组各50例. 对照组给予常规护理; 观察组在对照组基础上给予心身护理联合微信交流放松疗法, 均连续干预2 wk. 观察2组患者焦虑、抑郁等心理状态评分、消化系统症状评分、睡眠质量及满意度情况.

结果

与干预前比较, 2组干预后焦虑自评量表评分、抑郁自评量表评分均降低(P<0.05), 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 干预后观察组上腹疼痛、餐后饱胀、早饱感及上腹烧灼感等症状发生率均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 在干预1、2 wk时, 与对照组匹兹堡睡眠质量指数评分比较, 观察组均不同程度降低, 差异有统计学意义(P<0.05). 干预后观察组有2例不满意, 满意度明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论

心身护理联合微信交流放松疗法能明显降低患者焦虑、抑郁等心理情绪, 改善临床消化不良症状的发生, 提高睡眠质量和患者满意度.

相关报道
大量研究表明, FD与不良的心理社会因素刺激有关, 特别是焦虑、抑郁等情绪会导致患者体内儿茶酚胺及肾上腺皮质激素分泌增加, 直接延迟患者康复.

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

关键词: 心身护理; 微信交流放松疗法; 功能性消化不良; 心理情绪; 消化症状; 睡眠质量; 满意度

核心提要: 心身护理联合微信交流放松疗法能明显降低患者焦虑、抑郁等心理情绪, 改善临床消化不良症状的发生和提高患者满意度, 有较好的实用性.

庄建笑. 心身护理联合微信交流放松疗法在功能性消化不良患者中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1191-1195
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1191.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1191

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种慢性心身疾病引起的消化不良症候群, 属于非器质性疾病, 临床表现以腹痛腹胀、早饱感、嗳气等为主, 同时伴有不同程度的焦虑, 抑郁等情绪[1]. 大量研究[2]表明, FD与不良的心理社会因素刺激有关, 特别是焦虑、抑郁等情绪会导致患者体内儿茶酚胺及肾上腺皮质激素分泌增加, 直接延迟患者康复[3]. 以往报道多从心理角度进行干预, 护理效果不一. 而本研究在心理干预的基础上结合身体运动干预和微信聊天放松疗法进行干预, 疗效满意. 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-04/2016-12在浙江省义乌市中心医院住院的FD患者100例, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各50例. 对照组男32例, 女28例; 年龄30-66岁, 平均47.6岁±9.6岁; 首次发病者12例, 多次发病者48例; 病程0.5-8.0年, 平均4.2年±1.8年. 观察组男34例, 女26例; 年龄32-68岁, 平均49.2岁±10.3岁; 首次发病者15例, 多次发病者45例; 病程0.6-8.5年, 平均4.6年±1.9年. 2组患者一般资料经统计学分析, 差异均无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 符合罗马III FD标准[4], 符合以下一项或以上均可诊断: (1)餐后饱胀不适; (2)早饱感; (3)上腹痛; (4)上腹烧灼感.

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合上述

诊断标准者; (2)病程至少6 mo; (3)年龄30-68岁; (4)患者均签署知情同意书者; (5)均可以使用微信者; (6)遵从本研究者. 排除标准: (1)有器质性疾病者; (2)严重心脑肝肾及造血系统疾病; (3)胃肠道有恶性肿瘤者; (4)妊娠或哺乳期妇女; (5)有听力、智力及精神障碍者; (6)不遵从本研究者.

1.2.3 分组及护理: 对照组给予常规护理, 如心理护理、健康宣教、饮食护理、用药护理、出院指导等. 观察组在对照组基础上给予心身护理联合微信交流放松疗法. 具体如下: (1)心理疏导. 焦虑、抑郁等不良刺激与FD发病有密切联系. 护士要积极与患者进行心理沟通, 针对患者内心的想法和症结进行个体化心理疏导, 减少患者的负面情绪; (2)情志护理. FD发病与心身因素关系密切. 中医认为, 情志因素会导致脏腑气血逆乱, 功能减退. 怒为肝志, 忧思属脾, 过怒过思易致肝气横逆乘脾犯胃, 引起上腹部疼痛、饱胀、暖气等症状, 故情志护理极为重要. 护士可以通过“以情胜情”法来缓解患者的过怒过忧思等情绪, 尽可能消除内心负面心理, 保持心情愉悦; (3)心身放松疗法. 紧张可以使患者胃肠电节律紊乱, 肠道功能失调. 护士可通过音乐、分散患者注意力、鼓励患者多参加娱乐活动等方式使患者身心放松, 通过自身意识的调整, 使全身的肌肉骨骼、腺体活动放松, 腹部会产生温热感, 腹痛等症状减轻; (4)身体运动干预. 适当运动可以加快肢体和内脏的血液循环, 调节脏器神经的敏感性, 改善焦虑、抑郁等情绪和腹胀、早饱等症状. 运动时以有氧运动为主, 如慢跑、气功、太极拳、健身操等, 运动不可过度, 尽可能在早晨运动, 选择空气质量比较好的地方; 另外可对腹部进行顺时针按摩促进血液循环, 改善腹痛腹胀等症状, 按摩强度适中, 时间15 min/次; (5)微信放松疗法. 护士可以和患者通过微信沟通交流, 护士可以通过微信群对患者进行健康教育, 发送开心段子, 播放舒缓柔和的音乐及令人开怀大笑的片段视频等让患者身心放松, 心情舒畅. 也可以通过微信群让更多的患者相互交流和鼓励. 均连续干预2 wk.

1.2.4 观察指标与评分标准: 观察2组患者的焦虑、抑郁等心理情绪, 消化不良症状及满意度分析. (1)焦虑、抑郁评分采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)[5], SDS评分临界值53分, SAS评分临界值50分, 患者自行填写, 然后把各项分数相加之后乘以1.25作为最终评分, 分数越高焦虑、抑郁状况越重; (2)消化不良症状评价. 记录所有患者消化不良症状发生情况, 包括上腹疼痛、餐后饱胀、早饱感及上腹烧灼感; (3)睡眠质量采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评定[6], 从睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能7个方面评估睡眠质量, 每个方面按0-3计分, 累积得分为总分. 得分越高睡眠质量越差; (4)护理满意度分析. 由护士制定满意度调查问卷表, 在出院前对患者进行问卷调查, 回收问卷后对每项进行分值相加. 问卷采用百分制, 每项5分, 一共20项. <70分为不满意, 70-79分为一般, 80-89分为满意, >90分为非常满意, 满意度 = (满意+非常满意+一般)/总人数×100%.

统计学处理 采用SPSS22.0软件处理, 计数资料以百分数(%)表示, 采用χ^2检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者心理状况评分比较 与干预前比较, 2组干预后SAS评分、SDS评分均降低(P<0.05), 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者消化不良症状发生情况比较 干预后观察组上腹疼痛、餐后饱胀、早饱感及上腹烧灼感等症状发生率均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者睡眠质量情况比较 在干预1、2 wk时, 与对照组PSQI评分比较, 观察组均不同程度降低, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.4 2组患者满意度分析比较 干预后观察组有2例不满意, 满意度明显高于对照组(96.0% *vs* 78.0%), 差异有统计学意义(P<0.05, 表4).

3 讨论

FD是临床常见的一种消化系统疾病, 发病原因和机制尚未明确. 由于长期反复发作的餐后饱胀感、早饱、腹痛等症状对患者的日常生活和学习工作等均带来不便, 将严重影响患者的生活质量. 研究表明, 由于FD患者不能对该病

创新盘点

微信交流是现在最流行、最重要的交流工具, 本研究通过采用心身护理联合微信交流放松疗法对FD患者进行干预, 疗效明显, 有较好的实用价值.

应用要点

通过心身护理联合微信交流放松疗法来降低FD患者的焦虑、抑郁等负面情绪, 改善临床消化不良症状的发生和提高患者满意度.

名词解释

功能性消化不良(FD): 又称消化不良, 是指具有上腹痛、上腹胀、早饱、嗳气、食欲不振、恶心、呕吐等不适症状, 经检查排除引起上述症状的器质性疾病的一组临床综合征.

表 1　2组患者SAS、SDS评分比较 (n = 50, mean ± SD, 分)

分组		SAS评分	SDS评分
对照组	干预前	52.8 ± 6.4	57.9 ± 6.4
	干预后	44.2 ± 5.6[a]	46.3 ± 5.7[a]
观察组	干预前	53.1 ± 6.3	58.2 ± 6.3
	干预后	35.4 ± 5.3[ab]	36.7 ± 5.4[ab]

[a]P<0.05 *vs* 干预前; [b]P<0.01 *vs* 对照组干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 2　2组患者消化不良症状发生情况比较 [n = 50, n(%)]

分组	上腹疼痛	餐后饱胀	早饱感	上腹烧灼感
对照组	42(84.0)	38(76.0)	26(52.0)	12(24.0)
观察组	25(50.0)[a]	22(44.0)[a]	14(28.0)[a]	6(20.0)[a]
χ^2值	5.223	4.092	5.496	6.437
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 3　2组患者PSQI情况比较 (n = 50, mean ± SD, 分)

分组	干预前	干预1 wk	干预2 wk
对照组	17.62 ± 5.74	13.27 ± 3.85	9.04 ± 2.94
观察组	18.36 ± 5.02	12.61 ± 3.78[a]	6.12 ± 2.35[c]
t值	0.566	4.034	2.672
P值	0.547	0.026	0.000

[a]P<0.05 *vs* 对照组干预1 wk; [c]P<0.05 *vs* 对照组干预2 wk. PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数.

表 4　2组患者满意度分析比较 (n = 50, %)

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意度(%)
对照组	12	17	10	11	78.0
观察组	30	16	2	2	96.0[a]
χ^2值					8.657
P值					0.000

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

的病因病机和诊疗等了解和掌握, 容易产生负面情绪[7], 不利于患者的身体恢复, 而且也影响患者的社会功能, 社会支持度也随之降低[8]. 因此在临床上应加以重视和实施必要的护理干预尤为重要.

本研究采用心身护理干预联合微信群交流对FD患者进行护理干预. 结果表明, 干预后观察组SAS评分、SDS评分均低于对照组(P<0.05), 且观察组上腹疼痛、餐后饱胀、早饱感及上腹烧灼感等症状发生率也均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 干预后也明显提高了患者的睡眠质量(P<0.05)和明显提高患者的满意度96.0%(P<0.05). 心理防御机制是维持正常人心理平衡的重要前提[9], 也是心理疾病患者主要的心理生活形式[10]. 有研究表明[11,12], FD患者严重程度由社会心理因素决定, 而非胃肠道的病理生理学决定[13]. 所以对FD患者从社会心理因素角度护理, 不仅丰富了

FD疾病的护理内容, 也提高了FD患者的护理效果.

本研究采用心理疏导能降低患者焦虑、抑郁等心理, 同时采用情志护理使患者内心愉悦. 必要时采用运动能改善胃肠道电节律平衡. 由于患者胃脘部不舒, 影响患者患者睡眠质量, 正如中医《内经》云“胃不和则卧不安”, 通过护理干预后能明显增强胃肠蠕动功能, 改善消化不良症状, 提高睡眠质量. 除此通过建立微信群交流已经成为人们沟通交流最重要的工具, 护士通过微信交流可以分散患者的注意力, 减轻对疾病的担心疑虑, 还可以帮助患者认识新的病友, 方便交流, 相互支持, 增加社会支持和利用度. 患者之间的相互支持非常重要, 要充分体现个体和社会支持也是机体康复的重要资源[14]. 微信交流可以增加患者的社会交往, 丰富正性情感因素, 使患者享受幸福和快乐, 从而提高生活质量[15].

总之, 心身护理联合微信交流放松疗法能明显降低患者焦虑、抑郁等心理情绪, 改善临床消化不良症状的发生和提高患者满意度.

4 参考文献

1 陈婷, 唐旭东, 王凤云, 卞立群. 功能性消化不良中西医临床诊断分型的思考. 中医杂志 2016; 57: 563-566
2 尚妍妍, 徐峰. 功能性胃肠病伴焦虑, 抑郁状态及其与胃肠道症状积分的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3051-3055
3 刘春清, 王颖. 全程整体护理在无痛胃肠镜诊疗胃肠疾病患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2016; 22: 98-99
4 Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 Feb 19. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27144617 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032]
5 方积乾. 生存质量测定方法及应用. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 28-30
6 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 中国心理卫生杂志 1999; 13: 102-105
7 刘增垣, 何裕民. 心身医学. 上海: 上海科技教育出版社, 2000: 466-467
8 朱春燕, 孙继军, 江长旺, 张智雯, 汤剑平. 首发康复期精神分裂症患者心理防御机制, 社会支持和家庭功能特征的研究. 中华全科医学 2016; 14: 1906-1909
9 陈锋文, 何宏梅, 吴斌, 卢毅. 功能性消化不良和神经精神心理因素的共病分析. 重庆医学 2016; 45: 3220-3222
10 袁小龙. 自尊与社交焦虑研究: 心理防御机制的中介作用. 中国培训 2016; (2): 114
11 Dibaise JK, Islam RS, Dueck AC, Roarke MC, Crowell MD. Psychological distress in Rome III functional dyspepsia patients presenting for testing of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 196-205 [PMID: 26511077 DOI: 10.1111/nmo.12709]
12 Feinle-Bisset C. Upper gastrointestinal sensitivity to meal-related signals in adult humans - relevance to appetite regulation and gut symptoms in health, obesity and functional dyspepsia. *Physiol Behav* 2016; 162: 69-82 [PMID: 27013098 DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.03.021]
13 Holtmann G, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 492-498 [PMID: 26444826 DOI: 10.1097/mog.0000000000000219]
14 王文慧, 姜喆, 杨芷, 刘艳. 癌症患者家庭适应性与家庭坚韧力, 社会支持的相关研究. 护理管理杂志 2016; 16: 232-234
15 陈艳莉, 李玲, 鲁惠玲, 闫树英, 刘永兵. 乌鲁木齐市养老机构老年人社会支持现状及影响因素研究. 护理研究 2016; 30: 2768-2770

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

同行评价

本研究方案结合中医情志学并利用微信平台, 具有一定的创新性.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1196-1199

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1196

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

EORTC QOL-C30中文版量表对胃癌患者护理前、后生存质量的评定

徐惠丽

背景资料
胃癌是临床上常见的恶性肿瘤，且随着人们生活方式及饮食习惯的改善，导致该疾病发生率呈现上升及年轻化趋势，如何选择更好的护理方法提高患者生存质量在临床中具有重要的意义.

徐惠丽, 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院肿瘤科 湖北省武汉市 430812

徐惠丽, 主管护师, 主要从事肿瘤护理与护理管理.

作者贡献分布: 本文由徐惠丽独立完成.

通讯作者: 徐惠丽, 主管护师, 430812, 湖北省武汉市江汉区姑嫂树路16号, 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院肿瘤科. xubailihuazhong@163.com
电话: 027-82811080

收稿日期: 2017-02-27
修回日期: 2017-03-14
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-05-08

Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastric cancer: Clinical effects and impact on quality of life

Hui-Li Xu

Hui-Li Xu, Department of Oncology, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430812, Hubei Province, China

Correspondence to: Hui-Li Xu, Nurse-in-Charge, Department of Oncology, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Jianghan District, 16 Gusaoshu Road, Wuhan 430812, Hubei Province, China. xubailihuazhong@163.com

Received: 2017-02-27
Revised: 2017-03-14
Accepted: 2017-03-20
Published online: 2017-05-08

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 靖昌庆, 主任医师, 山东省立医院胃肠外科; 李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of combined comprehensive nursing intervention and routine nursing in patients with gastric cancer and its impact on quality of life.

METHODS

From October 2014 to December 2016, 60 patients with gastric cancer were randomly divided into a control group (n = 30) and an observation group (n = 30). EORTC QOL-C30 was used to evaluate the quality of life before and after treatment. Nursing effects and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

Self-rating Depression Scale and Self-rating Anxiety Scale scores in the observation group were significantly lower than those in the control group (P < 0.05). The body function, emotional function, cognitive function, function and social function scores of the observation group were significantly higher than those of the control group (P < 0.05). The 1-, 3-, and 5-year survival rates of the observation group were higher than those of the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing can improve anxiety, depression, quality of life, and survival in patients with gastric cancer.

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

Key Words: EORTC QOL-C30; Gastric cancer; Nursing effect; Quality of life

Xu HL. Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastric cancer: Clinical effects and impact on quality of life. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1196-1199 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1196.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1196

摘要

目的

采用癌症患者生存质量测定量表(EORTC QOL-C30)中文版量表探讨综合护理干预联合常规护理在胃癌患者中的护理效果及对生存质量的影响.

方法

取2014-10/2016-12医院收治胃癌患者60例, 随机数字法分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组采用常规护理, 观察组在对照组基础上联合综合护理干预, 采用EORTC QOL-C30中文版量表对护理前、后生存质量进行评定, 比较2组护理效果及对生存质量的影响.

结果

观察组护理后抑郁自评量表及焦虑自评量表评分, 低于对照组(P<0.05); 观察组护理后躯体功能、情绪功能、认知功能、角色功能及社会功能评分, 高于对照组(P<0.05). 观察组护理后1年、3年及5年生存率, 高于对照组(P<0.05).

结论

胃癌患者治疗过程中在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 有助于提高生存质量, 值得推广应用.

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

关键词: EORTC QOL-C30中文版量表; 胃癌; 护理效果; 生存质量

核心提要: 临床中对于胃癌患者常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能提高护理质量. 同时, 该方法的实施能提高患者生存质量, 临床应用价值高.

徐惠丽. EORTC QOL-C30中文版量表对胃癌患者护理前、后生存质量的评定. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1196-1199 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1196.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1196

0 引言

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤, 且随着人们生活方式及饮食习惯的改善, 导致该疾病发生率呈现上升及年轻化趋势[1]. 目前, 心理及社会因素对胃癌的发生、发展及转归等受到了医学界的广泛关注. 数据报道[2,3]显示: 胃癌发生率占恶性肿瘤的23.2%, 且多数患者采用手术治疗能取得预期的效果. 但是, 患者术中需要切除大部分胃癌组织, 容易对患者产生较大的创伤. 常规护理虽然能满足胃癌治疗需要, 但是护理缺乏针对性, 并未考虑每1例患者需要, 导致护理质量较差[4,5]. 文献报道[6,7]显示: 将综合护理干预联合常规护理用于胃癌患者中效果理想, 能提高患者生存质量, 促进患者恢复, 但是该结论尚存在较大争议. 为了探讨综合护理干预联合常规护理在胃癌患者中的护理效果及对生存质量的影响. 取2014-10/2016-12医院收治胃癌患者60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 取2014-10/2016-12医院收治胃癌患者60例, 随机数字法分为对照组和观察组. 对照组30例, 男19例, 女11例, 年龄为36-75岁, 平均年龄为46.53岁±7.32岁. TNM分期: Ⅰ期11例, Ⅱ期10例, Ⅲ期9例. 观察组30例, 男20例, 女10例, 年龄为37-76岁, 平均年龄为47.18岁±7.41岁. TNM分期: Ⅰ期10例, Ⅱ期12例, Ⅲ期8例. 纳入标准: (1)符合《内科学》[8]中关于胃癌临床诊断标准; (2)均经过手术病理检查、影像学检查及肿瘤标志物筛查得到确诊; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符合胃癌临床诊断标准者; (2)排除资料不全或难以配合治疗者; (3)排除合并心、肝、肾功能异常者.

1.2 *方法*

1.2.1 *护理*: 入院后完善相关检查, 根据检查结果结合患者肿瘤分期、肿瘤直径制定相应的治疗、护理方法. 对照组采用常规护理: 加强患者体位、饮食、健康教育及治疗配合等多角度、多层次护理, 加强患者治疗过程中细节护理, 质量患者治疗依从性[9,10]. 观察组在对照

研发前沿
胃癌患者的护理一直是临床关注的问题, 常规护理虽然能满足治疗需要, 但是护理缺乏针对性, 护理满意度较低, 护理过程中患者生存质量的影响均需要综合考虑.

相关报道
胃癌的护理方法虽然较多, 但是护理缺乏针对性, 护理预后较差, 影响患者质量效果. 有研究提出, 胃癌患者在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能获得更好的护理效果.

创新盘点
本研究对胃癌治疗过程中护理方法进行分析，并且认为胃癌患者质量过程中采用综合护理干预联合常规护理能提高患者生存质量.

表 1　2组护理前、后心理波动变化比较 (n = 30, mean ± SD, 分)

分组	SDS评分		SAS评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	51.24 ± 3.25	34.12 ± 2.03	50.93 ± 3.19	36.01 ± 1.99
对照组	50.93 ± 3.12	43.24 ± 2.31	49.98 ± 3.16	40.93 ± 2.03
t值	1.294	22.192	0.593	19.293
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表.

表 2　2组护理前、护理后生存质量评分比较 (n = 30, mean ± SD, 分)

分组		躯体功能	情绪功能	认知功能	角色功能	社会功能
观察组	治疗前	68.41 ± 4.36	70.44 ± 4.51	72.41 ± 4.64	68.41 ± 3.99	73.24 ± 4.76
	治疗后	93.13 ± 6.09[ac]	90.44 ± 6.38[ac]	94.35 ± 7.12[ac]	92.31 ± 6.98[ac]	93.25 ± 7.21[ac]
对照组	治疗前	69.17 ± 4.39	69.89 ± 4.55	71.24 ± 4.61	68.61 ± 4.00	72.87 ± 4.69
	治疗后	84.23 ± 5.42[c]	81.25 ± 5.01[c]	80.98 ± 5.12[c]	86.47 ± 5.84[c]	84.21 ± 6.62[c]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 治疗前.

表 3　2组护理后1年、3年及5年生存率比较 (n = 30, n(%))

分组	1年	3年	5年
观察组	26(86.67)	21(70.00)	17(56.67)
对照组	23(76.67)	17(56.67)	10(33.33)
χ^2值	6.126	4.927	7.192
P值	<0.05	<0.05	<0.05

组基础上联合综合护理干预: (1)制订护理方案. 根据患者性别、年龄、经济条件、生活习惯及辅助检查等制定针对性的综合护理方法, 使得对患者的护理更具针对性; (2)心理护理. 胃癌患者发病前、后心理波动较大, 一方面是对胃癌的不了解, 另一方面是患者生命受到威胁引起的恐惧心理. 护士应加强患者心理护理, 消除负性情绪; (3)健康教育. 护士加强患者胃癌的成因、发病机制, 告知患者即将进行的治疗方法, 提高患者对胃癌、治疗认知度; (4)饮食及生活干预. 胃癌患者治疗过程中应加强患者饮食指导, 让患者尽可能饮食高维生素、高能量、高蛋白食物, 提高患者营养水平. 同时, 护士根据患者生活习惯指导患者生活干预, 提倡饮食生活, 根据患者恢复情况指导患者运动, 提高机体免疫.

1.2.2 评价: (1)心理状态. 采用汉密尔抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)及焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)对2组护理前、后心理波动进行评定, 得分越高, 心理波动越大[11]; (2)生存质量. 采用癌症患者生存质量测定量表(EORTC QOL-C30)中文版量表对护理前、后生存质量进行评定, 该量表由30个条目, 从躯体功能、情绪功能、认知功能、角色功能及社会功能进行评估, 每项评分100分, 得分越高, 生活质量越高[12,13].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组护理前、后心理波动变化比较 2组护理前SDS及SAS评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后SDS及SAS评分, 低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理前、护理后生存质量评分比较 2组护理前生存质量评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后躯体功能、情绪功能、认知功能、角色功能及社会功能评分, 高于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组护理后1年、3年及5年生存率比较 观察组护理后1年、3年及5年生存率, 高于对照组(P<0.05, 表3).

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对胃癌患者在常规护理基础上联合综合护理干预具有指导作用, 能提高护理质量, 临床应用前景也比较广泛.

3 讨论

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤, 临床多以切除术治疗为主, 但是患者经手术、药物治疗后身心均会产生一系列不良反应, 再加上患者免疫力、营养状态低下等, 导致患者承受的心理压力较大, 导致生存质量较低[14]. 常规护理虽然能满足手术治疗需要, 但是护理并未考虑每一位患者实际情况, 导致护理缺乏针对性.

近年来, 综合护理干预在胃癌患者中得到应用, 且效果理想. 综合护理干预时一种新型的护理模式, 护理时能从制订护理方案、心理护理、健康教育和饮食及生活干预等角度对患者进行护理, 能提高患者治疗依从性. 同时, 综合护理干预的实施还能通过对患者的日常生活护理调节, 延缓病程的发展, 提高患者治疗效果, 充分发挥患者及家属能动性, 改善患者生存质量, 延长患者寿命[15].

本研究为了探讨综合护理干预联合常规护理在胃癌患者中的护理效果及对生存质量的影响. 选取2014-10/2016-12医院收治胃癌患者60例, 随机数字法分为对照组和观察组. 对照组采用常规护理: 加强患者体位、饮食、健康教育及治疗配合等多角度、多层次护理, 加强患者治疗过程中细节护理, 质量患者治疗依从性; 观察组在对照组基础上联合综合护理干预. 最后得出结论: 观察组护理后SDS及SAS评分, 低于对照组(P<0.05); 观察组护理后躯体功能、情绪功能、认知功能、角色功能及社会功能评分, 高于对照组(P<0.05). 观察组护理后1年、3年及5年生存率, 高于对照组(P<0.05).

总之, 胃癌患者治疗过程中在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 有助于提高生存质量, 值得推广应用.

4 参考文献

1 曹振霞, 张楠, 牛书凤. 术后综合护理干预对胃癌术后患者胃肠功能及生活质量的影响. 国际护理学杂志 2014; 33: 2263-2265
2 陈媛, 陈光艮, 袁萍. 综合护理干预对胃癌患者心理状况及生存质量的影响. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 1015-1017
3 麻周萍, 徐燕舞, 郑艳艳. 护理干预对替吉奥联合奥沙利铂治疗胃癌术后患者的效果评价. 中国药业 2013; 22: 80-81
4 陈克能, 顾振东. 新辅助化疗后支气管成形肺叶切除术治疗肺癌. 临床外科杂志 2015; 13: 468-469
5 许永杰, 郑卉, 姜格宁. 新辅助化疗在手术为主综合治疗局限性小细胞肺癌中的意义. 中华胸心血管外科杂志 2014; 30: 473-475
6 王效刚, 王秀丽, 程丽娟. 两种新辅助化疗方案对肺癌患者疗效、安全性分析及免疫功能的影响. 医药前沿 2014; 4: 33-34
7 曾明梅, 李瑞英, 马玲. 早期护理干预在脑梗死患者语言、肢体康复中应用研究. 中国卫生标准管理 2014; 13: 83-85
8 揣松阳. 早期护理干预在脑梗死患者语言、肢体功能康复中的应用. 临床护理杂志 2014; 13: 27-29
9 孙晶, 王六尼. 系统护理干预对慢性胃炎及胃溃疡患者疗效、不良心理及生活质量的影响研究. 中国医药导报 2013; 43: 169-171
10 赵桂英. 谷氨酰胺呱仑酸钠、奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素联合治疗消化性溃疡的临床效果观察. 蚌埠医学院学报 2013; 30: 89-92
11 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]
12 蒋爱军. 综合护理干预预防胃癌手术患者下肢深静脉血栓形成疗效观察. 河北中医 2015; 37: 1088-1090
13 Pfeiffer KA, Solhjoo K, Kambiz Bagheri K. Seroprevalence of toxo-plasmosis among the women with recurrent spontaneous abortion in comparison with the women with uncomplicated delivery. *J Jahrom University Med Sci* 2013; 9: 87-89
14 徐薇, 黄艳, 练夏夷. 综合护理干预改善胃癌患者术后便秘的临床疗效观察. 检验医学与临床 2016; 13: 1624-1625
15 张秋红. 综合护理干预对胃癌患者营养不良状况及化疗依从性的影响. 保健医学研究与实践 2016; 13: 74-75

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

名词解释

生存质量: 能反应患者的整体生活情况, 以生活水平为基础, 侧重于人的精神文化等高级需求.

同行评价

本文采用癌症患者生存质量测定量表中文版量表探讨综合护理干预联合常规护理在胃癌患者中的护理效果及对生存质量的影响. 文章设计合理, 回顾性资料较详实可靠, 结论客观, 可以供其他医师以参考借鉴.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1200-1204

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1200

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

“五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响

杨彩虹, 张 琴, 丁 丁

杨彩虹, 张琴, 丁丁, 中国人民解放军第九八医院外科 浙江省湖州市 313000

杨彩虹, 主管护师, 主要从事外科术后康复护理方面的研究.

作者贡献分布: 杨彩虹负责课题方案设计与论文的撰写; 张琴负责数据分析及总结; 丁丁负责参考材料的收集.

通讯作者: 杨彩虹, 主管护师, 313000, 浙江省湖州市车站路9号, 中国人民解放军第九八医院外科.
yangcaihongd@163.com

收稿日期: 2017-02-28
修回日期: 2017-04-06
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-08

背景资料
胃癌患者在围术期会出现多种多样的症状, 如恶心、焦虑、抑郁等不良情绪, 影响术后恢复效果. “五字诀”手疗能够通过良性刺激手部穴位, 改善患者身体状况的手法.

Effect of "Five Words" hand therapy on coping style and negative emotion of patients after surgery for gastric cancer

Cai-Hong Yang, Qin Zhang, Ding Ding

Cai-Hong Yang, Qin Zhang, Ding Ding, Department of Surgery, the 98th Hospital of Chinese PLA, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Cai-Hong Yang, Nurse-in-Charge, Department of Surgery, the 98th Hospital of Chinese PLA, 9 Station Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. yangcaihongd@163.com

Received: 2017-02-28
Revised: 2017-04-06
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of "Five Words" hand therapy on the coping style and negative emotion of patients after surgery for gastric cancer.

METHODS

Eighty-seven patients who underwent surgery for gastric cancer from January 2015 to December 2016 at our hospital were selected and randomly divided into either an observation group (44 cases) or a control group (43 cases). The control group received routine nursing care, and the observation group was given "Five Words" hand therapy on the basis of routine nursing care. Patients' coping style, level of hope, and anxiety were assessed using the Medical Coping Style Questionnaire, the Chinese Herth Hope Scale, and the State Trait Anxiety Scale, respectively.

RESULTS

The observation group was significantly better than the control group in the score of coping style (19.39 ± 4.32 *vs* 15.84 ± 4.30), and the avoidance and yield scores were significantly lower in the observation group than in the control group (t = 12.933, P = 0.000; t = 4.854, P = 0.006; t = 11.934, P = 0.000). The levels of hope in the observation group were significantly higher than those in the control group (t = 5.932, P = 0.003; t = 7.092, P = 0.001). The scores of trait anxiety and state anxiety in the observation group were significantly lower than those in the control group (31.20 ± 3.34 *vs* 38.30 ± 3.48, t = 9.049, P = 0.000; 30.22 ± 3.52 *vs* 39.94 ± 3.47, t = 12.930, P = 0.000).

CONCLUSION

The "Five Words" hand therapy can significantly improve the coping style and negative emotion of patients after surgery for gastric cancer.

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

同行评议者
许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科; 胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

Key Words: Five Words; Gastric cancer; Mental state

Yang CH, Zhang Q, Ding D. Effect of "Five Words" hand therapy on coping style and negative emotion of patients after surgery for gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1200-1204 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1200.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1200

摘要

目的

探讨普外科“五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响.

方法

选取2015-01/2016-12在中国人民解放军第九八医院外科就诊的胃癌手术患者87例, 按照随机数表法将患者分为观察组(44例)和对照组(43例), 对照组采用常规护理方式, 观察组患者在对照组的基础上给予“五字诀”手疗, 采用医学应对方式问卷对两组患者的应对方式进行测评, 采用中文版Herth希望量表测评患者干预前后的希望水平, 采用状态-特质焦虑量表对患者干预前后焦虑情绪测评.

结果

观察组应对评分显著优于对照组(19.39分±4.32分 *vs* 15.84分±4.30分, t = 12.933, P = 0.000), 回避、屈服评分均显著低于对照组, 差异有统计学意义(t = 4.854, P = 0.006; t = 11.934, P = 0.000). 观察组患者希望水平显著高于对照组, 差异有统计学意义(t = 5.932, P = 0.003; t = 7.092, P = 0.001), 观察组患者特质焦虑和状态焦虑评分显著低于对照组(31.20分±3.34分 *vs* 38.30分±3.48分, 30.22分±3.52分 *vs* 39.94分±3.47分), 差异有统计学意义(t = 9.049, P = 0.000; t = 12.930, P = 0.000).

结论

“五字诀”手疗能够显著提高胃癌术后患者的希望水平, 改善患者积极的应对方式和负性情绪, 具有较好的临床使用价值.

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

关键词: 五字诀; 胃癌; 生活态度

核心提要: “五字诀”手疗是我国学者将中医理论和国外反射学原理和全息理论相结合的新颖方法, 具有保健、治疗疾病的功能, 本研究探讨普外科“五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响.

杨彩虹, 张琴, 丁丁. “五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1200-1204 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1200.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1200

0 引言

胃癌是临床常见的恶性肿瘤, 对于分期较早的患者多采用根治手术治疗[1,2]. 但因难以治愈且患者的生存年限受到限制等因素, 胃癌患者术后的整存质量仍然是研究的热点[3]. 胃癌患者术后对自己生存时间存在担忧, 甚至有部分患者认为自己必死无疑, 不与家人倾诉, 对生活失去希望, 进而产生紧张、抑郁等负性情绪, 影响患者的手术治疗效果, 降低其预后效果. 提高患者的希望水平和应对方式对于提高患者的抵抗能力, 减轻应激对身体的伤害具有重要意义[4]. “五字诀”手疗是一种将中医理论与反射学原理、全息理论相结合的手部按摩疗法, 通过患者的手部学位、全息区、反射学的良性刺激, 达到调节脏腑功能的目的. 裘张利等[5]将“五字诀”应用于乳腺癌术后焦虑患者的护理中, 研究显示, “五字诀”手疗能够显著减轻乳腺癌患者术后焦虑情况, 提高患者的生活质量. 现将“五字诀”手疗应用到2015-01/2016-12在医院就诊的胃癌术后77例患者, 探讨其对患者希望水平和应对方式的影响, 现具体报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2016-12在中国人民解放军第九八医院外科就诊的胃癌手术患者87例, 其中男46例, 女41例, 年龄35-75岁, 平均年龄53.84岁±8.40岁, 临床TNM分期: Ⅰ期21例, Ⅱ期49例, Ⅲ期17例, 全胃切除术73例, 远端切除术14例. 所有患者对本次研究知情, 且签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 分组: 按照随机数表法将患者分为观察组(44例)和对照组(43例), 且一般资料比较差异均无统计学意义(表1).

1.2.2 护理方式: 对照组采用常规护理方式, 即常规宣教、术后静脉补液, 镇痛泵镇痛, 根据患者病情给予肠内营养, 同时给予患者适当剂量的抗焦虑和抑郁的药物治疗. 观察组患者在对照组的基础上给予“五字诀”手疗. (1)拔伸

研发前沿

“五字诀”在临床应用较少, 尤其是缓解癌症患者的负性情绪等方面的研究. 本次将“五字诀”手疗应用于胃癌手术患者, 探讨其改善患者术后生活态度的效果.

相关报道

裘张利等通过研究, 探讨“五字诀”手疗在乳腺癌术后焦虑患者护理中的应用效果, 采用5种按摩手法对患者进行护理, 将中医理论、反射学原理与全息理论相结合, 取得了较好效果.

创新盘点

本次研究中, 将“五字诀”手疗应用于胃癌手术患者, 探讨其对胃癌患者的应对方式、希望水平、焦虑情绪的改善效果.

表 1 2组患者一般资料比较

一般资料	观察组(n = 44)	对照组(n = 43)	t/χ^2值	P值
性别			2.983	0.118
男	24	22		
女	20	21		
平均年龄(岁)	54.44±7.48	53.24±7.42	1.301	0.148
临床TNM分期			3.547	0.073
Ⅰ期	11	10		
Ⅱ期	25	24		
Ⅲ期	8	9		
手术方式			2.936	0.124
全胃切除术	38	35		
远端切除术	6	8		

5指. 用中指和食指夹住患者的拇指指根, 向指根反方向拉伸10下, 反复拔伸, 依次对食指中指、无名指、小指进行拔伸; (2)掐按井穴. 用食指和中指夹住患者指甲两侧的井穴, 适度力量掐按10下; (3)按摩手掌和手背各反射区. 用两手拇指按摩患者手掌和手背反射区, 每个区域10次, 按摩至手掌发热发红; (4)点揉手掌和手背反射区. 用中指指腹或者拇指指腹点揉患者的手掌和手背各反射区, 每个反射区10次, 发现阳性反应点后, 增加揉按力度; (5)刮拭手掌和手背阳性反应点. 用刮痧板轻轻刮拭患者的各阳性反应点, 患者保持卧或者坐姿势: 操作结束后嘱咐患者饮温开水300 mL, 患者在30 min内禁止用冷水吸收. 治疗疗程为4 wk.

1.2.3 评价指标: 采用医学应对方式问卷[6]对两组患者的应对方式进行测评. 该量表包含20个条目, 包括面对、屈服、回避. 分数越高说明患者使用该应对方式越多. 采用中文版Herth希望量表[7]测评患者干预前后的希望水平. 该量表共包含12条项目, 总分12-48分, 分数越高患者希望水平越高, 评分12-23分为低等, 24-35分为中等, 36-48分为高等, 该量表包含3个维度: 采取积极行动(positive, P)、对未来和现实的积极态度(positive attitude, T)、与他人保持亲密关系(keep in close relationship with others, I). 采用状态-特质焦虑量表(state-trait anxiety scale, STAI)[8]对患者干预前后焦虑情绪测评, 前20项为状态焦虑量表(state anxiety scale, SAI), 后20项为特质焦虑量表(trait anxiety scale, TAI), 分数越高说明患者焦虑状态越重, 最高分为80分.

统计学处理 采用SPSS11.0对数据进行统计学处理, 计数资料采用百分比表示, 用χ^2检验, 计量资料采用mean±SD表示, 采用t检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者应对方式比较 干预前, 两组患者选择应对、回避、屈服评分比较差异无统计学意义(P>0.05), 干预后, 观察组应对评分显著优于对照组(19.39分±4.32分 *vs* 15.84分±4.30分, t = 12.933, P = 0.000), 回避、屈服评分均显著低于对照组, 差异有统计学意义(t = 4.854, P = 0.006; t = 11.934, P = 0.000, 表2).

2.2 两组患者希望水平比较 干预前, 两组患者希望水平比较差异无统计学意义(P>0.05), 干预后, 观察组患者希望水平显著高于对照组, 差异有统计学意义(t = 5.932, P = 0.003; t = 7.092, P = 0.001, 表3).

2.3 两组患者TAI、SAI评分比较 干预前, 两组患者TAI、SAI评分比较差异无统计学意义(P>0.05), 干预后, 观察组患者TAI评分显著低于对照组(31.20分±3.34分 *vs* 38.30分±3.48分, t = 9.049, P = 0.000); 观察组患者SAI评分显著低于对照组(30.22分±3.52分 *vs* 39.94分±3.47分, t = 12.930, P = 0.000, 表4).

3 讨论

胃癌是常见的消化系肿瘤之一, 手术治疗是目前治愈胃癌的最佳方法. 胃癌患者在围术期会出现多种多样的症状, 如恶心、焦虑、抑郁等不良情绪[9,10]. 患者一旦出现负性情绪极易对自己失去信心, 不敢面对疾病, 认为自己必死无疑[11,12]. 一旦患者丧失战胜疾病的信心, 向疾

表 2　2组患者应对方式比较 (分)

分组	时间	面对	回避	屈服
观察组(n = 44)	干预前	14.73 ± 3.40	18.22 ± 3.04	19.43 ± 3.20
	干预后	19.39 ± 4.32[a]	13.04 ± 2.83[a]	12.27 ± 3.74[a]
对照组(n = 43)	干预前	14.80 ± 4.83	18.75 ± 3.82	19.84 ± 2.39
	干预后	15.84 ± 4.30	17.59 ± 4.80	18.37 ± 4.73

[a]P<0.05 *vs* 对照组干预后.

表 3　2组患者希望水平比较 (分)

分组	时间	P	T	I	希望总均分
观察组	干预前	10.55 ± 1.29	10.83 ± 2.35	10.04 ± 2.32	33.20 ± 3.82
	干预后	12.20 ± 1.28[a]	12.38 ± 2.05[a]	12.44 ± 2.30[a]	37.84 ± 4.83[a]
对照组	干预前	10.62 ± 1.83	10.04 ± 2.02	10.10 ± 2.33	33.22 ± 3.74
	干预后	10.94 ± 1.90	12.74 ± 2.93	12.38 ± 2.20	34.80 ± 4.01

[a]P<0.05 *vs* 对照组干预后. P: 采取积极行动; T: 对未来和现实的积极态度; I: 与他人保持亲密关系.

表 4　2组患者TAI、SAI评分比较 (分)

分组	时间	TAI	SAI
研究组	干预前	41.53 ± 2.28	41.40 ± 3.04
	干预后	31.20 ± 3.34[a]	30.22 ± 3.52[a]
对照组	干预前	40.93 ± 2.74	41.05 ± 3.25
	干预后	38.30 ± 3.48	39.94 ± 3.47

[a]P<0.05 *vs* 对照组干预后. TAI: 特质焦虑量表; SAI: 状态焦虑量表.

应用要点
“五字诀”手疗能够通过手部穴位良性刺激, 改善机体脏腑功能, 具有保健作用.

病屈服或者回避疾病, 会对术后患者的生活质量产生严重影响. 因此, 胃癌手术患者的围术期护理对于患者的术后康复至关重要[13,14]. 焦虑多因脏腑功能失调、病位以心和脑为主, 治疗应以安神养心、调和脏腑气血为原则. 十二正经有6条经过手, 手部按摩是以按摩为手段, 对双手的多种学位和病理反应点进行施术, 通过手部刺激完成经络系统对脏腑的协调和营养功能, 改善患者的病症[15].

“五字诀”手疗是一种新颖的手部按摩疗法, 以按摩为主, 按照一定的方法对患者双手部全息穴、反射区、井穴等施术, 是我国学者将中医理论和国外反射学原理和全息理论相结合的新颖方法, 具有保健、治疗疾病的功能. 本次研究中, 观察组患者选择面对评分较对照组高, 且观察组患者希望水平显著较对照组高. 该结果显示, “五字诀”手疗能够显著降低患者的负性情绪, 提高患者的希望水平和积极的应对方式, 主要是“五字诀”手疗能够通过手部的良性刺激, 将信息通过全身的经络系统传达到相应的病变脏腑器官, 能够完成经络系统对脏腑的营养和协调功能, 消除患者疾病感. “五字诀”手疗一方面增加患者被重视感, 另一方面将患者的感受转移到手法, 降低患者的疾病感. 另外本次研究中, 观察组患者状态焦虑和特质焦虑评分显著低于对照组. 该结果显示, “五字诀”手疗能够显著降低患者的焦虑情绪. “五字诀”手疗运用“拔、掐、揉、推、刮”5种手法对患者的手部穴位进行良性刺激, 具有活血化瘀、调节患者阴阳平衡、疏通经络的作用. 患者疾病症状得到缓解, 使患者战胜疾病的信心倍增, 对生活充满希望, 进而改善其焦虑情绪.

总之, “五字诀”手疗能够显著提高胃癌

同行评价
本文观察了“五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响, 有一定的价值.

术后患者的希望水平, **改善患者积极的应对方式和负性情绪, 具有较好的临床使用价值.**

4 参考文献

1 徐玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲. 胃癌围手术期治疗现状和新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4621-4633
2 华青云, 陈力. 健康教育对胃癌术后住院患者疾病不确定感、应对方式及生活质量的影响. 中国现代医生 2014; 52: 103-106
3 王佳丽. 围术期整体护理对胃癌根治术患者自尊和应对方式的影响. 国际护理学杂志 2013; 32: 262-263
4 Schapmire TJ, Head BA, Faul AC. Just give me hope: lived experiences of Medicaid patients with advanced cancer. *J Soc Work End Life Palliat Care* 2012; 8: 29-52 [PMID: 22424383 DOI: 10.1080/15524256.2012.650672]
5 裘张利, 胡婵娟, 陈晓洁. “五字诀”手疗在乳腺癌术后焦虑病人护理中的应用研究. 护理研究 2016; 30: 4418-4419
6 沈晓红, 姜乾金. 医学应对方式问卷中文版701例测试报告. 中国行为医学科学 2009; 9: 18-20
7 马池芬, 夏海鸥. 癌症病人“希望”的概念分析. 全科护理 2014; 12: 389-391
8 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 中国心理卫生杂志 1999; 13: 124-129
9 Rustøen T, Cooper BA, Miaskowski C. The importance of hope as a mediator of psychological distress and life satisfaction in a community sample of cancer patients. *Cancer Nurs* 2010; 33: 258-267 [PMID: 20467303 DOI: 10.1097/NCC.0b013e3181d6fb61]
10 Fish JA, Ettridge K, Sharplin GR, Hancock B, Knott VE. Mindfulness-based cancer stress management: impact of a mindfulness-based programme on psychological distress and quality of life. *Eur J Cancer Care* (Engl) 2014; 23: 413-421 [PMID: 24118428 DOI: 10.1111/ecc.12136]
11 Rawdin B, Evans C, Rabow MW. The relationships among hope, pain, psychological distress, and spiritual well-being in oncology outpatients. *J Palliat Med* 2013; 16: 167-172 [PMID: 23101471 DOI: 10.1089/jpm.2012.0223]
12 金梅, 王维利, 潘庆, 丁金霞. 应对方式在胃癌化疗期患者希望与心理困扰间的中介作用. 中国实用护理杂志 2015; 31: 1023-1027
13 Palgi Y, Shrira A, Haber Y, Wolf JJ, Goldray O, Shacham-Shmueli E, Ben-Ezra M. Comorbidity of posttraumatic stress symptoms and depressive symptoms among gastric cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2011; 15: 454-458 [PMID: 21220210 DOI: 10.1016/j.ejon.2010.11.011]
14 Lebel S, Maheu C, Lefebvre M, Secord S, Courbasson C, Singh M, Jolicoeur L, Benea A, Harris C, Fung MF, Rosberger Z, Catton P. Addressing fear of cancer recurrence among women with cancer: a feasibility and preliminary outcome study. *J Cancer Surviv* 2014; 8: 485-496 [PMID: 24756313 DOI: 10.1007/s11764-014-0357-3]
15 王盛菊, 朱艳, 王天琼. 引导式教育锻炼对胃癌患者术后康复效果的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 642-647

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1205-1209

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1205

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

多发伤合并胃溃疡患者中的护理效果及影响

兰云芬

兰云芬, 衢州市中医医院内科 浙江省衢州市 324002

兰云芬, 主管护师, 主要从事临床护理与护理管理方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由兰云芬独立完成.

通讯作者: 兰云芬, 主管护师, 324002, 浙江省衢州市衢化路117号, 衢州市中医医院内科. lanyunfen@126.com
电话: 0570-3086820

收稿日期: 2017-02-22
修回日期: 2017-03-27
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-08

Comprehensive nursing intervention in patients with multiple injuries complicated with gastric ulcer: Clinical effects and impact on quality of life

Yun-Fen Lan

Yun-Fen Lan, Department of Internal Medicine, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quzhou 324002, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yun-Fen Lan, Nurse-in-Charge, Department of Internal Medicine, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 117 Quhua Road, Quzhou 324002, Zhejiang Province, China. lanyunfen@126.com

Received: 2017-02-22
Revised: 2017-03-27
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of comprehensive nursing intervention in patients with multiple injuries complicated with gastric ulcer and its effect on quality of life.

METHODS

Sixty patients were randomly divided into a control group (n = 30) and an observation group (n = 30). Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given comprehensive nursing intervention. The quality of life was evaluated using the quality of life assessment scale, and clinical effects of the two groups were also compared.

RESULTS

Rescue time, intubation time, and anti-shock time were significantly shorter in the observation group than in the control group (P < 0.05). After nursing intervention, APACHEⅡ score was significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05). The rescue success rate was significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05). The death rate and the incidence rate of multiple organ dysfunction syndrome was significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05). The quality of life score after nursing in the observation group was significantly higher than that of the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing intervention is effective in the treatment of multiple injuries complicated with gastric ulcer, and can improve the quality of life.

背景资料

多发伤是临床上常见的疾病, 具有病情发展迅速、伤情严重、病情变化快等特点, 部分患者伴有不同程度的低氧血症、休克等, 威胁患者生命. 胃溃疡属于是一种消化系统慢性疾病, 具有病情缓慢, 病程较长, 难以短时间治愈, 临床多以常规护理为主, 如何选择更好的护理方法以及提高患者的生存质量在临床中具有重要的意义.

同行评议者

谷敏, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院护理部; 薛海燕, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院门诊五楼针灸科

研发前沿
多发伤合并胃溃疡患者的护理一直是临床关注的问题, 常规护理虽然能满足质量需要, 但是护理缺乏针对性, 护理质量较低, 护理过程中如何提高护理质量及患者生存质量均需要综合考虑.

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

Key Words: Comprehensive nursing intervention; Routine nursing; Multiple trauma; Gastric ulcer; Nursing effect; Quality of life

Lan YF. Comprehensive nursing intervention in patients with multiple injuries complicated with gastric ulcer: Clinical effects and impact on quality of life. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1205-1209 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1205.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1205

摘要

目的

探讨综合护理干预在多发伤合并胃溃疡患者中的护理效果及对生存质量的影响.

方法

取2015-05/2016-08医院收治多发伤合并胃溃疡患者60例, 随机分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组实施常规护理, 观察组联合综合护理干预, 采用生存质量评估量表对2组护理前、后生存质量进行评估, 比较2组护理效果及对生存质量的影响.

结果

观察组护理后抢救时间、抗休克时间、气管插管时间, 短于对照组(P<0.05); 观察组护理后APACHEⅡ评分、护理后死亡率、多器官功能衰竭综合征发生率, 低于对照组(P<0.05); 观察组护理后抢救成功率和生存质量评分高于对照组(P<0.05).

结论

多发伤合并胃溃疡患者治疗过程中在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能提高生存质量, 值得推广应用.

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

关键词: 综合护理干预; 常规护理; 多发伤; 胃溃疡; 护理效果; 生存质量

核心提要: 临床中对于多发伤合并胃溃疡患者常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能提高抢救成功率及生存质量. 同时, 该方法的实施能提高患者治疗效果, 临床应用价值高.

兰云芬. 多发伤合并胃溃疡患者中的护理效果及影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1205-1209 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1205.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1205

相关报道
多发伤合并胃溃疡的护理方法虽然较多, 但是护理缺乏针对性, 护理预后较差, 影响患者术后生活质量. 有研究提出, 多发伤合并胃溃疡患者在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能获得更好的预防效果.

0 引言

多发伤是临床上常见的疾病, 具有病情发展迅速、伤情严重、病情变化快等特点, 部分患者伴有不同程度的低氧血症、休克等, 威胁患者生命. 胃溃疡属于是一种消化系统慢性疾病, 具有病情缓慢, 病程较长, 难以短时间治愈[1]. 临床上, 多发伤合并胃溃疡患者不同疾病相互作用, 导致疾病进一步加剧, 严重影响患者健康. 在多发伤合并胃溃疡患者的救治过程中, 面对危、急、重等情况, 时间成为抢救的关键, 缩短救护时间为患者争取更多的时间成为研究重点[2]. 常规护理虽然能满足抢救需要, 但是护理缺乏针对性, 并未充分考虑每一例患者需要, 导致临床死亡率较高[3]. 文献报道[4]显示: 多发伤合并胃溃疡患者治疗过程中实施综合护理干预效果理想, 有助于提高临床效果, 促进患者恢复, 但是该结论尚未得到证实. 为了探讨综合护理干预在多发伤合并胃溃疡患者中的护理效果及对生存质量的影响. 取2015-05/2016-08医院收治多发伤合并胃溃疡患者60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-05/2016-08医院收治多发伤合并胃溃疡患者60例, 采用随机数字法分为对照组和观察组. 对照组30例, 男性21例, 女性9例, 年龄21-63岁, 平均32.64岁±4.61岁, 胃溃疡病程1-9年, 平均4.2年±2.1年. 患者中, 12例高处坠落伤, 5例刀砍伤, 10例砸伤, 3例其他. 观察组30例, 男性19例, 女性11例, 年龄20-64岁, 平均33.09岁±4.58岁, 胃溃疡病程1-10年, 平均4.4年±2.2年. 患者中, 13例高处坠落伤, 7例刀砍伤, 8例砸伤, 2例其他.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合多发伤、胃溃疡临床诊断标准; (2)均经过生化指标、影像学检查得到确诊; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符合多发伤合并胃溃疡临床诊断标准者; (2)排除资料不全或难以配合治疗、护理者; (3)排除合并心、肝、肾功能异常者. 2组患者性别、年龄、胃溃疡病程及受伤原因比较差异无统计学意义.

表 1　2组抢救时间、抗休克时间、气管插管时间及APACHE Ⅱ评分情况比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	抢救时间(min)	抗休克时间(min)	气管插管时间(min)	APACHE Ⅱ评分(分)
观察组	31.24 ± 5.32	2.09 ± 0.89	1.64 ± 0.18	13.41 ± 1.39
对照组	43.41 ± 7.36	5.28 ± 1.32	5.38 ± 0.51	23.21 ± 2.15
t值	18.294	20.412	22.125	19.346
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组护理后预后情况比较 [n = 30, n(%)]

分组	抢救成功	死亡	MODS
观察组	27(90.00)	1(3.33)	2(6.67)
对照组	21(70.00)	3(10.00)	6(30.00)
χ^2值	5.395	6.153	4.998
P值	<0.05	<0.05	<0.05

MODS: 多器官功能衰竭综合征.

1.2.2 护理: 入院后仔细询问患者病史、药物过敏史, 了解病情严重程度、病灶类型, 根据检查结果制定相应的治疗方案. 对照组实施常规护理: 向患者及家属宣传多发伤、胃溃疡知识, 告知疾病危害及治疗方法, 提高治疗依从性、配合度[5]. 观察组在对照组基础上联合综合护理干预方法: (1)心理护理. 多发伤合并胃溃疡患者发病相对急促, 心理不免产生较大的压力, 临床表现为恐惧、惊恐、无助等, 入院后护士加强患者心理评估, 了解患者心理变化情况, 针对评估结果实施相应的心理护理, 让患者对疾病有一个全面的了解, 帮助患者梳理战胜疾病的信心, 充分发挥患者主观能动性[6]; (2)生命体征观察. 多发伤合并胃溃疡患者确诊后应该为其开辟绿色通道, 尽可能维持循环系统及呼吸系统的稳定, 及时建立2条静脉通道(开辟静脉通道时应该避开受伤部位), 帮助患者快速补血. 对于休克患者应该及时采取急救应对措施, 补充循环血量, 保证患者能在短时间内获得血浆胶体, 提高渗透压. 同时, 抢救过程中加强胃溃疡基础疾病治疗[7]; (3)健康教育指导. 多发伤类型较多, 入院后护士根据每1例患者实际情况加强疾病宣传教育, 让患者对疾病有一个全面的认识、了解, 知晓治疗方法、注意事项. 同时, 治疗过程中护士加强与患者沟通、交流, 构建良好的护患关系, 让患者感受亲人般的温暖[8]; (4)饮食及出院指导. 多发伤合并消化溃疡患者治疗时应根据患者的饮食习惯加强饮食干预, 尽可能让患者饮食营养价值较高的食物, 多饮食新鲜水果、蔬菜. 对于符合出院要求者, 应加强患者出院指导, 告知患者定期到医院复查或不适随诊[9].

1.2.3 观察指标: (1)症状改善时间及APACHE Ⅱ评分. 观察2组抢救时间、抗休克时间、气管插管时间及APACHE Ⅱ评分情况; (2)护理预后. 观察2组护理后预后情况, 包括: 抢救成功率、死亡及多器官功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS); (3)生活质量评估. 利用SF-36生存质量量表对患者躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能及整体功能进行评估, 最高得分100分, 分值越高, 术后生活质量越高[10].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组抢救时间、抗休克时间、气管插管时间及APACHE Ⅱ评分情况比较 观察组护理后抢救时间(31.24 min±5.32 min)、抗休克时间(2.09 min±0.89 min)、气管插管时间(1.64 min±0.18 min), 短于对照组(P<0.05); 观察组护理后APACHE Ⅱ评分(13.41分±1.39分)低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理后预后情况比较 观察组护理后抢救成功率高于对照组(90.0% *vs* 70.0%, P<0.05); 观察组护理后死亡率3.33%、MODS发生率6.67%, 均低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组护理前、后生存质量评分比较 2组护理前生存质量评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后生存质量评分高于对照组(P<0.05, 表3).

3 讨论

多发伤、胃溃疡均为临床上常见的疾病, 抢救

创新盘点
本研究对多发伤合并胃溃疡治疗过程中护理方法进行分析, 并且认为多发伤合并胃溃疡患者在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能提高患者抢救成功率及生存质量.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对多发伤合并胃溃疡患者在常规护理基础上联合综合护理干预具有指导作用, 能提高抢救成功率, 临床应用前景也比较广泛.

名词解释

多发伤：多发伤是临床上常见的疾病，具有病情发展迅速、伤情严重、病情变化快等特点，部分患者伴有不同程度的低氧血症、休克等，威胁患者生命.

表 3　2组护理前、后生存质量评分比较 (mean ± SD, 分)

分组		躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能	整体功能
观察组	护理前	64.61 ± 3.61	69.36 ± 4.09	70.44 ± 4.31	68.843 ± 3.46	66.91 ± 3.09	72.41 ± 3.63
	护理后	98.29 ± 0.12^{ac}	94.33 ± 2.16^{ac}	90.48 ± 2.41^{ac}	93.16 ± 3.26^{ac}	95.31 ± 3.18^{ac}	96.30 ± 2.61^{ac}
对照组	护理前	65.09 ± 3.62	70.91 ± 4.12	69.88 ± 4.28	70.12 ± 3.51	66.78 ± 3.04	73.01 ± 3.65
	护理后	80.31 ± 1.24^{c}	81.25 ± 3.16^{c}	84.16 ± 3.17^{c}	84.23 ± 3.19^{c}	84.36 ± 2.98^{c}	83.17 ± 1.99^{c}

^{a}P<0.05 *vs* 对照组; ^{c}P<0.05 *vs* 护理前.

工作开始时间及抢救效率是提高抢救成功率的重要方法, 科学化、规范化护理是抢救多发伤合并胃溃疡的根本保障. 常规护理虽然能保障患者顺利完成质量, 但是护理缺乏针对, 难以满足现代医疗护理要求, 导致患者预后较差[11].

近年来, 综合护理干预在多发伤合并胃溃疡患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组护理后抢救时间、抗休克时间、气管插管时间, 短于对照组(P<0.05); 观察组护理后APACHE Ⅱ评分, 低于对照组(P<0.05). 综合护理干预是一种新型的护理模式, 该护理方法能进一步完善护理人员的工作制度, 对参与人员进行明确分工, 明确每1例患者的主要任务、职责, 遇到突发事件能保障患者能获得合理的护理, 从而能缩短抢救时间, 提高抢救成功率. 文献报道[12]显示: 有效的护理干预有助于提高多发伤合并胃溃疡患者的治疗效果, 避免不良反应发生率, 加快患者的康复速度. 综合护理干预的实施能从心理护理、生命体征观察、健康教育指导、饮食及出院指导等多角度对患者进行护理, 能帮助患者护理战胜疾病的信心, 动态观察患者生命体征变化情况. 同时, 护士及时向患者及家属宣传疾病相关知识, 让患者对疾病有一个全面的了解, 消除了患者内心的疑虑, 能提高患者治疗配合度[13]. 此外, 通过饮食干预能让患者养成良好的生活习惯, 有助于提高患者免疫, 提高抢救成功率[14].

本研究中, 观察组护理后抢救成功率, 高于对照组(P<0.05); 观察组护理后死亡率、MODS发生率, 低于对照组(P<0.05). 最后, 综合护理干预的实施还注重患者的出院护理, 通过告知患者出院后注意事项能让患者了解出院的注意事项, 及时发现可能存在的并发症, 使得患者的护理更具针对性, 提高患者生活质量. 本研究中, 观察组护理后生存质量评分, 高于对照组(P<0.05). 但是, 临床上对于采用综合护理干预效果不理想者, 则可以联合其他护理, 发挥不同护理优势, 降低临床死亡率[15].

总之, 多发伤合并胃溃疡患者治疗过程中在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能提高生存质量, 值得推广应用.

4　参考文献

1 黄亚娟, 华静, 张宏宇, 陈兰, 张朝梅. 专职化分层护理小组模式在急诊科心血管危重患者抢救中的应用. 中华现代护理 2014; 20: 3819
2 张魁. 针对性护理在慢性胃溃疡患者的方式框架构建和实践. 国际护理学杂志 2015; 34: 1179-1180
3 刘海珍. 系统护理干预在慢性胃炎及胃溃疡患者中的应用效果. 国际护理学杂志 2014; 33: 1924-1926
4 任丽平. 急诊护理模式在多发伤患者急诊抢救中的应用体会. 临床医药文献电子杂志 2015; 2: 3550
5 Hsu PI, Chen WC, Tsay FW, Shih CA, Kao SS, Wang HM, Yu HC, Lai KH, Tseng HH, Peng NJ, Chen A, Kuo CH, Wu DC. Ten-day Quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin achieves a high eradication rate for Helicobacter pylori infection after failure of sequential therapy. *Helicobacter* 2014; 19: 74-79 [PMID: 24033865 DOI: 10.1111/hel.12085]
6 扈丽媛, 焦海涛. 限制性液体复苏在治疗严重多发伤导致失血性休克的疗效观察. 中国急救医学 2014; 34: 14-15
7 廉平. 创伤性休克早期即刻液体复苏与延迟液体复苏的临床效果对比研究. 中华全科医学 2014; 12: 1772-1774
8 曾德理, 庞丽丽, 曾惠琼, 周文娟, 黄梅香. 短期内大量输血患者血清电解质变化分析. 现代仪器与医疗 2015; 21: 50-52
9 成丽娅, 赵冬雨, 王烈梅, 孟凡阳. 肋骨骨折合并血气胸胸腔闭式引流术的优质护理. 贵阳医学院学报 2013; 38: 685-691
10 秦毅, 杨毓素, 方琪. 围手术期系统护理对多发性肋骨骨折患者术后生活质量的影响. 海南医学 2014; 25: 3573-3575
11 Chen YW, Tzeng JI, Huang PC, Hung CH, Shao DZ, Wang JJ. Therapeutic ultrasound suppresses neuropathic pain and upregulation of substance P and neurokinin-1 receptor in rats after peripheral nerve injury. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 143-150 [PMID: 25438854 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.07.022]
12 查桂珍, 翟玲玲. 优质护理干预在肋骨骨折合并血气胸胸腔闭式引流术患者中的应用效果. 黑龙江医药 2015; 28: 203-204

13 王娟, 陈邦菊. 肺挫伤合并多发性肋骨骨折的护理对策. 中华肺部疾病杂志(电子版) 2015; 8: 409-410
14 叶海琼. 全程优质护理在多发性肋骨骨折并血气胸患者护理质量与满意度的影响. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 249
15 刘敏, 王珊珊, 苗莉莉, 顾莹. 不同频率神经肌肉电刺激对神经源性吞咽障碍的疗效观察. 中华物理医学与康复杂志 2014; 36: 933-935

同行评价
本研究内容尚可, 有一定的意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1210-1213

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1210

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

PG水平与抗幽门螺杆菌IgG水平在胃肠溃疡患者中的指导价值

王学超

背景资料

消化性溃疡是临床上常见的消化系统疾病, 主要是由于患者的胃内酸性物质分泌过多, 从而直接对胃黏膜产生一定的刺激, 导致胃黏膜发生大面积溃疡, 从而影响患者胃消化及吸收功能. 因此, 如何更好地选择适合的诊断方法对提高临床确诊率具有重要的意义.

王学超, 天津医科大学宝坻临床学院医学检验科 天津市 301800

王学超, 主管技师, 主要从事免疫学检验及分子生物学检验方面的研究.

作者贡献分布: 本文由王学超单独完成.

通讯作者: 王学超, 主管技师, 301800, 天津市宝坻区城关镇广川路8号, 天津医科大学宝坻临床学院医学检验科.
wxchao120@163.com

收稿日期: 2017-02-24
修回日期: 2017-03-30
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-08

Diagnostic value of serum pepsinogen and anti-*Helicobacter pylori* IgG levels in patients with peptic ulcer

Xue-Chao Wang

Xue-Chao Wang, Clinical Laboratory, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China

Correspondence to: Xue-Chao Wang, Chief Technician, Clinical Laboratory, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, 8 Guangchuan Road, Chengguan Town, Baodi District, Tianjin 301800, China. wxchao120@163.com

Received: 2017-02-24
Revised: 2017-03-30
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To evaluate the diagnostic value of serum pepsinogen (PG) and anti-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) immunoglobulin G (IgG) levels in patients with peptic ulcer.

METHODS

Two hundred and fifty patients with peptic ulcer treated at Baodi Clinical College of Medical University of Tianjin from January 2015 to July 2016 were included as an observation group, and 250 healthy volunteers were used as controls. Serum PG levels were determined by chemiluminescence microparticle immuno assay, and anti-*H. pylori* IgG levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay. The diagnostic value of PG and anti-*H. pylori* levels in peptic ulcer were then analyzed.

RESULTS

Serum pepsinogen Ⅰ (PGⅠ) and pepsinogen Ⅱ (PGⅡ) levels and PGⅠ/PGⅡ ratio (PGR) were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Of 50 patients in the observation group, 31 were *H. pylori* positive and 19 were *H. pylori* negative. Serum PGⅠ and PGⅡ levels and PGR were significantly higher in *H. pylori* positive patients than in *H. pylori* negative ones ($P < 0.05$). Combined detection of PGⅠ, PGⅡ and PGR had a higher sensitivity and specificity in diagnosing peptic ulcer than in detection any one of the three indexes alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum PG and anti-*H. pylori* IgG levels can be used for early screening of peptic ulcer.

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

同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

Key Words: Serum pepsinogen; Anti-*Helicobacter pylori*; IgG antibody; Peptic ulcer

Wang XC. Diagnostic value of serum pepsinogen and anti-*Helicobacter pylori* IgG levels in patients with peptic ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1210-1213 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1210.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1210

摘要

目的

探讨血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)和抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)抗体胃肠溃疡患者中的诊断效果及价值.

方法

取2015-01/2016-07天津医科大学宝坻临床学院医学内科收治消化性溃疡250例, 设为观察组, 取同期入院健康体检者250例, 设为对照组. 采用化学发光微粒子免疫分析法测定2组血清PG水平, 采用酶联免疫吸附法测定2组抗*H. pylori* IgG抗体水平, 分析血清PG和*H. pylori* IgG抗体在消化性溃疡中的临床指导价值.

结果

观察组血清胃蛋白酶Ⅰ(pepsinogen Ⅰ, PGⅠ)、血清胃蛋白酶Ⅱ(pepsinogen Ⅱ, PGⅡ)及胃蛋白Ⅰ/Ⅱ比值(gastric protein Ⅰ/Ⅱ ratio, PGR)水平, 高于对照组(P<0.05); 观察组50例患者中31例*H. pylori*阳性, 19例*H. pylori*阴性; *H. pylori*阳性患者血清PGⅠ、PGⅡ及PGR水平, 显著高于*H. pylori*阴性患者(P<0.05); PGⅠ、PGⅡ及PGR联合检测敏感性、特异性, 显著高于单一PGⅠ、PGⅡ及PGR指标(P<0.05).

结论

血清PG和*H. pylori* IgG抗体能对消化溃疡进行早期筛查, 当二者异常时再行胃镜检查能提高诊断确诊率及检查依从性.

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

关键词: 血清胃蛋白酶原; 抗幽门螺杆菌; IgG抗体; 溃疡

核心提要: 临床中对于消化性溃疡患者采用血清胃蛋白酶原与抗幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体能降低诊断误诊率、漏诊率, 能提高临床确诊率, 临床应用价值高.

王学超. PG水平与抗幽门螺杆菌IgG水平在胃肠溃疡患者中的指导价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1210-1213 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1210.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1210

0 引言

随着人们生活节奏、工作压力的不断增加, 导致消化性溃疡发生率呈现上升趋势. 胃溃疡是由于患者的胃内酸性物质分泌过多, 进一步刺激胃黏膜, 导致胃黏膜大面积溃疡, 影响患者胃消化及吸收功能[1]. 文献报道[2]显示: 幽门螺杆菌感染(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与消化性溃疡关系密切, 而胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是一种胃蛋白酶前体, 来源于消化道黏膜细胞, 其血清浓缩的改变均能反映消化道黏膜的病变程度和功能变化. 但是, 临床上对于PG与*H. pylori*的关系更多地集中在消化性溃疡中, 对于在消化溃疡患者中的诊断指导价值缺乏研究[3,4]. 为了探讨血清PG和抗*H. pylori* IgG抗体在消化溃疡患者中的诊断效果及价值. 取2015-01/2016-07天津医科大学宝坻临床学院医学内科收治消化性溃疡250例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 取2015-01/2016-07天津医科大学宝坻临床学院医学内科收治消化性溃疡250例, 设为观察组. 其中, 男131例, 女119例, 年龄34-69岁, 平均46.2岁±2.6岁, 病程3-7年, 平均4.5年±1.4年. 患者中, 130例胃溃疡, 120例十二指肠溃疡. 取同期入院健康体检者250例, 设为对照组. 2组性别、年龄比较差异无统计学意义(P>0.05).

1.2 *方法*

1.2.1 *纳入与排除标准:* 纳入标准: (1)符合消化性溃疡临床诊断标准[5,6]; (2)患者均经过内镜检查得到确诊, 且溃疡病灶在1-2个; (3)患者治疗前1 wk内未应该其他药物. 取同期入院健康体检者250例, 设为对照组. 其中, 男128例, 女122例, 年龄35-70岁, 平均47.1岁±2.7岁. 排除标准: (1)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (2)排除合并严重心、肝、肾功能异常者; (3)排除合并传染性疾病及意识不清或存在精神障碍者.

1.2.2 *检测:* (1)标本采集. 入院后次日早晨空腹抽取4 mL静脉血, 10 min离心, 速度3000 r/min, 室温下静置30 min后放入-20 ℃保存血清; (2)检测方法. 采用化学发光微粒子免疫分析法测

研发前沿
消化性溃疡的诊断一直以来是临床中关注的重点, 临床上诊断以生化指标测定为主, 但是临床误诊率、漏诊率较高. 临床上选择合适的方法提高消化性溃疡确诊率是需要考虑的问题.

相关报道
消化性溃疡患者的诊断方法已经有相关的报道, 多数研究均以影像、生化指标诊断为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)与抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)抗体能提高临床确诊率.

创新盘点
本研究对消化性溃疡患者的诊断方法进行分析，并且认为血清PG与抗*H. pylori* IgG抗体在消化性溃疡患者能取得预期效果.

表 1　2组血清PGⅠ、PGⅡ及PGR水平情况比较 (n = 250, mean ± SD)

分组	PGⅠ (ng/mL)	PGⅡ (ng/mL)	PGR水平
观察组	178.47 ± 24.21	24.36 ± 2.51	7.36 ± 2.00
对照组	54.61 ± 12.57	12.41 ± 3.21	3.87 ± 0.93
t值	18.295	20.195	21.617
P值	<0.05	<0.05	<0.05

PGⅠ: 胃蛋白酶Ⅰ; PGⅡ: 胃蛋白酶Ⅱ; PGR: 胃蛋白Ⅰ/Ⅱ比值.

表 2　*H. pylori*阳性与*H. pylori*阴性血清PGⅠ、PGⅡ及PGR水平情况比较 (mean ± SD)

分组	n	PGⅠ (ng/mL)	PGⅡ (ng/mL)	PGR水平
*H. pylori*阳性	131	162.12 ± 53.71	25.37 ± 4.71	7.31 ± 1.38
*H. pylori*阴性	119	55.31 ± 12.51	11.95 ± 3.15	3.21 ± 0.84
t值		18.294	20.195	21.586
P值		<0.05	<0.05	<0.05

PGⅠ: 胃蛋白酶Ⅰ; PGⅡ: 胃蛋白酶Ⅱ; PGR: 胃蛋白Ⅰ/Ⅱ比值; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 3　血清胃蛋白酶原和抗*H. pylori* IgG抗体诊断效果

指标	敏感性	特异性
PGⅠ	64.61	79.30
PGⅡ	66.10	73.61
PGR水平	70.19	81.51
联合检测	96.36	92.95

PGⅠ: 胃蛋白酶Ⅰ; PGⅡ: 胃蛋白酶Ⅱ; PGR: 胃蛋白Ⅰ/Ⅱ比值; *H. pylori*: 幽门螺杆菌; IgG: 免疫球蛋白G.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义，并且对消化性溃疡患者选择血清PG与抗*H. pylori* IgG抗体诊断具有显著的指导作用，且临床中血清PG与抗*H. pylori* IgG抗体的检测能降低临床误诊率、漏诊率，临床应用前景也比较广泛.

定2组血清胃蛋白酶Ⅰ(pepsinogen Ⅰ, PGⅠ)、血清胃蛋白酶Ⅱ(pepsinogen Ⅱ, PGⅡ)水平, 并计算两者比值, 试剂由美国雅培生产的i2000Sr全自动免疫分析仪测定[7,8]. 采用酶联免疫吸附法测定2组抗*H. pylori* IgG抗体水平, 采用上海晶莹生物技术有限公司提供的抗*H. pylori* IgG抗体测定, 相关操作步骤必须严格遵循仪器、试剂盒操作说明进行. *H. pylori*阳性判断: 血清抗体滴度≥20 KU/L为*H. pylori*阳性, 反之为*H. pylori*阴性[9,10].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组血清PGⅠ、PGⅡ及PGR水平情况比较 观察组血清PGⅠ、PGⅡ及胃蛋白Ⅰ/Ⅱ比值(gastric protein Ⅰ/Ⅱ ratio, PGR)水平, 均高于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 *H. pylori*阳性与*H. pylori*阴性血清PGⅠ、PGⅡ及PGR水平情况比较 观察组50例中31例*H. pylori*呈阳性, 19例*H. pylori*呈阴性; *H. pylori*阳性血清PGⅠ、PGⅡ及PGR水平, 均显著高于*H. pylori*阴性患者(P<0.05, 表2).

2.3 血清PG和抗*H. pylori* IgG抗体诊断效果观察 PGⅠ、PGⅡ及PGR联合检测敏感性、特异性, 均显著高于单一PGⅠ、PGⅡ及PGR指标(P<0.05, 表3, 图1).

3 讨论

消化性溃疡是临床上常见的疾病, 发病早期临床症状缺乏特异性, 患者确诊时已经是中、晚期. 近年来, 血清PG和抗*H. pylori* IgG抗体在消化性溃疡患者中得到应用, 且效果理想. 血清PG是由人体胃部组织产生、分泌的胃蛋白酶未经转化的物质, 该物质具备一定的免疫特异性[11,12]. 根据血清PG的免疫学特性及化学特性可以分为PGⅡ、PGⅠ及PGR 3种. 在人体胃部组织中主要表达PGⅠ, 而胃底端细胞、胃体细胞则主要分泌PGⅡ. 正常情况下, PG更多的存在人体胃腔中, 仅有少部分会穿透胃壁进入血液中直接参与机体循环[13], 机体血清PG水平相对较低. 当机体胃部、十二指肠部等发生溃疡后, 黏膜功能丧失正常的防御能力, PG水平将会迅速升高[14]. 本研究中, 观察组血清PG

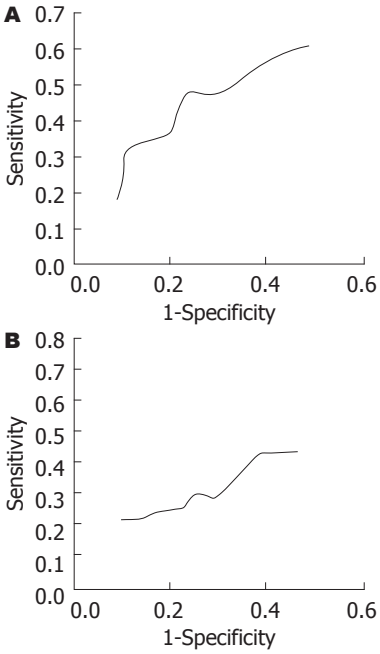


图 1　萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: 血清胃蛋白酶原ROC曲线; B: 抗*H. pylori* IgG ROC曲线. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; IgG: 免疫球蛋白G.

Ⅰ、PGⅡ及PGR水平, 高于对照组(P<0.05). *H. pylori*是引起消化性溃疡的主要原因, 在人体中*H. pylori*可以分泌一种尿素酶, 并且将机体中的尿素进行不同程度的分解, 从而转变为二氧化碳、氨类物质, 导致机体酸碱度平衡打破, 进一步提高胃蛋白酶对黏膜损伤. 文献报道显示: *H. pylori*与蛋白质在发生水解时还能破坏胃组织细胞屏障, 会加剧疾病发展. 本研究中, 观察组50例患者中31例*H. pylori*阳性, 19例*H. pylori*阴性; *H. pylori*阳性患者血清PGⅠ、PGⅡ及PGR水平, 显著高于*H. pylori*阴性患者(P<0.05). 由此看出: 消化性溃疡疾病的发生、发展与*H. pylori*等水平有紧密的联系. 因此, 为了进一步确诊消化性溃疡, 治疗时应该动态监测抗*H. pylori* IgG抗体水平, 了解患者病情变化情况, 并根据检查结果调整治疗方案, 使得患者的治疗更具针对性, 促进患者早期恢复[15]. 本研究中, PGⅠ、PGⅡ及PGR联合检测敏感性、特异性, 显著高于单一PGⅠ、PGⅡ及PGR指标(P<0.05).

总之, 血清PG和抗*H. pylori* IgG抗体能对消化溃疡进行早期筛查, 当二者异常时再行胃镜检查能提高诊断确诊率及检查依从性.

4　参考文献

1 朱日, 骆峻, 朱长乐, 徐陆周, 孙国庆, 李惠. 慢性萎缩性胃炎伴肠化中医证型与H. pylori感染、COX-2、p53表达的相关性研究. 南京中医药大学学报 2014; 30: 520-523

2 郭红梅, 何祖蕙, 林谦, 练敏, 潘健, 李玫. 2001年至2010年南京地区经胃镜检查儿童幽门螺杆菌感染情况. 中华实用儿科临床杂志 2014; 29: 510-513

3 顾红英, 杨占山, 武庆斌, 张明芝, 尤海章, 宗健阳. 苏州市儿童功能性消化不良流行病学及与H. pylori感染相关性研究. 中国血液流变学杂志 2012; 22: 115-118, 139

4 项忆瑾, 林江. 消化不良症状量表和生活质量量表评价功能性消化不良的研究进展. 胃肠病学 2015; 12: 180-183

5 Yadegar A, Alebouyeh M, Lawson AJ, Mirzaei T, Nazemalhosseini Mojarad E, Zali MR. Differentiation of non-pylori Helicobacter species based on PCR-restriction fragment length polymorphism of the 23S rRNA gene. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 1909-1917 [PMID: 24493015 DOI: 10.1007/s11274-014-1615-2]

6 Aziz F, Sherwani SK, Akhtar SS, Kazmi SU. Development of an in-house enzyme-linked immunosorbent assay based on surface whole cell antigen for diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with gastroduodenal ulcer disease. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 305-315 [PMID: 23921679 DOI: 10.1007/s11274-013-1448-4]

7 王成, 袁丽萍, 殷麟. 老年消化性溃疡患者消化性溃疡组织中血管内皮生长因子-C、-D、-A、成纤维细胞生长因子-2表达、幽门螺旋菌-L型感染与淋巴结转移的关系. 中国老年学杂志 2015; 15: 1841-1843

8 王岚, 邹静, 彭易, 郭阳, 郁文静, 陈纪秋. 13C尿素呼气试验患者幽门螺旋杆菌感染的相关因素分析及知晓度调查. 中国实用护理杂志 2013; 29: 54-57

9 赵兰静, 刘春兴, 安仙园. 血清胃蛋白酶原和抗H. pylori IgG抗体对消化性溃疡的临床意义. 检验医学 2014; 25: 1124-1127

10 刘骏, 周建奖, 赵艳, 谢渊. 胃泌素促进消化性溃疡细胞的迁移和侵袭. 中国病理生理杂志 2013; 29: 730-733, 738

11 刘烈辉, 李捷壮. 血清胃蛋白酶原联合高危人群胃镜检查诊断幽门螺旋杆菌感染相关消化性溃疡的价值. 中国老年学杂志 2015; 31: 3392-3393

12 黄语嫣, 叶建新, 高楠, 叶妮, 钱夷婷, 陈卫昌. 幽门螺杆菌、血清胃蛋白酶原与慢性胃病及消化性溃疡的关系. 江苏医药 2013; 39: 528-530

13 王平, 陈晓霞. 胃病患者检测幽门螺杆菌及血清胃蛋白酶原的意义. 宁夏医科大学学报 2013; 35: 1294-1295

14 张汉园, 蒋玉英, 王斌. 测定血清胃蛋白酶原在幽门螺杆菌感染的各种胃疾病中的应用价值. 现代检验医学杂志 2014; 26: 109-110

15 Shikata K, Ninomiya T, Yonemoto K, Ikeda F, Hata J, Doi Y, Fukuhara M, Matsumoto T, Iida M, Kitazono T, Kiyohara Y. Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level for prediction of gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 669-675 [PMID: 22428879 DOI: 10.3109/00365521.2012.658855]

名词解释

消化性溃疡: 主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡, 是一多发病、常见病. 溃疡的形成有各种因素, 其中酸性胃液对黏膜的消化作用是溃疡形成的基本因素, 因此得名. 酸性胃液接触的任何部位, 如食管下段、胃肠吻合术后吻合口、空肠以及具有异位胃黏膜的Meckel憩室, 绝大多数的溃疡发生于十二指肠和胃, 故又称胃、十二指肠溃疡.

同行评价

本文分析PG水平与抗*H. pylori* IgG水平在胃肠溃疡患者中的指导价值, 研究内容实用, 有一定的临床参考价值.

编辑: 闫晋利　电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1214-1217

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1214

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

PDCA在医院消化内科中的护理效果及对护理质量的影响

谢 芳, 梁 艳, 郭水华

谢芳, 梁艳, 绍兴市柯桥区中医医院供应室 浙江省绍兴市 312030

郭水华, 绍兴市中心医院供应室 浙江省绍兴市 312030

谢芳, 主管护师, 主要从事医院消毒供应方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由谢芳完成; 研究过程、试剂提供与数据分析由谢芳、梁艳及郭水华完成; 本论文写作由谢芳完成.

通讯作者: 谢芳, 主管护师, 312030, 浙江省绍兴市柯桥区笛扬路868号, 绍兴市柯桥区中医医院供应室.
xiefangxhnk@163.com
电话: 0575-85581866

收稿日期: 2017-02-14
修回日期: 2017-03-10
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-08

背景资料
消化内科是医院特殊的科室, 收治疾病类型较多, 包括: 消化道出血、消化溃疡、慢性萎缩性胃炎等, 患者入院后多数需要进行胃镜等入侵式检查, 如何采取更好的管理方法提高护理效果及护理质量在临床中具有重要的意义.

同行评议者
惠娜, 主管护师, 西京医院消化病医院消化内镜中心; 江萍, 主任护师, 上海市浦东新区人民医院护理部; 靳雁, 副主任护师, 第四军医大学西京医院消化一科

Application of PDCA cycle in gastroenterology disinfection supply: Effect on nursing quality

Fang Xie, Yan Liang, Shui-Hua Guo

Fang Xie, Yan Liang, Supply Center, Traditional Chinese Medicine Hospital of Keqiao District, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China

Shui-Hua Guo, Supply Center, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fang Xie, Nurse-in-Charge, Supply Center, Traditional Chinese Medicine Hospital of Keqiao District, 868 Diyang Road, Keqiao District, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China. xiefangxhnk@163.com

Received: 2017-02-14
Revised: 2017-03-10
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To apply the Plan-Do-Check-Act (PDCA) cycle to gastroenterology disinfection supply and observe its effect on nursing quality.

METHODS

From January 2014 to April 2014, 120 nurses at the Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital, Keqiao District, Shaoxing City, were randomly divided into either a control group (n = 60, January 2014-January 2015) or an observation group (n = 60, January 2015-January 2016) according to the implementation of PDCA management or not. The control group implemented routine management, and the observation group implemented PDCA management. Nursing quality was compared between the two groups.

RESULTS

The nursing quality, service attitude, timely recovery, timely supply, and quality scores were significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05). The rate of satisfaction was significantly higher in the observation group than in the control group (96.67% *vs* 75.00%, P < 0.05). The abilities of problem-solving, communication, and cooperation, self-confidence, cohesion and thinking ability of the cycle members were improved significantly after the quality control cycle was implemented. The implementation of quality control circle activities can greatly improve the nursing care and quality of care of the digestive disinfection supply center.

CONCLUSION

Implementation of PDCA management has

good nursing effect in gastroenterology disinfection supply center and can improve nursing quality.

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

Key Words: PDCA; Gastroenterology; Disinfection supply center; Conventional management; Nursing effect; Quality of care

Xie F, Liang Y, Guo SH. Application of PDCA cycle in gastroenterology disinfection supply: Effect on nursing quality . Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1214-1217 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1214.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1214

摘要

目的

观察品质管理循环(Plan-Do-Check-Act, PDCA)在医院消化内科消毒供应中的护理效果及对护理质量的影响.

方法

取2014-01/2016-04绍兴市柯桥区中医医院消化内科消毒供应中心护理人员120名, 根据时间段随机分为对照组(n = 60, 2014-01/2015-01)实施常规管理, 观察组(n = 60, 2015-01/2016-01)实施PDCA管理, 比较2组不同时间段护理效果及护理质量.

结果

观察组PDCA实施后护理质量、服务态度、收回及时度、供给及时度及包装质量情况评分, 高于对照组(P<0.05); 观察组管理满意度为96.67%, 对照组为75.00%, 2组管理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05); 品管圈实施后圈员解决问题能力、沟通能力、合作能力、自信心、凝聚力及拓展思维能力均得到明显的提高. 同时, 品管圈活动的实施能大大提高消化内科消毒供应中心护理效果及护理质量.

结论

消化内科消毒供应中心护理过程中采用PDCA管理效果理想, 能提高护理质量, 值得推广应用.

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

关键词: 品质管理循环; 消化内科; 消毒供应中心; 常规管理; 护理效果; 护理质量

核心提要: 临床中对于消化内科消毒供应中心中实施品质管理循环管理效果理想, 能提高护理效果. 同时, 该方法的实施能提高管理质量及护理人员满意度, 临床应用价值高.

谢芳, 梁艳, 郭水华. PDCA在医院消化内科中的护理效果及对护理质量的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1214-1217 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1214.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1214

研发前沿

消化内科消毒供应中心的管理一直以来是临床中关注的重点, 传统管理方法虽然能满足医院运转需要, 但是管理缺乏针对性, 医疗事故发生率较高, 采取有效的方案提高临床护理效果具有深远的意义.

0 引言

消化内科是医院特殊的科室, 收治疾病类型较多, 包括: 消化道出血、消化溃疡、慢性萎缩性胃炎等, 患者入院后多数需要进行胃镜等入侵式检查, 对于消毒供应中心的要求较高, 一旦科室内部工作存在问题, 不仅会影响治疗效果, 甚至会威胁患者生命[1]. 常规管理虽然能满足消化内科消毒供应中心管理要求, 但是管理质量相对角度, 管理缺乏针对性, 难以满足消化内科要求. 近年来, 品质管理循环(Plan-Do-Check-Act, PDCA)在医院消化内科消毒供应室中得到应用, 该管理主要分为[2]: 计划、实施、执行、检查及处理3部分, 具有螺旋上升、大环扣小环等循环特点, 能有效地提高医院内科消毒供应中心管理质量[3]. 为了探讨PDCA在医院消化内科消毒供应中的护理效果及对护理质量的影响. 取2014-01/2016-04柯桥区中医医院消化内科消毒供应中心护理人员120名, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 取2014-01/2016-04柯桥区中医医院消化内科消毒供应中心护理人员120名, 根据时间段随机分为对照组实施常规管理和观察组. 对照组60例, 男3例, 女57例, 年龄28-52岁, 平均48.31岁±5.15岁. 护士中, 8名主管护士, 43名护师, 9名护士. 文化程度: 13名中专, 37名大专, 10名本科. 观察组60例, 男5例, 女55例, 年龄27-54岁, 平均49.16岁±5.16岁. 护士中, 9名主管护士, 40名护师, 11名护士. 文化程度: 11名中专, 38名大专, 9名本科. 2组护理人员性别、年龄及文化程度水平比较差异无统计学意义.

1.2 *方法*

1.2.1 管理: 对照组实施常规管理: 根据医院相

相关报道

消化内科消毒供应中心以传统管理为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 消化内科消毒供应中心采用品质管理循环(Plan-Do-Check-Act, PDCA)管理效果理想, 能提高护理质量及护理效果, 能获得更好的管理效果.

创新盘点
本研究对消化内科消毒供应中心的管理方法进行分析, 并且认为消化内科消毒供应中心采用PDCA管理具有显著的效果.

表 1　2组护理质量、服务态度、收回及时度、供给及时度及包装质量情况比较 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组	护理质量	服务态度	收回及时度	供给及时度	包装质量
观察组	98.25 ± 1.03	94.26 ± 2.15	95.36 ± 1.94	96.36 ± 1.49	97.47 ± 1.57
对照组	82.41 ± 2.09	84.15 ± 2.18	88.31 ± 1.89	85.31 ± 1.36	84.16 ± 1.43
t值	18.294	20.591	17.421	19.484	21.854
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组不同管理方法满意度比较 [n = 60, n(%)]

分组	满意	一般	不满意	满意度
观察组	45(75.00)	13(21.67)	2(3.33)	58(96.67)
对照组	33(55.00)	12(20.00)	15(25.00)	45(75.00)
χ^2值				6.396
P值				<0.05

关要求完成对消化内科物品的回收、清洗、消毒、灭菌及发放等环节进行有效的管理, 对消毒的物品进行定期抽查. 观察组实施PDCA管理方法: (1)制定计划(P). 对消化内科供应中心的日常工作进行合理的安排, 参考《医疗机构消毒技术规范》[4]和《消毒供应中心管理强制性行业标准》[5]中相关要求制定相应的管理方法. 同时, 医院根据本院实际情况设立专门的质量管理小组, 完善质量管理体系, 总结消毒供应中心存在的问题; (2)制定(D)阶段. 根据制定计划针对消化内科消毒供应中心不同的区域设置组织, 负责该区域质量管理监督、监测及跟踪记录[6]. 定期组织护理人员参加消毒灭菌方面的讲座, 对于新护理人员进行岗前培训, 对于合格护理人员将其安排到清洗、包装、消毒、灭菌灯不同的岗位. 医疗器械在清洗过程中必须先全程质量监控, 建立更加完善的记录机制, 采用机洗和手洗相互结合方式对精密、复杂仪器进行清洗[7]. 同时, 护理人员必须树立质量第一、人人参与的观念, 及时发现消毒供应室中存在的问题, 并及时采取有效的措施进行应对[6]; (3)检查(C)阶段. 消化内科消毒供应中心要对科室情况进行定期检查, 组织应该跟踪检查, 质控小组每月实施专项检查, 根据检查结果中存在的问题落实相应的规章制度[8]; (4)处理(A)阶段. 根据消化内科消毒供应中心实施过程中存在的问题不断总结, 及时制定相应的措施进行处理, 使得护理管理质量不断优化[9].

1.2.2 观察指标: (1)护理效果. 观察2组护理质量、服务态度、收回及时度、供给及时度及包装质量情况, 每一项总分100分, 得分越高, 护理效果越理想[10]; (2)满意度. 采用自拟问卷调查表对护理人员满意度进行向评估, 总分100分, 得分≥90分满意, 得分70-90分一般, 得分<70分不满意; (3)无形结果. 观察PDCA实施前、后无形结果.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组护理质量、服务态度、收回及时度、供给及时度及包装质量情况比较 观察组PDCA实施后护理质量、服务态度、收回及时度、供给及时度及包装质量情况评分, 高于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组不同管理方法满意度比较 观察组管理满意度为96.67%, 对照组为75.00%, 2组管理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 无形成果 品管圈实施后圈员解决问题能力、沟通能力、合作能力、自信心、凝聚力及拓展思维能力均得到明显的提高. 同时, 品管圈活动的实施能大大提高消化内科消毒供应中心护理效果及护理质量(图1).

3 讨论

消化内科消毒供应中心是医院的特殊科室, 能为医院消化内科器械、物品进行回收、清

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的临床指导意义, 并且对消化内科消毒供应中心实施PDCA管理能提高护理质量及管理效果, 临床应用前景也比较广泛.

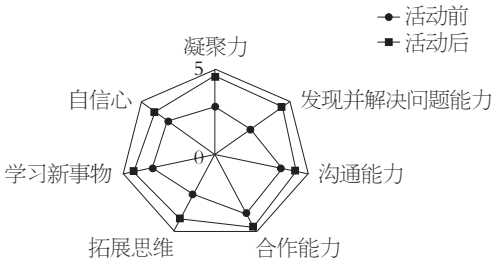


图 1　PDCA活动前、后雷达图.

洗、消毒、检查, 能保证医院消化内科疾病患者疾病顺利的治疗. 常规管理虽然能满足消化内科需要, 但是管理缺乏针对性, 再加上消毒供应中心的特殊性, 导致医疗事故发生率较高, 影响医院的正常运行[5]. 近年来, PDCA在医院消化内科消毒供应中心得到应用, 且效果理想. 该管理方法主要包括计划、执行、检查及处理四个部分, 属于是一种“大环套小环”、“阶梯式上升”将科学管理方法进行综合性管理, 能保证医院消化内科消毒供应中心的顺利运转[11]. 医院消化内科消毒供应中心根据本院实际情况建立PDCA小组, 对消毒供应中心存在的问题进行分析, 及时找出相应的原因, 从而确定循环管理的目标机计划, 制定更加完善的人员培训下、监督措施, 使得PDCA的制定即实施更具科学化、规范化、程序化, 能使得工作质量的螺旋式上升, 最终实现消化内科消毒供应中心持续性提高[12]. 此外, PDCA的实施能加强消毒供应中心与临床科室的联系, 无论是新技术、新项目等均能及时反馈及兼顾, 能提高消毒供应中心管理满意度. 最后, PDCA的实施能让每一位护理人员共同参与, 能根据自身情况不断充实自我、丰富自己, 不断提高自身专业技能[13,14].

总之, 消化内科消毒供应中心护理过程中采用PDCA管理效果理想, 能提高护理质量, 值得推广应用.

4　参考文献

1 郭红英, 舒玉兰, 肖雪英. 持续质量改进在提高腔镜手术器械准备完好率中的应用. 内蒙古中医药 2013; 32: 61

2 Neathery MW, Crowe CT, Hartnell GF, Veenhuizen JJ, Reagen JO, Blackmon DM. Effects of sometribove on performance, carcass composition, and chemical blood characteristics of dairy calves. *J Dairy Sci* 1991; 74: 3933-3939 [PMID: 1757630 DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(91)78586-X]

3 Wald R, Tentori F, Tighiouart H, Zager PG, Miskulin DC. Impact of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in a large dialysis network. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 257-266 [PMID: 17261428 DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.11.027]

4 聂雷霞, 张敏, 雷慧蓉, 张素芬. 持续质量改进在优质护理服务管理中的应用. 护理研究(上旬版) 2013; 27: 367-369

5 李颖红, 吴丽莹, 岑美珍, 曾宪芝. 持续质量改进在消毒供应中心质量管理中的效果探讨. 吉林医学 2013; 34: 3041-3042

6 杨祺, 王建政, 崔妙玲. 广西医院消毒供应中心硬件配置及管理现状的调查. 护理学杂志 2013; 28: 51-53

7 赵爱娟, 马玉梅, 邹玉敏, 李竹, 李洁. 消毒供应中心新上岗工作人员培训方法探讨. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 363

8 杨祺, 岑颖, 崔妙玲, 李月玲. 广西医院消毒供应中心管理现状调查与分析. 广西医学 2014; 36: 347-350

9 岑琼, 史春香, 陈颖超. 口腔医院消毒供应中心质量管理的方法与效果. 护理管理杂志 2013; 2: 102-103

10 Balasubramanian BA, Cohen DJ, Davis MM, Gunn R, Dickinson LM, Miller WL, Crabtree BF, Stange KC. Learning Evaluation: blending quality improvement and implementation research methods to study healthcare innovations. *Implement Sci* 2015; 10: 31 [PMID: 25889831 DOI: 10.1186/s13012-015-0219-z]

11 白巧玲, 徐丽荣. 应用BT-112D综合评价系统监测医疗器械清洗程度分析. 中华医院感染学杂志 2012; 21: 89-90

12 杜占彩, 彭晓红. 消毒供应中心外来器械信息追溯系统应用探讨. 护士进修杂志 2014; 29: 1481-1482

13 董薪, 龚珊, 武伟. 标准化流程在外来器械质量控制中的管理. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 5174-5176

14 杨祺, 崔妙玲, 黄文新, 岑颖, 陈解语, 李月玲. 广西医院消毒供应中心集中管理现状调查及影响因素分析. 中华医院管理杂志 2014; 30: 39-41

编辑: 闫晋利　电编: 李瑞芳

名词解释

品质管理循环(PDCA): 主要分为: 计划、实施、执行、检查及处理3部分, 具有螺旋上升、大环扣小环等循环特点, 能有效地提高医院内科消毒供应中心管理质量.

同行评价

本文写作规范, 语句通顺, 有一定的参考意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): 1218-1222

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1218

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

病例报告 CASE REPORT

结肠神经内分泌瘤G2一例个案报道并文献复习

韩 露, 崔 凯, 欧 洋, 李 胜

背景资料
神经内分泌瘤是一类起源于神经内分泌细胞, 发病率低且具有分子和生物学行为异质性的肿瘤. 本文介绍了一例结肠神经内分泌瘤G2的诊治经过, 以期对临床医生有所帮助.

韩露, 欧洋, 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院 山东省济南市 250022

韩露, 崔凯, 欧洋, 李胜, 山东大学附属山东省肿瘤医院肝胆外科 山东省医学科学院 山东省济南市 250117

李胜, 山东省医学科学院 山东省济南市 250022

韩露, 在读硕士, 主要从事外科学(肝胆外科)的研究.

基金项目: 山东省医学科学院医药卫生科技创新工程.

作者贡献分布: 韩露负责撰写文章; 欧洋收集病例资料与查阅文献; 崔凯负责手术操作; 李胜审校.

通讯作者: 李胜, 研究员, 250117, 山东省济南市济兖路440号, 山东大学附属山东省肿瘤医院肝胆外科, 山东省医学科学院. drlisheng@sohu.com
电话: 0531-67626242

收稿日期: 2017-01-13
修回日期: 2017-02-17
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-05-08

Grade 2 neuroendocrine tumor of the colon: A case report and literature review

Lu Han, Kai Cui, Yang Ou, Sheng Li

Lu Han, Yang Ou, School of Medical and Life Sciences, University of Ji'nan-Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250022, Shandong Province, China

Lu Han, Kai Cui, Yang Ou, Sheng Li, Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University; Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250117, Shandong Province, China

Sheng Li, Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250022, Shandong province, China

Supported by: Medical Science and Technology Innovation Project of Shandong Academy of Medical Sciences.

Correspondence to: Sheng Li, Researcher, Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University; Shandong Academy of Medical Sciences, 440 Jiyan Road, Ji'nan 250117, Shandong Province, China. drlisheng@sohu.com

Received: 2017-01-13
Revised: 2017-02-17
Accepted: 2017-03-20
Published online: 2017-05-08

Abstract

Neuroendocrine tumors are derived from neuroendocrine cells and have a low incidence and heterogeneous molecular and biological behaviors. Here we report a case of grade 2 neuroendocrine tumor of the right colon with multiple lymph node metastases in order to raise the clinicians' awareness of this rare entity.

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

Key Words: Neuroendocrine tumor; Colon; Diagnosis

Han L, Cui K, Ou Y, Li S. Grade 2 neuroendocrine tumor of the colon: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1218-1222 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1218.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1218

摘要

神经内分泌瘤是一类起源于神经内分泌细胞, 发病率低且具有分子和生物学行为异质性的肿瘤. 现报道一例右半结肠神经内分泌瘤G2伴多发淋巴结转移患者, 以期对临床工作者有所帮助.

同行评议者
陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 高道键, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

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

关键词: 神经内分泌瘤; 结肠; 诊断

核心提要: 结肠神经内分泌瘤发病率低, 结肠神经内分泌瘤临床表现、影像学和实验室检查缺乏特异性, 初诊时被误诊为结肠癌, 医生缺乏对该病的认识. 本例患者影像学和实验室也与结肠癌相似, 无特异性. 值得注意的是本例患者两次行结肠镜检查均能未取到病理, 此时可以考虑再次行B超或CT引导穿刺活检, 避免误诊.

韩露, 崔凯, 欧洋, 李胜. 结肠神经内分泌瘤G2一例个案报道并文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1218-1222
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1218.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1218

0 引言

神经内分泌瘤是一类起源于神经内分泌细胞, 发病率低且具有分子和生物学行为异质性的肿瘤. 神经内分泌细胞遍布全身, 其主要分布于胃肠道、胰腺、肺、甲状腺、肾上腺以及其他许多器官. 在美国, 结肠神经内分泌瘤约占全部神经内分泌瘤的7.5%(除去最常见的阑尾和盲肠NET约占29.8%)[1,2], 欧洲约占4%-7%[3-5], 亚洲约占8%[6]. 1973年到2004年间, 美国SEER数据库记录的结肠神经内分泌瘤发病率从约0.02/100000增加到约0.2/100000[7], 右半结肠较左半结肠更为多见[8]. 目前, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将神经内分泌肿瘤分为神经内分泌瘤和神经内分泌癌两大类, 分类的主要依据肿瘤组织分化程度和细胞增殖活性(有丝分裂计数和Ki-67指数)[9]. 本文介绍了一例结肠神经内分泌瘤G2的诊治经过, 现报道如下.

1 病例报告

患者, 女, 52岁. 因反复腹痛伴贫血5 mo, 右腹肿块1 wk入院. 查体示贫血貌, 右肋弓下触及一肿块, 呈分叶状, 大者约5 cm×6 cm, 轻压痛, 活动. 实验室检查示血常规提示血红蛋白50-60 g/L, 糖类抗原72-4(85.13 U/mL)和癌胚抗原(38.84 ng/mL)显著增高, CA19-9正常. 患者入院后两次结肠镜检查均未取到肿瘤组织. 初诊时综合分析患者的年龄, 临床表现, 肿瘤标志物(CEA、CA72-4), 肿瘤细胞学及影像学表现误诊为晚期结肠癌. 患者已有多发淋巴结转移, 遂对其进行了新辅助化疗. 第4周期FOLFOX方案化疗前患者出现右半结肠不完全性肠梗阻, 行右伴结肠切除术切除梗阻部位和肿瘤. 术后病理H-E染色, 镜下见肿瘤细胞排列呈团块状, 周围细胞排列成栅栏状, 瘤细胞伴一定程度的异形性, 核多形, 染色质增多, 核仁清楚并见核分裂象(图1). 免疫组织化学见CK8/18、CK20、CgA、Ki-67、Syn染色阳性, 核分裂象计数2-20个/10HPF, Ki-67指数3%-20%(图2). 病理确诊为结肠神经内分泌瘤G2.

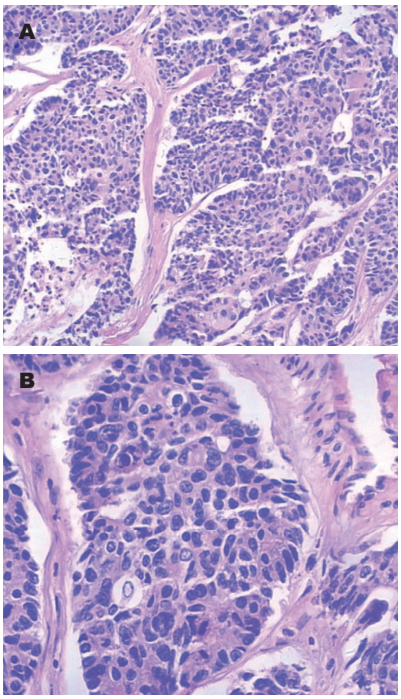


图 1 HE染色. A: ×100; B: ×200. HE染色中可见肿瘤细胞排列呈团块状, 周围细胞排列成栅栏状, 瘤细胞伴一定程度的异形性, 核多形, 染色质增多, 核仁清楚并见核分裂象.

术后给予患者2 wk期奥铂+VP方案化疗, 病情仍未控制, 后改用CPT-11+PPD方案, 第4周期加用长效奥曲肽增强疗效(因服药后腹泻严重遂停用长效奥曲肽). 4周期CPT-11+PPD方案化疗后患者骨髓抑制严重, 无法继续化疗, 给予腹部病灶适形放射治疗减轻腹痛. 多程放化疗治疗后, 病情仍持续进展. 患者最终死亡, 总生存期为17 mo.

2 讨论

神经内分泌肿瘤最常见于肺和胃肠胰系统的器官[10], 胃肠胰系统神经内分泌瘤是起源于人体弥散神经内分泌系统和胰岛细胞的具有异

研发前沿
结肠神经内分泌肿瘤发病率低, 临床诊断缺乏特异性, 结肠神经内分泌肿瘤确诊依据是组织病理; 对于结肠神经内分泌肿瘤治疗目前采用手术联合放化疗, 根治性手术的价值目前尚无共识.

相关报道
目前对于结肠神经内分泌肿瘤确诊依据是组织病理, 结肠神经内分泌肿瘤治疗, 尤其是根治性手术的治疗因无多中心的大样本研究, 因此尚无共识.

创新盘点

本文报道病例提示结肠神经内分泌肿瘤, 实验室检查示血常规提示血红蛋白50-60 g/L, 糖类抗原72-4(85.13 U/mL)和癌胚抗原(38.84 ng/mL)显著增高, CA19-9正常. 两次结肠镜检查均未取到肿瘤组织. 初诊时综合分析患者的年龄, 临床表现, 肿瘤标志物(CEA、CA72-4), 肿瘤细胞学及影像学表现误诊为晚期结肠癌. 病理H-E染色, 镜下见肿瘤细胞排列呈团块状, 周围细胞排列成栅栏状, 瘤细胞伴一定程度的异形性, 核多形, 染色质增多, 核仁清楚并见核分裂象. 免疫组织化学见CK8/18、CK20、CgA、Ki-67、Syn染色阳性, 核分裂象计数2-20个/10HPF, Ki-67指数3%-20%. 病理确诊为结肠神经内分泌瘤G2.

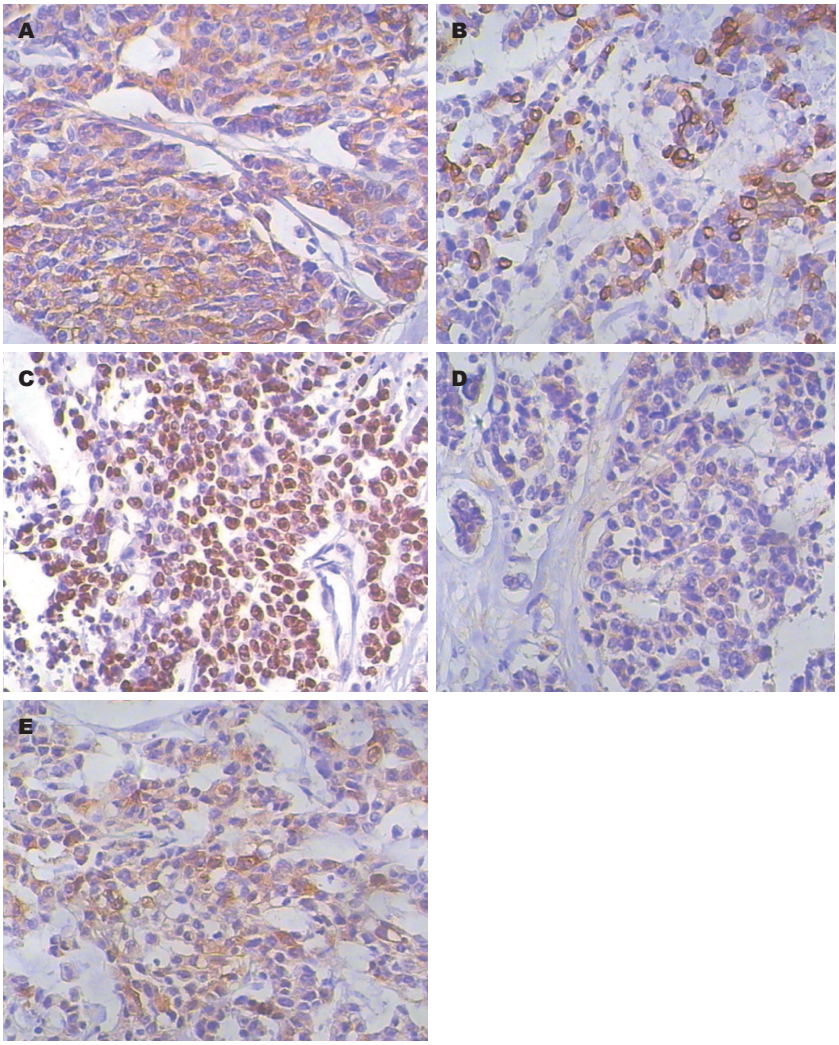


图 2 免疫组织化学染色(×200). A: CK8/18阳性; B: CK20阳性; C: CgA阳性; D: Ki-67指数3%-20%; E: Syn阳性.

质性的一组肿瘤[11]. 既往认为胃肠胰神经内分泌肿瘤发病率低, 但随着肿瘤筛检诊断技术的进步、对于该肿瘤重视程度的提高以及疾病自身发病率的增加, 近20-30年间, GEP-NET的发病率呈明显上升趋势[1,12]. 澳大利亚GEP-NET的发病率从1980-1989年的1.70/10万上升至2000-2006年的3.30/10万[13]. 瑞士、瑞典和挪威是欧洲地区GEP-NET发病率较高的国家, 其年发病率为(2.5-5.0)/10万[14-16]. 日本2005年胰腺NET的年发病率为1.01/10万, 胃肠道NET的年发病率为2.10/10万[6]. 结肠NEN占所有神经内分泌肿瘤的7.8%[17].

2010年的WHO分类根据肿瘤增殖分数(核分裂象计数或Ki67指数)将神经内分泌肿瘤分为5类: 神经内分泌瘤G1(类癌 分裂象Mitotic count<2个/10HPF, Ki67 index≤2%)、神经内分泌瘤G2(非典型类癌 Mitotic count 2-20个/10HPF, Ki67 index 3%-20%)、神经内分泌瘤G3(神经内分泌癌 小细胞/大细胞型 Mitotic count>20个/10HPF, Ki67 index>20%)、混合性腺-神经内分泌癌(两种组分各占30%以上)、增生和瘤前病变[18]. 本例患者属于神经内分泌肿瘤G2(不典型类癌).

GEP-NET发病率低且缺乏特异性临床表现, 早期诊断较为困难. 其确诊依据是组织病理. 目前对病理学家来说高分化神经内分泌瘤(G1和G2)的诊断并不困难[19]. 神经内分泌瘤细胞兼有上皮细胞分化及内分泌细胞分化的特征, 因此用上皮性标志物如keratin、EMA、CEA等可呈阳性反应, 同时用内分泌细胞的共同标志物如NSE、CGA、Syn等均可呈现阳性. NSE最敏感, 但特异性不强, 而Syn特异性强但不敏感. 因此一般多采用几种抗体同时标记, 以利神经内分泌肿瘤的诊断[20].

根据欧洲神经内分泌肿瘤学会共识指南, 直径<2 cm的结肠神经内分泌瘤可在内镜下直接切除, 对于内镜下不能完全切除或G3型神经内分泌瘤建议行手术切除. 直径>2 cm的结肠神经内分泌瘤建议行局部结肠切除加引流区域淋巴结清扫[17].

神经内分泌肿瘤的药物治疗包括全身化疗和生物治疗. 全身化疗主要用于转移性NETs(G2)以及任何部位的G3患者, 对G1或G2期患者并不适用[21]. 晚期非功能性G1/G2 NEN患者推荐SSA+依维莫司治疗; 进展期患者推荐5-氟尿嘧啶为主的化疗方案(如5-Fu+阿霉素+链脲霉素); 神经内分泌癌患者则推荐铂类化疗药物[17].

生长抑素类似物已广泛应用于激素综合征的疾病控制. 2009年, 德国研究小组报告了PROMID多中心的研究结果, 前瞻性地比较了奥曲肽长效制剂对比安慰剂治疗初治中肠NET患者的临床疗效. 结果显示, 接受长效奥曲肽制剂治疗的患者的疾病进展时间(TTP)得到显著改善(危险度为0.34, 95%CI: 0.2-0.59; P<0.001), 两组患者的中位TTP分别为14.3 mo和6.0 mo, 但两组总体生存期无显著性差异[22]. Shen等[23]对1999/1-2009/12间SEER-Medicare数据库中65岁以上的神经内分泌瘤患者进行统计分析. 该研究将患者分成确诊12 mo内接受长效奥曲肽治疗和同期未接受长效奥曲肽治疗两组. 多因素回归分析显示长效奥曲肽能显著提高有远处转移的(HR = 0.68, P<0.001)伴(HR = 0.65, P = 0.003)或不伴(HR = 0.55, P = 0.002)类癌综合征患者的生存期, 而对肿瘤局限或局部浸润的患者使用长效奥曲肽并无生存获益.

此外, 对于浸润性或不能手术的G1/G2 NEN, 若其他治疗手段无效, 同时奥曲肽扫描阳性(存在生长抑素受体), 可以考虑给予肽受体放射性同位素(peptide receptor targeted radiotherapy, PRRT)治疗[17].

结肠神经内分泌瘤的5年生存率在胃肠道NEN中最低, 约40%-70%, 主要取决于肿瘤的大小、分化程度和临床分期[1,2,24]. 2004年SEER中的数据显示肿瘤局限、局部浸润及远处转移的患者的生存期分别为261、36和5 mo[1]. 转移性或晚期中肠NET无法治愈, 最佳的治疗方案是采用多学科诊疗模式[24].

本例患者初诊时被误诊为结肠癌. 分析其原因首先是结肠神经内分泌瘤临床表现、影像学和实验室检查缺乏特异性. 本例患者因反复腹痛伴贫血5 mo, 右腹肿块1 wk入院, 影像学和实验室也与结肠癌相似, 无特异性. 值得注意的是本例患者两次行结肠镜检查均能未取到病理, 此时可以考虑再次行B超或CT引导穿刺活检, 避免误诊. 其次结肠神经内分泌瘤发病率低, 临床上极少遇到, 医生缺乏对该病的认识. 目前结肠神经内分泌瘤的治疗仍以手术切除为主. 本例患者术前化疗期间出现了不完全性肠梗阻. 因此, 对于晚期结肠神经内分泌瘤患者来说, 若姑息性手术可以施行, 应尽快考虑手术治疗, 以免延误病情, 导致并发症的出现.

■应用要点

结肠神经内分泌肿瘤临床实践中应注意与结肠癌鉴别, 临床表现、辅助检查及影像学表现特点具有一定价值, 治疗前应尽可能获取组织病理检查确诊.

3 参考文献

1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]

2 Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959 [PMID: 12569593 DOI: 10.1002/cncr.11105]

3 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918 [PMID: 20702725 DOI: 10.1677/ERC-10-0152]

4 Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J, Benavent-Viñuelas M, Monleon A, Salazar R. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794-1803 [PMID: 20139156 DOI: 10.1093/annonc/mdq022]

5 Ploeckinger U, Kloeppel G, Wiedenmann B, Lohmann R. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 349-363 [PMID: 19776553 DOI: 10.1159/000242109]

6 Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto

同行评价

本文报道了1例误诊为晚期结肠癌的神经内分泌癌的病例，并复习了相关文献，具有一定的意义.

I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 234-243 [PMID: 20058030 DOI: 10.1007/s00535-009-0194-8]

7 Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97 [PMID: 22261972 DOI: 10.1159/000335594]

8 Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1-18 vii [PMID: 21349409 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.005]

9 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th edn. Lyon: IARC, 2010

10 Ilett EE, Langer SW, Olsen IH, Federspiel B, Kjær A, Knigge U. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. *Diagnostics* (Basel) 2015; 5: 119-176 [PMID: 26854147 DOI: 10.3390/diagnostics5020119]

11 Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5377-5384 [PMID: 18803349 DOI: 10.3748/WJG.14.5377]

12 Hallet J, Law CH, Karanicolas PJ, Saskin R, Liu N, Singh S. Rural-urban disparities in incidence and outcomes of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of 6271 cases. *Cancer* 2015; 121: 2214-2221 [PMID: 25823667 DOI: 10.1002/cncr.29338]

13 Luke C, Price T, Townsend A, Karapetis C, Kotasek D, Singhal N, Tracey E, Roder D. Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 931-938 [PMID: 20419344 DOI: 10.1007/s10552-010-9519-4]

14 Oberg K. Neuroendocrine tumors (NETs): historical overview and epidemiology. *Tumori* 2010; 96: 797-801 [PMID: 21302634]

15 Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655-2664 [PMID: 18853416 DOI: 10.1002/cncr.23883]

16 Kunz PL, Fisher GA. Advances in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Exp Gastroenterol* 2010; 3: 79-86 [PMID: 21694850]

17 Starzyńska T, Deptała A, Królicki L, Kunikowska J, Londzin-Olesik M, Nasierowska-Guttmejer A, Ruchała M, Strzelczyk J, Szawłowski A, Zgliczyński W, Kos-Kudła B. Colorectal neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2013; 64: 494-504 [PMID: 24431120 DOI: 10.5603/EP.2013.0032]

18 Komatsubara T, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, Morimoto M, Ito H, Lefor AK, Sata N, Fukushima N. Endocrine cell carcinomas of the colon and rectum: a clinicopathological evaluation. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 1-6 [PMID: 26699873 DOI: 10.1007/s12328-015-0623-6]

19 Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruszniewski P. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *Oncologist* 2016; 21: 1191-1199 [PMID: 27401895 DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0476]

20 Ishida T, Yokoyama H, Sugio K, Kaneko S, Sugimachi K, Hara N, Ohta M. Carcinoid tumor of the lung: clinicopathological and immunohistochemical studies. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 180-187 [PMID: 1374725]

21 van Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382-393 [PMID: 19488074 DOI: 10.1038/nrendo.2009.105]

22 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-4663 [PMID: 19704057 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8510]

23 Shen C, Shih YC, Xu Y, Yao JC. Octreotide long-acting repeatable among elderly patients with neuroendocrine tumors: a survival analysis of SEER-Medicare data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1656-1665 [PMID: 26315553 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0336]

24 Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, Nutting C, Bushnell DL, Caplin ME, Yao JC. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39: 753-766 [PMID: 20664473 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb2a5]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): I-V

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中s文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229
4.2 基础研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225
4.3 临床研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228
4.4 焦点论坛写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226
4.5 文献综述写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230
4.6 研究快报写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231
4.7 临床经验写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227
4.8 病例报告写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、**作者**和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化**和品牌化方**向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): I

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月8日; 25(13): I-II

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

常丽丽 主任医师
石家庄市第一医院消化内科

党双锁 教授
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化内科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

房学东 主任医师
吉林大学中日联谊医院普通外科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

顾岩 教授
上海第九人民医院普外科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院住院部

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

何清 主任医师
第三人民医院肝病Ⅱ科

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院消化内科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院药剂科

林征 教授
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院放射科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗素霞 主任医师
河南省肿瘤医院消化内科二病区

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

马燕兰 主任护师
解放军总医院护理部

毛华 教授
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦冬梅 副教授
石河子大学药学院

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

曲兴龙 副主任医师
复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤外科

田华 副教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

田艳涛 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院胰胃外科

涂相林 主任医师
南昌市第九医院(南昌大学附属感染病医院)

王红 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

王晓春 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

尉继伟 教授
大同大学附属医院胸外科

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科胃肠外科

秧茂盛 教授
吉首大学医学院临床医学

姚登福 教授
南通大学附属医院临床医学

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张彩云 副教授
兰州大学第一医院

张德奎 主任医师
兰州大学第二医院消化内科

张炜 副教授
江苏大学附属医院消化科

张志宏 副主任医师
成都市人民医院消化内科

周新民 教授
第四军医大学第一附属医院消化内科

朱颖 副主任护师
开滦总医院

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

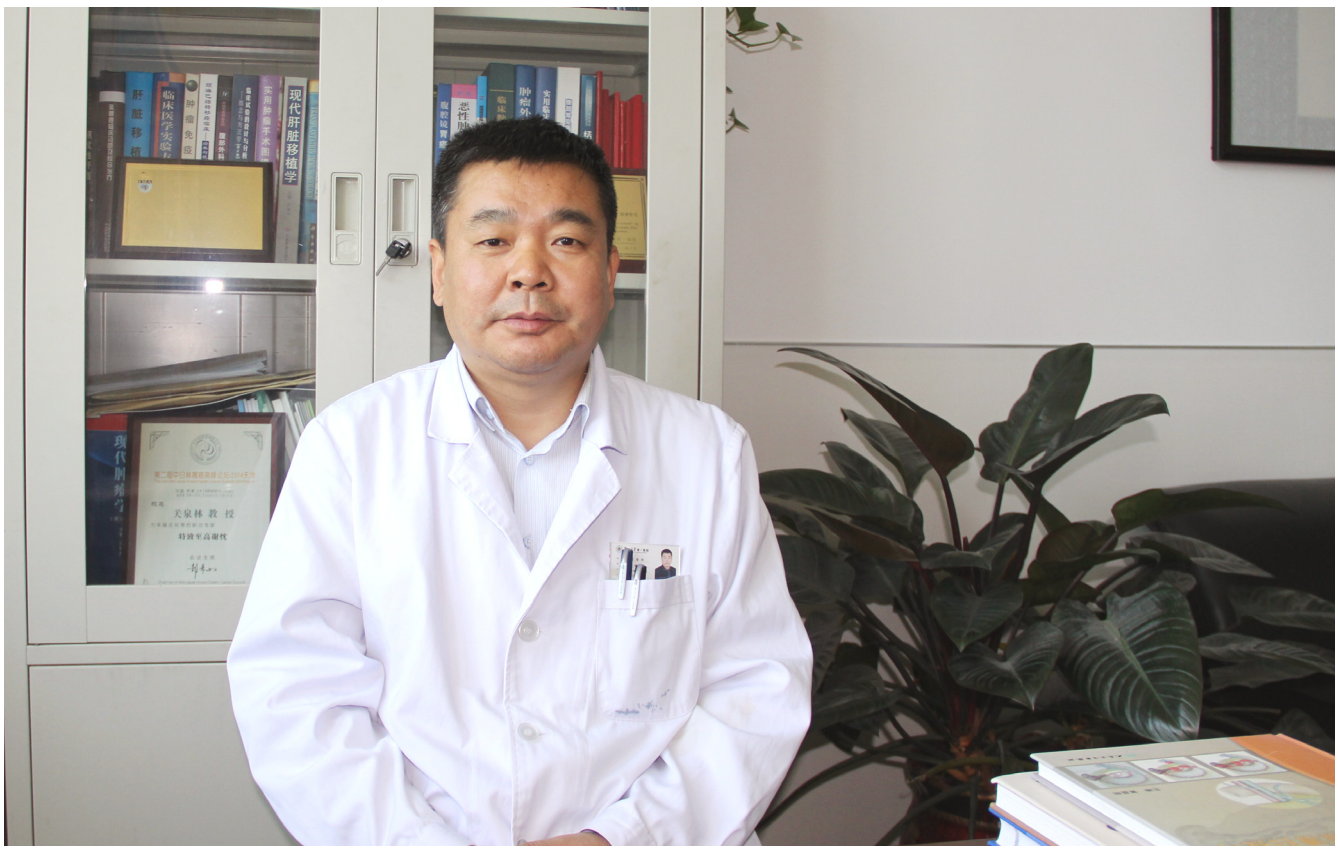
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 5 月 18 日　第 25 卷　第 14 期　(Volume 25 Number 14)



14/2017

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 14>

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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一七年五月十八日 第二十五卷 第十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1039位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省20位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年5月18日 第25卷 第14期 (总第562期)

述评

1223 肝脏巨噬细胞及其在肝损伤中的作用

李静, 季菊玲

1231 PD-1/PD-L1在肿瘤治疗中的进展

戴滋瀛, 关泉林

基础研究

1240 LAPTM4B-35、CTGF蛋白在食管胃交界部腺癌中的表达及其意义

陈会, 周升飞, 辛瑞, 刘钰, 王凯旋, 刘鲁英

1248 氯化两面针碱对胃癌细胞株SGC7901凋亡的影响及初步机制

张婉君, 陈阳, 张娜

文献综述

1255 幽门螺杆菌感染与心血管疾病

赵丽梅, 冯志杰

1265 神经营养因子和趋化因子与胰腺癌神经浸润的研究进展

雷亮亮, 杨延辉, 刘江波, 刘德纯

1272 显微镜结肠炎的诊疗进展

汤辉, 田久林, 蒋波涛, 李桂红

1279 肠道杯状细胞及其功能研究进展

刘玥宏, 丁悦, 徐敬东

临床经验

1287 FibroScan、APRI及二者联合对肝硬化食管胃底静脉曲张出血的预测

王帅, 张威, 张帆, 钱珍, 王黎锋, 任乐杰, 杨松

1292 急性胰腺炎并发肝功能异常的影响因素

陈乔, 杨聪玲

1297 5616例回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者特征及生存分析

杨婷, 王冠华, 张瑞, 杨明, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨静文, 杨文君

1306 16层螺旋CT在消化系统实质器官检查技术及其在不同病变诊断中应用价值

许燕塔, 姜聪明, 施武

1311 系统饮食指导对GDM糖尿病患者的影响

周方文, 周伟元, 朱琴

病例报告

1316 乙型肝炎合并肝脏巨大腺瘤1例

曹亚昭, 程书权

1321 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎1例

朱艳丽, 郭晓鹤, 张兰芳, 秦咏梅

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

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

1239 《世界华人消化杂志》栏目设置
1254 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1264 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1271 《世界华人消化杂志》正文要求
1296 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1305 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1320 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1326 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 关泉林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730000, 甘肃省兰州市东岗西路11号, 兰州大学第一医院肿瘤外科. 主要从事胃癌的发病机制、规范化治疗及治疗方法的优化等消化系肿瘤的基础与临床方面的研究. 现任甘肃省医学会肿瘤专业委员会副主任委员, 甘肃省抗癌协会胃癌专业委员会副主任委员, 甘肃省医师协会肛肠专业委员会副主任委员, 中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会肿瘤营养支持学组成员, 中华生物免疫学会常务理事及肿瘤分会常务委员等, 担任《中国肿瘤外科杂志》与《肿瘤营养与代谢电子杂志》编委. 主持完成科研6项, 参与国家惠民计划及甘肃省重大专项1项. 发表学术论文90余篇, 其中以通讯作者发表SCI收录9篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-05-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 14 May 18, 2017

EDITORIAL

1223 Liver macrophages: Role in liver injury

Li J, Ji JL

1231 Role of PD-1/PD-L1 in immune treatment of tumors

Dai ZY, Guan QL

BASIC RESEARCH

1240 Significance of expression of LAPTM4B-35 and CTGF in adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Chen H, Zhou SF, Xin R, Liu Y, Wang KX, Liu LY

1248 Effect of nitidine chloride on cell apoptosis in gastric cancer cell line SGC7901

Zhang WJ, Chen Y, Zhang N

REVIEW

1255 *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular disease

Zhao LM, Feng ZJ

1265 Role of neurotrophic factors and chemokines in perineural invasion in pancreatic cancer

Lei LL, Yang YH, Liu JB, Liu DC

1272 Diagnosis and treatment of microscopic colitis

Tang H, Tian JL, Jiang BT, Li GH

1279 Goblet cells and their functions

Liu YH, Ding Y, Xu JD

CLINICAL PRACTICE

1287 Value of FibroScan and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, alone or in combination, in predicting esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis

Wang S, Zhang W, Zhang F, Qian Z, Wang LF, Ren LJ, Yang S

1292 Factors associated with liver dysfunction in patients with acute pancreatitis

Chen Q, Yang CL

1297 Epidemiological characteristics and survival analysis of three types of upper gastrointestinal cancer in hospitalized Chinese Hui and Han patients

Yang T, Wang GH, Zhang R, Yang M, Wang NJ, Zhang HF, Yang SQ, Ruan JG, Yang JW, Yang WJ

1306 Diagnostic value of 16-slice spiral computed tomography in detecting lesions in parenchymatous organs of the digestive system

Xu YT, Jiang CM, Shi W

1311 Effect of systematic diet guidance on compliance and maternal-infant outcomes in patients with gestational diabetes mellitus

Zhou FW, Zhou WY, Zhu Q

CASE REPORT

1316 A case of hepatitis B with huge hepatic adenoma

Cao YZ, Cheng SQ

1321 A case of fecal microbiota transplantation for treatment of ulcerative colitis

Zhu YL, Guo XH, Zhang LF, Qin YM

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 14 May 18, 2017

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Quan-Lin Guan, Professor, Chief Physician, Department of Surgical Oncology, the First Hospital of Lanzhou University, 11 Donggang West Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date May 18, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1223-1230

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1223 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

肝脏巨噬细胞及其在肝损伤中的作用

李 静, 季菊玲

李静, 季菊玲, 南通大学医学院病理系 江苏省南通市 226001

季菊玲, 教授, 主要从事肝脏病理研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81572871, 81761128018; 江苏省自然科学基金资助项目, No. BK20151277.

作者贡献分布: 本文由李静初步完成; 季菊玲审校.

通讯作者: 季菊玲, 教授, 226001, 江苏省南通市崇川区启秀路19号, 南通大学医学院病理系. jijuling@ntu.edu.cn
电话: 0513-85051729

收稿日期: 2017-03-07
修回日期: 2017-03-20
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-18

Liver macrophages: Role in liver injury

Jing Li, Ju-Ling Ji

Jing Li, Ju-Ling Ji, Department of Pathology, Medical School of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572871 and No. 81761128018; Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK20151277.

Correspondence to: Ju-Ling Ji, Professor, Department of Pathology, Medical School of Nantong University, 19 Qixiu Road, Chongchuan District, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. jijuling@ntu.edu.cn

Received: 2017-03-07
Revised: 2017-03-20
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-18

Abstract

The origin and function of hepatic macrophages are complicated. Hepatic macrophages consist of resident and infiltrating monocyte-derived macrophages. They play important roles in host defense and in maintaining homeostasis, and are main cell components that are involved in liver injury and restoration. It is important to trace the dynamic changes in the phenotypes and biological functions of hepatic macrophages of different origins in the context of liver injury caused by distinct factors, and to explore the underlying mechanisms. Research in this field will help us to understand the pathological processes of liver injury, and to develop preventive and therapeutic strategies for liver injury and subsequent fibrosis by targeting liver macrophages.

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

Key Words: Resident macrophage; Infiltrating macrophage; Liver injury

Li J, Ji JL. Liver macrophages: Role in liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1223-1230 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1223.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1223

背景资料
免疫微环境在各种疾病病理过程中的作用日益受到关注, 肝脏巨噬细胞作为肝脏局部免疫的重要组成, 不可避免地成为肝脏疾病基础和临床研究的焦点.

摘要

肝脏巨噬细胞来源和功能复杂, 包括肝脏固有巨噬细胞和单核细胞来源的浸润巨噬细胞, 在宿主防御机制及维持机体内环境稳定中起着重要作用, 也是参与肝脏损伤和修复的主要细胞成分. 解析不同来源肝脏巨噬细胞在不同病因导致肝损伤过程中表型分化、生物学作用的动态变化及其分子机制, 对理解肝损伤的病理过程, 探索以肝脏巨噬

同行评议者
李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北中医药大学附属医院; 苏松, 副教授, 四川医科大学附属医院肝胆外科; 王劲, 主任医师, 中山大学附属第三医院放射科

研发前沿
解析肝脏巨噬细胞的来源、表型以及在不同病因所致肝损伤病理过程中的作用, 探索以肝脏巨噬细胞为靶点预防和治疗肝损伤以及肝纤维化的方案.

细胞为靶点预防和治疗肝损伤以及肝纤维化的方案具有重要意义.

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

关键词: 固有巨噬细胞; 浸润巨噬细胞; 肝损伤

核心提要: 肝脏巨噬细胞来源和功能复杂, 解析不同来源肝脏巨噬细胞在肝损伤过程中表型分化、生物学功能的动态变化及其分子机制, 对理解肝损伤的病理过程具有重要意义.

李静, 季菊玲. 肝脏巨噬细胞及其在肝损伤中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1223-1230 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1223.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1223

0 引言

肝脏巨噬细胞由固有和浸润巨噬细胞共同组成, 表型和功能复杂, 在维持肝脏正常生理功能以及各种毒物、药物和病原微生物引起的肝脏损伤以及各种肝脏代谢性疾病中发挥着重要作用, 始终是肝脏病理研究的一个重要领域[1]. 近年来免疫微环境在各种肝脏病理状态下所起作用日益受到关注, 作为肝脏局部免疫的重要组成, 肝脏巨噬细胞不可避免地成为各类研究的焦点[2]. 本文将结合这一领域近年的研究进展, 对巨噬细胞、肝脏巨噬细胞的来源、分化及其在肝脏损伤中的作用作简要回顾.

1 巨噬细胞

一百多年前, 俄国生物学家Élie Metchnikoff观察到血液中的某些白细胞可在炎症局部聚集, 推测这些细胞具有攻击并杀灭病原体的作用, 建议将其命名为巨噬细胞, 并在此基础上逐步形成了细胞免疫学说[3]. 为此Metchnikoff与提出体液免疫学说的德国科学家Paul Ehrlich分享了1908年诺贝尔生理学和医学奖.

巨噬细胞在体内分布广泛, 是天然免疫系统的关键细胞成分, 主要通过受体介导的吞噬作用, 或释放肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、氧代谢产物或蛋白酶等, 识别清除坏死或凋亡细胞碎片, 细菌和寄生虫等病原体, 也能直接杀伤肿瘤细胞. 作为专职抗原递呈细胞, 他们也处理并通过MHC-Ⅰ(major histocompatibility complex-Ⅰ)和MHC-Ⅱ(major histocompatibility complex-Ⅱ)类分子递呈抗原, 参与适应性免疫[4]. 在病原体感染或组织损伤时, 激活的巨噬细胞释放多种细胞因子, 如: 白介素(interleukin, IL)-1和TNF-α等, 参与和促进炎症反应; 同时分泌巨噬细胞炎症蛋白-1α和β(macrophage inflammatory protein 1-α and β), 也称为CC亚族趋化因子3和4(C-C motif chemokine 3, CCL3; C-C motif chemokine 4, CCL4), 以及IL-8等趋化性细胞因子募集其他免疫细胞到局部参与发挥抗感染或组织修复作用[5].

1.1 巨噬细胞的来源 巨噬细胞可以分为浸润和固有巨噬细胞两大类[6]. 未成熟的单核细胞从骨髓释放, 进入血液循环, 在血液中存留数小时至数日, 即移行至全身各组织器官内, 分化为单核细胞来源的浸润巨噬细胞. 固有巨噬细胞广泛分布于全身各组织器官, 根据分布组织不同其命名各异, 如: 在脑部为小胶质细胞, 在皮肤为Langerhans细胞, 在肝脏为Kupffer细胞[6-8]. 有关固有巨噬细胞来源的讨论持续不断. 传统观点认为, 在发育的胚胎期和围生期, 从血中募集的造血前体细胞在组织局部分化为固有巨噬细胞[8,9].

直到1999年, Alliot等[10]在第8天小鼠胚胎的脑原基中观察到小胶质细胞, 并确认其起源于卵黄囊, 在整个胚胎期持续活跃增殖, 直到出生后2 wk, 人们开始认识到胚胎发育过程中单核巨噬细胞可来源于卵黄囊原始巨噬细胞[11]. 整个成年期, 小胶质细胞依靠自身较长的存活时间和自我更新保持稳定, 不依赖造血细胞的补充. 10年后, 以上发现在采用Cx3cr1$^{gfp/+}$转基因小鼠进行的单核巨噬细胞谱系追踪的研究中得到证实[12]. 2012年, 同一研究小组通过谱系追踪确认皮肤中的Langerhans细胞主要来自胎肝中的造血组织, 成年期也具有自我更新保持稳定的能力[13]. 与此一致的是在散发或常染色体显性遗传性单核细胞减少症患者, 皮肤中的Langerhans细胞成分不受影响[14].

2013年Yona等[15]通过构建单核巨噬细胞特异性CX3CR1启动子介导Cre重组酶表达的转基因小鼠, 进行了更为全面的单核及巨噬细胞fate-mapping研究, 证实包括肝脏、肺泡、脾脏和腹膜腔等的多种组织中的固有巨噬细胞在出生前就已经形成, 并在成年期通过自身增殖维持种群. 同期的另一项研究发现, 胚胎早期在多种组织中可检出卵黄囊衍生

而来的CD45^{+}CX3CR1^{hi}F4/80^{hi}巨噬细胞, 其发育受转录因子PU.1调控. 而造血干细胞来源CD45^{+}CX3CR1^{+}F4/80^{low}CD11b^{hi}巨噬细胞的发育依赖于转录因子Myb. 卵黄囊衍生的巨噬细胞在Myb敲除小鼠中能正常发育, 但在PU.1敲除小鼠中不能正常发育. 实验将CD45.1小鼠的正常骨髓细胞经静脉注入条件性敲除Myb以去除造血干细胞的CD45.2小鼠体内形成骨髓移植嵌合体, 3 mo后发现嵌合体中所有外周单核细胞和组织F4/80^{low}CD11b^{hi}巨噬细胞均来自供体CD45.1小鼠; 而肝、脑和皮肤中的F4/80^{hi}巨噬细胞均来源于受体CD45.2小鼠[16]. 我们课题组在最近通过照射破坏骨髓构建的CD45.1/CD45.2小鼠骨髓移植模型中也得到了一致的结果(未发表数据). 2016年, Scott等[17]在白喉毒素清除肝脏固有巨噬细胞的小鼠模型中证实单核细胞来源的巨噬细胞能迁入血窦转变为寿命长且能自我更新的固有巨噬细胞. 据此推测, 组织中的固有巨噬细胞可能主要由两个亚群组成: 一群是来源于卵黄囊的F4/80^{hi}巨噬细胞, 在状态稳定的成年动物中持续存在, 不依赖于造血干细胞; 另一群来源于骨髓的F4/80^{low} CD11b^{hi}巨噬细胞, 可以通过骨髓前体细胞替代更新.

1.2 巨噬细胞的极化 巨噬细胞是具有高度异质性的细胞群体, 主要表现为其所产生的细胞因子、表面标志物以及基因表达谱具有显著的多样性. 1992年, Stein等[18]报道由IL-4诱导分化的巨噬细胞与传统的干扰素γ(Interferon-γ, IFN-γ)诱导激活的巨噬细胞在表型和功能上均有差别, 因此IFN-γ诱导的巨噬细胞激活途径被称为经典途径, 经此途径激活的巨噬细胞称为经典激活型巨噬细胞; IL-4诱导的巨噬细胞激活称为替代途径, 相应的巨噬细胞称为替代激活型巨噬细胞. 数年后, Mills等[19]将巨噬细胞的激活分化与Th1和Th2型免疫反应关联起来, 提出了M1-M2的名词. 经典激活型巨噬细胞(M1)和替代激活型巨噬细胞(M2)巨噬细胞不仅在功能和基因表达谱上有显著的差异, 他们的代谢作用也不同, M1型糖酵解增强, 分解精氨酸产生一氧化氮增加; M2型依赖脂肪酸氧化, 通过精氨酸酶分解代谢精氨酸[20].

Th1细胞因子(如: IFN-γ) 诱导产生经典激活型巨噬细胞, 又称为M1[19,21] . Th1淋巴细胞主要参与针对细胞内细菌和原虫感染的免疫反应, 由IL-12和IL-2激活, 产生的细胞因子主要是IFN-γ. IFN-γ能激活巨噬细胞吞噬并降解胞内感染的细菌和原虫, 并激活诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)分解精氨酸生成NO, 直接杀灭细菌和原虫. 除IFN-γ外, 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS), 以及一些细胞因子, 如: TNF-α和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等也能诱导经典的M1型巨噬细胞活化. M1型巨噬细胞具有产生大量促炎因子(如: IFN-β, IL-12, TNF, IL-6, and IL-1β) , 趋化因子(如: CCL2, CXCL10, CXCL11), 以及反应性氮和氧自由基; 高表达MHC抗原递呈分子、共刺激分子等, 促进Th1免疫反应的作用; 是杀灭病原微生物、抗感染的重要效应细胞[22]. M1的激活途径受到信号转导及转录激活因子STAT1(signal transducers and activators of transcription, STAT1)[23], 核因子κB和丝裂原活化蛋白激酶等多重信号通路调控[24].

Th2细胞因子(如: IL-4, IL-13)诱导产生的替代激活型巨噬细胞又被称为M2型巨噬细胞[19,21]. Th2淋巴细胞主要参与防御胞外寄生虫(包括肠道蠕虫)感染的免疫反应, 由IL-4激活, 并产生IL-4, IL-10, 转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β), IL-5, IL-13等细胞因子. 此外免疫球蛋白IgG, IL-10和糖皮质激素等也可以通过不同的通路诱导M2型分化, 促进Th2免疫反应. 目前, 根据诱导方式的不同, M2又可分为三种不同亚型, 包括IL-4和IL-13活化的M2a型巨噬细胞; 由免疫球蛋白Fc受体和免疫复合物活化的M2b型巨噬细胞; 由IL-10、TGF-β、GCs活化的M2c型巨噬细胞[25]. M2型巨噬细胞甘露糖受体、C型植物血凝素1和精氨酸酶表达增加, 具有抗寄生虫感染、促进细胞生长, 促进组织修复的作用; 细胞产生IL-10, TGF-β和前列腺素E2等细胞因子增加, 而MHC Ⅱ类分子表达减低. M2型巨噬细胞在促进组织修复和抑制炎症方面发挥着重要作用[26]. M2的激活途径受到STAT6和锌指转录因子等信号通路调控[27].

Th1/Th2模式对于T细胞异质性和巨噬细胞极化的研究具有重要的意义, 依据激活途径不同将巨噬细胞划分为M1型或M2型便于表述巨噬细胞的功能和表型, 因此一直被沿用至今. 但这种简单的两分法并不能充分体现巨噬细胞亚群复杂的生物学特性[28]. M1/M2分类仅考虑了体外特定细胞因子或配体对巨噬细胞表

创新盘点

本文结合最新研究进展, 对巨噬细胞、肝脏巨噬细胞的来源、分化及其在药物性、酒精性、非酒精性以及肝炎病毒感染相关的常见肝脏损伤中的作用做简要回顾.

应用要点
解析不同来源肝脏巨噬细胞在不同病因导致肝损伤过程中表型分化、生物学作用的动态变化及其分子机制, 对理解肝损伤的病理过程, 探索以肝脏巨噬细胞为靶点预防和治疗肝损伤以及肝纤维化的方案具有重要意义.

型的影响, 以及体内特定病变中与Th1/Th2型细胞反应相对应的巨噬细胞亚型; 但忽略了刺激的来源和发生的背景, 忽略了M1/M2型激活信号在组织中并非独立存在的事实, 忽略了激活的巨噬细胞可能并不形成清晰的M1或M2亚型, 其扩增也并非克隆性的. 多数病理状态下, 很难明确组织巨噬细胞是经典激活型还是替代激活型, 单个巨噬细胞可同时表达M1型和M2型表面标记, 因此有必要建立更全面的巨噬细胞分类系统.

2 肝脏巨噬细胞

生理状态下, 肝脏巨噬细胞主要是固有巨噬细胞, 即枯否细胞, 发生损伤的肝脏中巨噬细胞则由外周血单核细胞来源的浸润巨噬细胞和肝脏固有巨噬细胞两部分组成. 如前所述, 学者们曾普遍认为来源于骨髓的外周血单核细胞到达肝血窦后分化为固有巨噬细胞, 且骨髓来源的单核细胞参与固有巨噬细胞的更新[29]. 因此早期的相关研究往往把两者混为一谈, 缺少对浸润和固有巨噬细胞的区分. 近年来研究表明肝脏损伤早期固有巨噬细胞数量减少, 之后通过自身增殖补充, 这种增殖与趋化到局部的外周血单核来源巨噬细胞无关. 2014年, Zigmond等[30]在急性肝损伤模型中, 再次证实浸润的外周血单核细胞不参与损伤过程中肝脏固有巨噬细胞的补充, 后者可自我更新; 来源于外周单核细胞的浸润巨噬细胞与固有巨噬细胞的基因表达显著差异, 提示两者是具有不同起源和不同生物学功能的细胞群体.

肝脏固有巨噬细胞位于肝血窦内, 胞体呈星形, 细胞核大而圆, 胞质丰富, 内含大量核糖体和吞噬体, 其胞浆凸起可附着于内皮细胞表面, 伸入内皮细胞间隙或窗孔至血窦外, 表达F4/80、CD11b和CD68等巨噬细胞表面标志. 肝脏固有巨噬细胞占肝内细胞总数的15%, 固有巨噬细胞总数的80%-90%, 构成全身最大的固有巨噬细胞群[1]. 生理条件下, 由于接受门静脉和肝动脉的双重血供, 肝脏持续暴露于经胃肠道静脉系统吸收的高浓度食物抗原和来源于肠道共生菌群的细菌组分. 因此肝脏需要高度协调的天然免疫机制来避免这些无害物质激发的炎症反应. 肝脏固有巨噬细胞则是维持肝脏耐受状态的重要细胞成分, 其表面分布有高密度的清道夫受体和模式识别受体, 包括: Toll样受体(toll-like receptor, TLR)和Nod样受体, 能检测到病原体相关模式分子和危险信号分子. 肠道细菌产物LPS能通过TLR4激活肝脏固有巨噬细胞, 产生包括: TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12和IL-18等多种促炎因子和趋化因子[31], 不仅能非特异地吞噬和清除血流中的细菌、异物等抗原性物质, 平衡持续不断的免疫原刺激, 抑制T细胞激活, 促进免疫耐受; 而且还具有特异性免疫应答、抗肿瘤免疫、内毒素解毒、抗感染、调节微循环及物质代谢等方面的作用[1,2].

药物毒物、代谢、病毒等各种原因导致的肝损伤中, 固有巨噬细胞激活, 分泌多种促炎细胞因子和趋化因子引起无菌性炎症和单核细胞、中性粒细胞等炎症细胞浸润, 进一步加重肝损伤[32-34]. 单核细胞的浸润主要受趋化因子CCL2, 又称单核细胞趋化蛋白-1及其受体趋化因子受体CC族受体2(Chemokine receptor, CCR2)的调控[35,36]. 单核细胞来源的浸润巨噬细胞在急性和慢性肝损伤中发挥着重要作用, 并参与肝脏病变的消退. 尽管肝脏固有和浸润巨噬细胞有很多相似性, 仍然可以通过一些表面标志加以区分. 如F4/80和CD11b可用于小鼠肝脏固有与浸润巨噬细胞的鉴别, 肝脏固有巨噬细胞表型为F4/80^{hi}CD11b^{lo}, 而浸润巨噬细胞表型为F4/80^{lo}CD11b^{hi}[37].

根据其从局部微环境中接受的信号, 激活的肝脏巨噬细胞可以表达M1或M2型巨噬细胞的分子标志物. M1促炎型和M2抗炎型固有巨噬细胞的动态平衡调控着肝脏内的炎症反应[38]. 但M1和M2的概念对于肝脏巨噬细胞或许过于简单. 对各种损伤刺激作用下肝脏浸润巨噬细胞的转录组学研究[39]提示活化巨噬细胞的基因表达谱分布在M1到M2这两极之间. 某些巨噬细胞不能被简单归于M1或M2. 部分骨髓来源的浸润巨噬细胞转变为与组织重塑有关Ly6c^{lo}亚群, 出现M1和M2之外的表型, 包括: 基质金属蛋白酶9(matrix metallopeptidase 9, MMP-9), MMP12, 胰岛素样生长因子以及非转移性黑色素瘤糖蛋白B等表达增加[40]. 损伤肝脏中的浸润巨噬细胞甚至有可能来自腹膜腔, 这些F4/80^{hi}GATA6^{+}巨噬细胞依赖CD44和ATP穿过间皮进入肝实质, 迅速增殖转化为M2型[41].

3 肝脏巨噬细胞与肝损伤

机体的固有免疫系统既可通过识别保守的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular

同行评价
深入揭示巨噬细胞与肝损伤相关的分子机制, 对于推进炎症损伤的机制研究和抗炎保肝治疗的疗效提高具有重要的科学意义和临床价值.

patterns, PAMP)对病原微生物的感染作出应答, 也可通过识别组织损伤过程中释放的损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP) , 引发非感染性炎症[42]. 坏死肝细胞释放的高迁移率族蛋白1和热休克蛋白70等DAMP分子可激活包括肝脏固有巨噬细胞在内的免疫细胞, 引起非感染性炎症. 最近的多项研究[43,44]发现损伤肝细胞释放的胞外囊泡中携带有特定miRNA以及TRAIL, CXCL10等细胞因子, 也具有激活或趋化巨噬细胞的作用.

3.1 药物和毒物性肝损伤 对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP), 即扑热息痛, 是目前应用最广的解热镇痛药, 也是引起急性肝损伤的重要原因[45]. 高剂量的对乙酰氨基酚可使细胞色素P450 2E1活性增强, 产生大量毒性物质(NAPQI、亲电子基、氧自由基), 引起肝细胞严重损伤, 释放DAMP[42]. 在欧美国家, 每年约有45%的急性肝衰竭患者由过量使用APAP引起. 动物肝损伤模型常用的CCL4对肝脏的损伤机制与APAP类似, 其代谢产物三氯甲基自由基(CCL3)等具有极强的氧化能力, 可导致细胞质膜或亚细胞结构的膜脂质过氧化, 肝实质细胞损伤. 药物毒物导致的肝损伤急性期, 肝脏固有巨噬细胞数量显著减少, 恢复期通过自身的增殖补充, 不依赖于Ly6c^{hi}循环单核细胞. 坏死炎症期, Ly6c^{hi}循环单核细胞通过依赖CCR2和M-CSF介导的信号通路被募集, 大量涌入肝脏, 导致肝脏巨噬细胞总数急剧增加[35]. 这些Ly6c^{hi}浸润巨噬细胞在消散期转化为Ly6c^{lo}巨噬细胞. 阻断这些细胞的浸润, 会影响损伤修复[46]. 基因表达谱显示, 稳定状态和损伤恢复期的固有巨噬细胞具有高度的相似性; 而恢复期固有和浸润巨噬细胞的表达谱完全不同[30]. 恢复期, 浸润巨噬细胞表达促血管生成、抑制中性粒细胞激活浸润、促进中性粒细胞清除的多种介质和因子, 获得了促进组织修复的表型[30,46].

3.2 酒精和非酒精性肝损伤 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)和非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是慢性肝损伤的重要原因, 最终发展为酒精性肝炎或非酒精性脂性肝炎、肝纤维化、硬化[47]. 两者均以肝细胞内游离脂肪酸的聚集, 脂变为主要病理改变. 美国48%肝硬化相关的死亡与ALD有关, 我国ALD发生率也呈逐年上升趋势. ALD是肝脏损伤的原因较为复杂. 乙醇及其代谢产物乙醛不仅通过细胞毒性和氧化应激直接损伤肝细胞释放DAMP, 还增加了肠道对于肠道菌群产生的内毒素-脂多糖(lipopolysaccharide, LPS, 一种细菌性的PAMP)通透性, LPS随血流进入肝脏, 结合并激活肝脏巨噬细胞[33,48]. NAFLD是西方国家最常见的慢性肝病, 在全世界范围的发病率也逐年增加. “肠-肝轴”学说在NAFLD的发生、发展过程中起重要的作用. NAFLD患者肠道菌群失调、通透性增加, 导致通过门脉系统进入肝脏的LPS增加, 激活的肝脏固有巨噬细胞[49]. 而肝脏固有巨噬细胞表达的过氧化物酶体增殖物激活受体-γ可能具有抑制NAFLD炎症反应和纤维化的作用[50].

ALD和NAFLD中激活的固有巨噬细胞产生IL-1β, TNF和IL-6等促炎因子加重肝脏的损伤, 并趋化单核细胞进入肝脏转化为浸润巨噬细胞, 浸润巨噬细胞在ALD和NAFLD肝脏炎症损伤和组织修复中均发挥着关键作用[37]. 同样根据Ly6c表达水平, 浸润巨噬细胞可以被区分为Ly6c^{hi}和Ly6c^{lo}两群细胞, 两者可同时存在, 但具有不同表达谱和功能. Ly6c^{hi}巨噬细胞可能在吞噬凋亡肝细胞后转化为Ly6c^{lo}巨噬细胞. F4/80^{lo} CD11b^{hi}Ly6c^{lo}巨噬细胞表达典型的M2型基因, 如: Arg1, Mrc1, Fizz1 , 以及能中和IL-1α及IL-1β促炎作用的诱饵受体IL-1R2, 具有抗炎和组织保护作用; 而F4/80^{lo}CD11b^{hi}Ly6c^{hi}巨噬细胞表达典型的M1型基因, 如: iNOS, CD86, CIITA , 以及炎症因子、趋化因子和受体, 如: TNF-α, IL-12p40, IL-1β, CCL2, CXCL-10和CCR2等, 具有促炎和加重肝损伤的作用; Ly6c^{hi}和Ly6c^{lo}的比值增加可加重肝损伤[37,40].

3.3 肝炎病毒感染 全球乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染者超过3.5亿, 慢性HBV感染可引起严重的肝脏病变, 可发展为肝纤维化, 甚至肝癌[51]. 受到细胞和动物模型限制, 肝脏巨噬细胞在肝炎病毒感染中作用的相关研究较少, 且多集中在HBV感染. 最初被HBV感染的肝细胞释放IFN-α/β募集抗原递呈细胞, 包括肝脏固有巨噬细胞. 肝脏固有巨噬细胞产生IL-18和CCL3等细胞因子和趋化因子, 激活NK和NKT细胞, 参与对抗HBV的早期免疫. 肝脏固有巨噬细胞还参与提呈HBV特异抗原到CD4^{+}和CD8^{+}T细胞, 形成HBV特异性T细胞, 而后者是清除HBV的主要效应细胞. 肝脏

固有巨噬细胞还可产生IL-12和TNF-α等细胞因子, 促进CD8$^+$T细胞增殖并产生IFN-γ, IL-12还能诱导CD4$^+$ T细胞向促炎型Th1分化[34]. 因此肝脏巨噬细胞在HBV感染相关的天然免疫和获得性免疫中均发挥着重要作用, 另一方面, 肝脏巨噬细胞也参与了HBV诱导免疫抑制. 2014年, Bility等[52]采用免疫缺陷小鼠建立了一种含有人肝细胞和免疫系统的人源化小鼠(A2/NSG/Fas-hu HSC/Hep mice), 其易发生慢性HBV感染, 可用于模拟人类对HBV感染发生的免疫反应以及肝脏的免疫损伤. 研究者观察到在HBV感染上述小鼠引起的肝脏病变中出现了大量M2型分化的巨噬细胞, 而慢性乙肝患者也可以见到类似M2型巨噬细胞在肝脏的聚集; M2型巨噬细胞的数量还与HBV急性感染肝功能衰竭患者出现更严重的肝细胞坏死有关; 进一步研究证实HBV可促进巨噬细胞向M2型分化. 2013年, Wang等在人单核细胞株THP-1体外培养实验中也有类似的发现[53]. HBsAg可抑制TLR2配体激活单核/巨噬细胞表达IL-12p40和IL-12等炎症因子, 但IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10以及TNF-α的表达不受影响. 因此HBV促进巨噬细胞向M2型分化可能是HBV诱导免疫抑制、逃逸免疫监控并持续感染的重要机制[53].

本文中我们主要引用了基于小鼠动物模型的研究, 虽然人类单核巨噬细胞的表面标志不尽相同, 但也存在相对应的细胞表型[6], 如: CD14^{hi}CD16$^-$CCR2$^+$/CX3CR1^{lo}单核巨噬细胞对应小鼠的CD11b$^+$Ly6C^{hi}CCR2$^+$CX3CR1$^-$单核巨噬细胞; CD14^{dim}CD16$^+$CCR2$^-$CX3CR1^{hi}单核巨噬细胞对应小鼠的CD11b+Ly6CloCCR2–CX3CR1+单核巨噬细胞, 且具有类似的功能.

4 结论

肝脏巨噬细胞参与肝损伤的各个阶段, 在各类肝脏疾病的病理过程中发挥着关键作用. 基于目前的研究报道和前期的实验结果, 我们推测肝脏固有巨噬细胞本身就由来源卵黄囊和骨髓的两组细胞构成, 但这两组细胞在表型和功能上有什么差别? 肝损伤后, 大量外周血单核细胞浸润到肝血窦, 分化为巨噬细胞, 这一群巨噬细胞和肝脏固有巨噬细胞有什么异同? 不同原因引起的肝脏损伤微环境对巨噬细胞的分化有什么影响? 解析不同来源肝脏巨噬细胞在不同病因导致肝损伤过程中表型分化、生物学作用的动态变化及其分子机制, 对理解肝损伤的病理过程, 探索以肝脏巨噬细胞为靶点预防和治疗肝损伤以及肝纤维化的方案具有重要意义.

5 参考文献

1 Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1175-1186 [PMID: 17105582 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x]

2 Heymann F, Peusquens J, Ludwig-Portugall I, Kohlhepp M, Ergen C, Niemietz P, Martin C, van Rooijen N, Ochando JC, Randolph GJ, Luedde T, Ginhoux F, Kurts C, Trautwein C, Tacke F. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells. *Hepatology* 2015; 62: 279-291 [PMID: 25810240 DOI: 10.1002/hep.27793]

3 Kaufmann SH. Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff. *Nat Immunol* 2008; 9: 705-712 [PMID: 18563076 DOI: 10.1038/ni0708-705]

4 Gordon S. The role of the macrophage in immune regulation. *Res Immunol* 1998; 149: 685-688 [PMID: 9851524 DOI: 10.1016/S0923-2494(99)80039-X]

5 Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol* 2014; 5: 491 [PMID: 25339958 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491]

6 Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 953-964 [PMID: 16322748 DOI: 10.1038/nri1733]

7 Perry VH, Hume DA, Gordon S. Immunohistochemical localization of macrophages and microglia in the adult and developing mouse brain. *Neuroscience* 1985; 15: 313-326 [PMID: 3895031 DOI: 10.1016/0306-4522(85)90215-5]

8 van Furth R, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *J Exp Med* 1968; 128: 415-435 [PMID: 5666958 DOI: 10.1084/jem.128.3.415]

9 van Furth R. Monocyte origin of Kupffer cells. *Blood Cells* 1980; 6: 87-92

10 Alliot F, Godin I, Pessac B. Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. *Brain Res Dev Brain Res* 1999; 117: 145-152 [PMID: 10567732 DOI: 10.1016/S0165-3806(99)00113-3]

11 Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, Busch K, Azzoni E, Crozet L, Garner H, Trouillet C, de Bruijn MF, Geissmann F, Rodewald HR. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature* 2015; 518: 547-551 [PMID: 25470051 DOI: 10.1038/nature13989]

12 Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, Mehler MF, Conway SJ, Ng LG, Stanley ER, Samokhvalov IM, Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science* 2010; 330: 841-845 [PMID: 20966214 DOI: 10.1126/

science.1194637]
13 Hoeffel G, Wang Y, Greter M, See P, Teo P, Malleret B, Leboeuf M, Low D, Oller G, Almeida F, Choy SH, Grisotto M, Renia L, Conway SJ, Stanley ER, Chan JK, Ng LG, Samokhvalov IM, Merad M, Ginhoux F. Adult Langerhans cells derive predominantly from embryonic fetal liver monocytes with a minor contribution of yolk sac-derived macrophages. *J Exp Med* 2012; 209: 1167-1181 [PMID: 22565823 DOI: 10.1084/jem.20120340]
14 Bigley V, Haniffa M, Doulatov S, Wang XN, Dickinson R, McGovern N, Jardine L, Pagan S, Dimmick I, Chua I, Wallis J, Lordan J, Morgan C, Kumararatne DS, Doffinger R, van der Burg M, van Dongen J, Cant A, Dick JE, Hambleton S, Collin M. The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *J Exp Med* 2011; 208: 227-234 [PMID: 21242295 DOI: 10.1084/jem.20101459]
15 Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, Strauss-Ayali D, Viukov S, Guilliams M, Misharin A, Hume DA, Perlman H, Malissen B, Zelzer E, Jung S. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity* 2013; 38: 79-91 [PMID: 23273845 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.12.001]
16 Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, Szabo-Rogers H, Cagnard N, Kierdorf K, Prinz M, Wu B, Jacobsen SE, Pollard JW, Frampton J, Liu KJ, Geissmann F. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science* 2012; 336: 86-90 [PMID: 22442384 DOI: 10.1126/science.1219179]
17 Scott CL, Zheng F, De Baetselier P, Martens L, Saeys Y, De Prijck S, Lippens S, Abels C, Schoonooghe S, Raes G, Devoogdt N, Lambrecht BN, Beschin A, Guilliams M. Bone marrow-derived monocytes give rise to self-renewing and fully differentiated Kupffer cells. *Nat Commun* 2016; 7: 10321 [PMID: 26813785 DOI: 10.1038/ncomms10321]
18 Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med* 1992; 176: 287-292 [PMID: 1613462 DOI: 10.1084/jem.176.1.287]
19 Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol* 2000; 164: 6166-6173 [PMID: 10843666 DOI: 10.4049/jimmunol.164.12.6166]
20 Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012; 122: 787-795 [PMID: 22378047 DOI: 10.1172/jci59643]
21 Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 958-969 [PMID: 19029990 DOI: 10.1038/nri2448]
22 Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 723-737 [PMID: 21997792 DOI: 10.1038/nri3073]
23 Kovarik P, Stoiber D, Novy M, Decker T. Stat1 combines signals derived from IFN-gamma and LPS receptors during macrophage activation. *EMBO J* 1998; 17: 3660-3668 [PMID: 9649436 DOI: 10.1093/emboj/17.13.3660]
24 Bonizzi G, Karin M. The two NF-κB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004; 25: 280-288[PMID: 15145317 DOI: 10.1016/j.it.2004.03.008]
25 Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol* 2010; 11: 889-896 [PMID: 20856220 DOI: 10.1038/ni.1937]
26 Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 23-35 [PMID: 12511873 DOI: 10.1038/nri978]
27 Szanto A, Balint BL, Nagy ZS, Barta E, Dezso B, Pap A, Szeles L, Poliska S, Oros M, Evans RM, Barak Y, Schwabe J, Nagy L. STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPARγ-regulated gene expression in macrophages and dendritic cells. *Immunity* 2010; 33: 699-712 [PMID: 21093321 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.11.009]
28 Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 13 [PMID: 24669294 DOI: 10.12703/p6-13]
29 Gale RP, Sparkes RS, Golde DW. Bone marrow origin of hepatic macrophages (Kupffer cells) in humans. *Science* 1978; 201: 937-938 [PMID: 356266 DOI: 10.1126/science.356266]
30 Zigmond E, Samia-Grinberg S, Pasmanik-Chor M, Brazowski E, Shibolet O, Halpern Z, Varol C. Infiltrating monocyte-derived macrophages and resident kupffer cells display different ontogeny and functions in acute liver injury. *J Immunol* 2014; 193: 344-353 [PMID: 24890723 DOI: 10.4049/jimmunol.1400574]
31 Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem* 1990; 192: 245-261 [PMID: 2170121DOI: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19222.x]
32 Krenkel O, Mossanen JC, Tacke F. Immune mechanisms in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 331-343 [PMID: 25568858 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.01]
33 Enomoto N, Ikejima K, Bradford B, Rivera C, Kono H, Brenner DA, Thurman RG. Alcohol causes both tolerance and sensitization of rat Kupffer cells via mechanisms dependent on endotoxin. *Gastroenterology* 1998; 115: 443-451 [PMID: 9679050 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70211-2]
34 Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol* 2002; 169: 5188-5195 [PMID: 12391236 DOI: 10.4049/jimmunol.169.9.5188]
35 Karlmark KR, Weiskirchen R, Zimmermann HW, Gassler N, Ginhoux F, Weber C, Merad M, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1+ monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis. *Hepatology* 2009; 50: 261-274 [PMID: 19554540 DOI: 10.1002/hep.22950]
36 Seki E, de Minicis S, Inokuchi S, Taura K, Miyai K,

van Rooijen N, Schwabe RF, Brenner DA. CCR2 promotes hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2009; 50: 185-197 [PMID: 19441102 DOI: 10.1002/hep.22952]

37 Wang M, You Q, Lor K, Chen F, Gao B, Ju C. Chronic alcohol ingestion modulates hepatic macrophage populations and functions in mice. *J Leukoc Biol* 2014; 96: 657-665 [PMID: 25030420 DOI: 10.1189/jlb.6A0114-004RR]

38 Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafous S, Louvet A, Lafdil F, Pecker F, Tran A, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 130-142 [PMID: 23832548 DOI: 10.1002/hep.26607]

39 Xue J, Schmidt SV, Sander J, Draffehn A, Krebs W, Quester I, De Nardo D, Gohel TD, Emde M, Schmidleithner L, Ganesan H, Nino-Castro A, Mallmann MR, Labzin L, Theis H, Kraut M, Beyer M, Latz E, Freeman TC, Ulas T, Schultze JL. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity* 2014; 40: 274-288 [PMID: 24530056 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.006]

40 Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon MA, Boulter L, Aucott RL, Ali A, Hartland SN, Snowdon VK, Cappon A, Gordon-Walker TT, Williams MJ, Dunbar DR, Manning JR, van Rooijen N, Fallowfield JA, Forbes SJ, Iredale JP. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E3186-E3195 [PMID: 23100531 DOI: 10.1073/pnas.1119964109]

41 Wang J, Kubes P. A Reservoir of Mature Cavity Macrophages that Can Rapidly Invade Visceral Organs to Affect Tissue Repair. *Cell* 2016; 165: 668-678 [PMID: 27062926 DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.009]

42 Martin-Murphy BV, Holt MP, Ju C. The role of damage associated molecular pattern molecules in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Toxicol Lett* 2010; 192: 387-394 [PMID: 19931603 DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.11.016]

43 Ibrahim SH, Hirsova P, Tomita K, Bronk SF, Werneburg NW, Harrison SA, Goodfellow VS, Malhi H, Gores GJ. Mixed lineage kinase 3 mediates release of C-X-C motif ligand 10-bearing chemotactic extracellular vesicles from lipotoxic hepatocytes. *Hepatology* 2016; 63: 731-744 [PMID: 26406121 DOI: 10.1002/hep.28252]

44 Hirsova P, Ibrahim SH, Krishnan A, Verma VK, Bronk SF, Werneburg NW, Charlton MR, Shah VH, Malhi H, Gores GJ. Lipid-Induced Signaling Causes Release of Inflammatory Extracellular Vesicles From Hepatocytes. *Gastroenterology* 2016; 150: 956-967 [PMID: 26764184 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.037]

45 Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-1372 [PMID: 16317692 DOI: 10.1002/hep.20948]

46 Holt MP, Cheng L, Ju C. Identification and characterization of infiltrating macrophages in acetaminophen-induced liver injury. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1410-1421 [PMID: 18713872 DOI: 10.1189/jlb.0308173]

47 Toshikuni N, Tsutsumi M, Arisawa T. Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8393-8406 [PMID: 25024597 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8393]

48 Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Thurman RG. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology* 2001; 34: 101-108 [PMID: 11431739 DOI: 10.1053/jhep.2001.25350]

49 Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2557-2562 [PMID: 9122234 DOI: 10.1073/pnas.94.6.2557]

50 Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, Red Eagle A, Vats D, Brombacher F, Ferrante AW, Chawla A. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature* 2007; 447: 1116-1120 [PMID: 17515919 DOI: 10.1038/nature05894]

51 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-1241 [PMID: 11732013 DOI: 10.1053/jhep.2001.29401]

52 Bility MT, Cheng L, Zhang Z, Luan Y, Li F, Chi L, Zhang L, Tu Z, Gao Y, Fu Y, Niu J, Wang F, Su L. Hepatitis B virus infection and immunopathogenesis in a humanized mouse model: induction of human-specific liver fibrosis and M2-like macrophages. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004032 [PMID: 24651854 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004032]

53 Wang S, Chen Z, Hu C, Qian F, Cheng Y, Wu M, Shi B, Chen J, Hu Y, Yuan Z. Hepatitis B virus surface antigen selectively inhibits TLR2 ligand-induced IL-12 production in monocytes/macrophages by interfering with JNK activation. *J Immunol* 2013; 190: 5142-5151 [PMID: 23585678 DOI: 10.4049/jimmunol.1201625]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1231-1239

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1231 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

PD-1/PD-L1在肿瘤治疗中的进展

戴滋瀛, 关泉林

戴滋瀛, 兰州大学第一临床医学院 甘肃省兰州市 730000

关泉林, 兰州大学第一医院肿瘤外科 甘肃省兰州市 730000

关泉林, 教授, 主任医师, 主要从事头颈部肿瘤、乳腺肿瘤、胃肠道肿瘤、肝胆胰腺肿瘤、体表及软组织肿瘤的临床治疗、教学及科学研究工作.

作者贡献分布: 本文由戴滋瀛与关泉林共同完成.

通讯作者: 关泉林, 教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市东岗西路11号, 兰州大学第一医院肿瘤外科. guanquanlin@163.com

收稿日期: 2017-02-27
修回日期: 2017-03-29
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-18

Role of PD-1/PD-L1 in immune treatment of tumors

Zi-Ying Dai, Quan-Lin Guan

Zi-Ying Dai, the First Clinical Medical Collage of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Quan-Lin Guan, Department of Surgical Oncology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Quan-Lin Guan, Professor, Chief Physician, Department of Surgical Oncology, the First Hospital of Lanzhou University, 11 Donggang West Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guanquanlin@163.com

Received: 2017-02-27
Revised: 2017-03-29
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-18

Abstract

Immunotherapy has become a hotspot in tumor therapy research because tumor immunotherapy has a remarkable curative effect. Programmed cell death-1 (PD-1) has two ligands, PD-L1 (B7-H1) and PD-L2 (B7-DC). Upon binding to T-cell surface receptor PD-1, these ligands play an important negatively regulatory role in the immune response. Since PD-1 can restrain T cell activation and proliferation and even induce apoptosis of T cells, it can make tumor cells avoid the immune surveillance and lead to immune escape. Tumor cells can continue to express PD-L1 and reduce the body's immune response. Blocking the PD-1/PD-L1 signaling pathway can reactivate the exhausted T cells, enhance the immune response, and thus strengthen the control of tumors. It has been reported that suppression of multiple immune sites has better effects than single PD-1 or PD-L1 antibody immune therapy. This article will give an overview of the PD-1/PD-L1 signaling pathway and discuss the role of PD-1/PD-L1 in immune treatment of tumors.

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

Key Words: Cancer; PD-1/PD-L1; Exhausted T cells; Combined therapy

Dai ZY, Guan QL. Role of PD-1/PD-L1 in immune treatment of tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1231-1239 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1231.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1231

摘要

免疫治疗因其显著的疗效, 已成为肿瘤

背景资料
程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)通过与其相应的受体结合, 诱导T细胞衰竭, 甚至凋亡, 使肿瘤细胞免受免疫监视, 发生免疫逃逸现象, 阻断PD-1/PD-L1信号通路成为免疫治疗肿瘤的关键.

同行评议者
李晓武, 教授, 主任医师, 第三军医大学西南医院肝胆外科研究所

研发前沿
阻断PD-1/PD-L1信号通路是免疫治疗肿瘤的关键, 如何重新激活衰竭T细胞, 改善T细胞增殖能力, 应作为研究的重点. PD-1与其他多种免疫位点抑制剂联合治疗代表了癌症治疗的新方向.

治疗领域的研究热点. 程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)存在两个配体, PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC)可与T细胞表面受体PD-1结合, 在免疫应答反应中起重要的负调节作用. 由于PD-1与其配体结合可导致T细胞的活化、增殖被抑制, 甚至诱导T细胞的凋亡, 使肿瘤细胞躲避免疫监视, 发生免疫逃逸现象. 肿瘤细胞能够持续高表达PD-L1, 降低机体免疫应答能力. 通过阻断PD-1/PD-L1信号通路, 可重新激活衰竭T细胞, 增强免疫应答反应, 加强对肿瘤的控制. 抑制多种免疫位点的疗效明显优于单一的PD-1或PD-L1抗体免疫治疗. 本文将从PD-1/PD-L1信号通路出发, 陈述其机制, 研究进展以及在肿瘤免疫联合治疗现状等方面进行综述.

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

关键词: 肿瘤; PD-1/PD-L1; 衰竭T细胞; 联合治疗

核心提要: 程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)与其配体结合诱导T细胞的凋亡, 使肿瘤细胞发生免疫逃逸现象. 通过阻断PD-1/PD-L1信号通路, 可重新激活T细胞, 增强免疫应答反应, 加强对肿瘤的控制. 同时抑制多种免疫位点的多重阻断疗效明显优于单一的PD-1或PD-L1抗体免疫治疗.

戴滋瀛, 关泉林. PD-1/PD-L1在肿瘤治疗中的进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1231-1239 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1231.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1231

0 引言

免疫治疗已成为肿瘤治疗中发展最为迅速、最具前景的研究领域之一. 程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)最初来源于T细胞的杂交瘤细胞, 受体位于T细胞和初级B细胞表面, 对免疫细胞的分化和凋亡具有重要作用. PD-1有两个配体, 分别是PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC), 属于B7家族蛋白. PD-L1在众多人类肿瘤组织中均有表达, 通过与其相应的受体结合, 可有效抑制T细胞的活化, 增殖以及相关细胞因子的分泌, 阻碍免疫应答反应, 诱导T细胞衰竭, 甚至凋亡[1,2]. 由于肿瘤细胞可持续高表达PD-L1, 能够使其免受免疫监视, 发生免疫逃逸现象[1]. 总之, 阻断PD-1/PD-L1信号通路成为免疫治疗肿瘤的关键, 如何重新激活衰竭T细胞、改善T细胞增殖能力以及增加细胞因子的分泌、正性调节免疫应答反应成为研究的重点[3]. 最近提出的以PD-1与其他多种免疫位点抑制剂联合治疗, 如PD-1与细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)两种细胞毒性T细胞免疫检测点的联合使用[4], 抗PD-1或抗PD-L1和4-1BB激动剂、抗CD4联合使用均可以有效地诱导, 激活和扩增肿瘤特异性细胞毒性T细胞, 产生持久的临床反应. 对于几种难治性肿瘤能够诱导出显著的抗肿瘤效应, 促进有效的机体肿瘤免疫力的生成及可控的自身免疫毒性, 代表了癌症治疗的新方向[5-7].

1 PD-1/PD-L1信号通路机制研究

通过临床研究发现, 阻断PD-1/PD-L1信号通路在抑制某些肿瘤(例如黑色素瘤等)具有显著的疗效, 且部分已投入临床治疗中. 但大多数患者并没有形成持久的免疫应答, 出现癌症的进展及恶化[5-7], 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)和总生存期(overall survival, OS)并没有显著改善.

在癌症进展期, 由于抗原持续性的刺激, 可导致T细胞进入效应功能受损状态, 转化为衰竭T细胞(exhausted T cells, T_{EX}), 其表现为抑制性受体高度表达, 其中程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1或CD279)作用最为明显[1,8]. PD-1受体通过与其配体PD-L1结合可抑制T细胞的活化增殖和细胞因子的分泌, 负性调控免疫应答, 最终诱导T细胞的凋亡, 进而影响了效应T细胞(effector T cells, T_{EFF})对肿瘤的最优控制. 阻断PD-1/PD-L1信号通路可以重新激活肿瘤患者体内的T_{EX}, 改善T_{EX}的效应功能, 增强对肿瘤的控制和杀伤[1]. 研究[9-11]发现经过阻断PD-1/PD-L1信号通路重新激活的T_{EX}细胞中1080个基因表达上调, 1686个基因表达下调, 其中就包括一些与新陈代谢相关基因在转录途径和细胞层面的改变. 许多与T细胞效应功能相关基因在经过PD-L1处理后表达同样出现上调, 其他相关基因包括趋化因子Cxcl9, 白介素2受体(interleukin receptor, IL-2R)和IL-7R表达上调; 肿瘤坏死因子受体超家族(tumor necrosis factor superfamily, Tnfrsf9)和Cd200r2表达下调. 在抗PD-L1处理的T_{EX}中鉴

定出两个重组质粒: 一个参与白细胞活化另一个对应细胞周期活动[12-14]. 经PD-L1抗体治疗后, T_{EX}显示出一些与T_{EFF}相似的功能效应, 但与记忆T细胞(memory T cells, T_{MEM})相似度很低, 说明只有少量的细胞拥有记忆发育的能力, 而绝大多数重新激活的T_{EX}在机体内抗原处于长期的高表达状态下很快会再次失活, 失去对肿瘤的控制和杀伤能力, 出现癌症的进展及恶化[8], 并且即使抗原被清除, 这些重新激活的T_{EX}也不能转化为T_{MEM}. T_{EX}拥有不同于T_{EFF}和T_{MEM}细胞的表观遗传图谱, 阻断PD-1/PD-L1信号通路并不能重塑这种表观遗传特性, 将T_{EX}转变为T_{EFF}或T_{MEM}, 但可以重新排布和衔接T_{EX}表观遗传图谱中与效应功能相关通路的转录, 允许T_{EX}更有效地转录表观遗传图谱中包含的效应基因的模块, 使T_{EX}获得类似T_{EFF}的生物学特性, 以此提高T_{EX}的效应功能. 由此可见, 表观遗传学特性的稳定性是目前限制肿瘤免疫治疗的关键因素之一[3].

经过阻断PD-1/PD-L1信号通路后的T_{EX}较未经处理的T_{EX}在小鼠体内存活时间有明显改善[15]. 阻断PD-1 /PD-L1 信号通路, 可改变T细胞内某些转录和代谢相关信号通路[9,10], 编码衰竭特异性增强子可以产生比删除基因编码区更多“可调节”的, 具有特异性效应功能的T细胞的方法[16]. 白介素7(interleukin-7, IL-7)作为一种在免疫细胞的成熟、活化、增殖和免疫调节等一系列过程中均发挥重要作用的物质, 其IL-7R信号传导与转录在阻断PD-1/PD-L1信号通路后显著增加[3]. 接受PD-1/PD-L1抗体治疗组对IL-7反应敏感, 而未接受PD-1/PD-L1抗体治疗组无明显变化[17,18]. 用IL-7和PD-1/PD-L1抗体联合治疗可以增强更多的抗原特异性$CD8^+$ T细胞的活性, 并且促进γ-干扰素(interferon γ, IFN-γ)和肿瘤坏死因子-α的产生[3], 在T细胞效应期开始时用IL-7治疗可以减缓效应T细胞衰竭的进展速度[19,20]. 因此, 未来可能利用T_{EX}细胞特异性表观遗传图谱的基因工程修饰[8], IL-7、PD-1/PD-L1抗体联合治疗以改善机体免疫活性, 加强抗肿瘤的效果[3].

2 PD-1 /PD-L1抗体在肿瘤免疫治疗中的现状

在动物肿瘤模型中应用PD-1/PD-L1抗体已经取得了较好的效果, 现该类抗体已被逐渐应用于多种实体瘤如细胞黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、膀胱上皮细胞癌、肾细胞癌、前列腺癌、结直肠癌、胰腺癌、胆管癌、肝细胞癌、胃及食道癌、乳腺癌、小细胞肺癌等疾病的临床研究也取得了一定的客观疗效.

2.1 黑色素瘤 根据美国癌症研究协会的两项随机, 开放的主动对照临床试验的结果, 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准Pembrolizumab用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤的患者. 在试验PN006中, 给834例患有早期转移性黑色素瘤的患者随机分组, 一组接受Pembrolizumab 10 mg/kg, 直到疾病进展, 另一组每3 wk接受1次Ipilimumab 3 mg/kg, 最多4个疗程. 在试验PN002中, 540名患有Ipilimumab耐药性转移性黑色素瘤的患者被随机分组, 一组每3 wk接受1次Pembrolizumab 2或10 mg/kg静脉注射, 另一组接受普通化疗方案. 在两个试验中, 接受Pembrolizumab的患者在无进展生存期(progression-free survival, PFS)中显示出具有统计学意义的显著改善[21]. 另一项来自法国皮肤病研究协会的III期临床试验纳入了418例初治的、BRAF野生型的、不可手术切除治疗的黑色素瘤患者, 随机接受Nivolumab单药治疗或联合化疗. 经过1年治疗后, Nivolumab组患者获得73%的总生存率, 而联合化疗治疗的患者总生存率为42%, 结果有统计学意义[22]. 来自美国康奈尔大学威尔医学院的一项III期临床试验纳入了405例晚期转移性黑色素瘤患者, 随机接受Nivolumab单药治疗或联合化疗, Nivolumab组ORR达32%, 是对照组的3倍[23]. 这些数据证明无论先前使用何种治疗方案, 使用PD-1/PD-L1抗体治疗晚期黑色素瘤疗效依旧明显.

2.2 非小细胞肺癌 来自德国肺癌研究中心的一项非盲、III期实验随机化将305例未经治疗的晚期NSCLC患者按1∶1的比例分组, 接受Pembrolizumab(200 mg/3 wk固定剂量)或基于铂类的化疗. 结果显示, 与传统化疗组相比, Pembrolizumab组PFS延长4 mo, 为10.3 mo. 两组患者6 mo时无疾病进展的百分比分别为62.1%和50.3%. 前6 mo总生存率(overall survival, OS), 前者为80.2%, 后者为72.4%; Pembrolizumab组的ORR也优于传统化疗组

相关报道
近年来许多治疗性抗体得到批准应用, 这些治疗性抗体阻断了黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾癌中的PD-1和CTLA-4以及其他临床靶向治疗的免疫检查点, 关于这些检查点途径抑制剂药物的最佳治疗方案仍然存在许多问题. 定义能够预测治疗效果和不良反应事件的生物标志物是最近批准的两项PD-L1实验研究所强调的关键任务.

创新盘点
本文系统阐述了PD-1/PD-L1信号通路发生发展机制, 研究进展以及PD-1与其他多种免疫位点抑制剂联合治疗的最新成果.

(44.8% *vs* 27.8%). 数据表明在晚期NSCLC突变患者的一线治疗中, PD-L1过表达(≥50%的肿瘤细胞)并且无表皮生长因子受体或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)基因的患者, Pembrolizumab治疗可以达到比标准化疗更长的PFS和OS, 客观反应率更高, 缓解时间更长, 不良反应相对较少[24].

关于Pembrolizumab的另一项来自加州大学洛杉矶分校大卫格芬医学院的临床试验招募了495例新诊断和复发的NSCLC患者, 接受Pembrolizumab治疗后, ORR为19.4%(复发患者ORR 18.0%, 初诊患者24.8%), 中位PFS为6.3 mo(复发的患者6.1 mo, 初诊患者12.5 mo)[25].

2.3 胃癌 一项关于PD-L1表达的研究[26]结果显示, 102例胃腺癌组织中PD-L1表达阳性率为42.2%, 而在正常对照组的胃组织中未检测到. 而另一项涉及美国以色列等13个癌症研究中心进行的多中心, 非盲的1B期试验研究, 招募39例患有PD-L1阳性复发或转移性胃腺癌或胃食管交界癌的患者. 结果显示在晚期胃腺癌中PD-L1表达比例为40%, 患者每2 wk静脉注射一次10 mg/kg Pembrolizumab, 至24 mo或直到癌症进展或不可接受的不良反应发生并每8 wk评估一次疗效. 通过调查评估, 13例(33%)患者获得了整体反应, 32例患者中有17例(53%)与其目标病变治疗前大小相比有所减少, 中位反应时间为8 wk, 中位反应持续时间为40 wk.中位PFS为19 mo, 6 mo PFS的患者数占总数的26%, 中位生存期为11.4 mo[27]. 在一项名为KEYNOTE-012的研究中, 共筛选出65例晚期胃癌PD-L1表达阳性患者, 其中39例纳入试验, 并用Pembrolizumab治疗. 66.7%的患者(16/39)接受了一次以上的治疗, 总体反应率为22%, 中位随访8.8 mo后, 6 mo PFS为24%, 6 mo的总体生存率为69%. 中位反应时间为8 wk, 中位反应持续时间为24 wk[28].

2.4 结肠癌 一项来自约翰霍普金斯大学的Ⅱ期临床试验, 用以评估Pembrolizumab的临床活性. 研究人员纳入了41例有或无错配修复缺陷的进行性转移性结肠癌患者. 在患有错配修复缺陷型结肠直肠癌的患者, 不符合修复性大肠癌的患者和不结直肠癌的错配修复缺陷型癌症患者中以静脉内注射Pembrolizumab剂量为10 mg每千克体质量, 每14 d给药1次. 主要终点是免疫相关客观反应率和20 wk免疫相关无进展生存率. 试验结果表明, 在41例晚期癌症患者中有10例直肠癌患者有可检测的基因错配修复缺陷. 40%的患者经Pembrolizumab治疗使肿瘤缩小, 包括胃癌, 小肠癌和卵巢癌等具有错配修复缺陷的患者的反应率高达71%. 相比之下, Pembrolizumab对具有错配修复功能的患者的反应率为0. 由于Ⅱ-Ⅲ期结肠直肠癌错修复功能缺陷发生率约10%-15%, Ⅳ期<5%, 因此PD-1抗体免疫治疗在错配修复功能缺陷的结直肠癌中得到良好的疗效[29].

2.5 转移性肾细胞癌 一项纽约癌症研究中心的Ⅰ期实验在转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, MRCC)中测试PD-1抑制剂的疗效, 将先前接受过靶向血管内皮生长因子途径的药物治疗的患者随机分配(盲法比1∶1∶1), 并分别静脉注射Nivolumab 0.3、2.0或10.0 mg/kg, 每3 wk一次. 主要目标是评估通过PFS测量的剂量与应答的关系, 次要终点包括ORR, OS和安全性. 181例患者(70%)接受了至少一个疗程以上的全身性治疗, 3个组中位PFS分别为2.7、4.0和4.2 mo; ORR分别为20%、22%和20%; 中位OS为18.2 mo(80%CI,16.2-24.0 mo)、25.5 mo(80%CI, 19.8-28.8 mo)和24.7 mo(80%CI, 15.3-26.0 mo)[15]. 该临床试验已开展Ⅱ期和Ⅲ期临床试验[30,31], 获得了25 mo OS的疗效, FDA基于这些临床试验结果的批准Nivolumab用于抗血管新生疗法后进展期的RCC患者. 另一项由约翰霍普金斯大学医学院主持的多中心Ⅰ期临床试验中, 将BMS936559(PD-L1抑制剂)用于转移性肾细胞癌的治疗中, ORR为12%、41%的患者病情稳定, 24 wk PFS的患者占53%, 5%的患者发生3级以上不良反应, 诱导持久的肿瘤消退[32].

3 PD-1/PD-L1和其他治疗方案的联合治疗

研究[33]发现, 长时间持续性的抗PD-1或抗PD-L1治疗对肿瘤治疗并不能达到期望的生存率, 主要可能是因为肿瘤免疫治疗涵盖多个信号通路, 存在复杂的相互作用. 单一使用PD-1抗体、PD-L1抗体治疗肿瘤未必会收到预期的疗效, 因此联合治疗成为肿瘤免疫治疗的新思路. 越来越多的实验表明, 免疫联合治疗法对T细胞介导肿瘤清除的能力有显著增强, 并且在一些情况下较好地控制肿瘤的生长[34].

3.1 PD-1/PD-L1抗体和CTLA-4抗体之间的协

同作用 CTLA-4又名CD152, 与其配体B7分子结合后诱导T细胞无效应性, 参与免疫反应的负调节[35].

Wolchok的团队研究发现, 用Nivolumab和Ipilimumab联合治疗53例晚期黑色素瘤的患者, 该方案组所有患者的ORR为40%. 在65%的患者中观察到临床活动证据. 在可接受不良反应水平相关的最大剂量下(nivolumab 1 mg/kg与ipilimumab 3 mg/kg), 客观反应率为53%, 肿瘤体积减少80%以上. 由此证明, PD-1/PD-L1抗体和CTLA-4抗体联合治疗在相当比例的患者中可以观察到迅速而深入的肿瘤消退, 必将成为一种可行的易于控制的安全性较高的更快和更深入的肿瘤治疗方案[36], 恢复和增强针对化疗难治性肿瘤的细胞毒性T细胞应答, 产生持久和具有可耐受的免疫反应, 延长总生存率[15,36-40]. 来自亚利桑那州立大学Lussier等[41]研究发现, 以转移性骨肉瘤为例, 使用PD-1/PD-L1抗体治疗使PD-1与PD-L1表达下调, 但是CTLA-4和CD80/CD86表达增加. 同时, 研究人员发现使用PD-1/PD-L1抗体和抗CTLA-4抗体联合治疗方法(Ipilimumab与Opdivo-IO方案), PFS转移性骨肉瘤小鼠大约为60%. 这与单独用PD-L1抗体治疗的小鼠的0%的PFS产生鲜明的对比. 此外, 与未处理的小鼠相比, 单独的抗CTLA-4治疗没有显示出益于减缓转移性骨肉瘤的进展的疗效, 这表明抗体阻断策略的组合之间具有协同效应. 与单独抗CTLA4或单独使用PD-L1抗体或对照处理的小鼠相比, 在联合治疗的小鼠中, 第25天时肿瘤浸润型淋巴细胞功能得到增强, 对肿瘤的控制产生较好的疗效[41].

3.2 PD-1/PD-L1抗体和4-1BB激动剂协同作用 4-1BB(CD137)属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体家族, 可被淋巴细胞, 包括T细胞和自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞活化诱导, 是最近较为热门的免疫位点协同刺激因子[42], 4-1BB的刺激性配体(4-1BBL)在抗原呈递细胞上表达, 包括树突细胞(dendritic cells, DC), B细胞和巨噬细胞[43], 当T细胞或NK细胞识别癌细胞时, 4-1BB出现在其表面, 其作用类似一个“小油门踏板”. 在免疫系统激活后, 添加4-1BB激动剂, 锁定4-1BB蛋白, 加强免疫系统对癌细胞的攻击[44].

研究发现4-1BB激动剂PD-1抗体联合使用在ID8小鼠卵巢癌模型和免疫原性较差的B16F10小鼠黑色素瘤细胞高转移模型中表现出了较强的抗肿瘤活性, 影响生存率. 在BRAFV600E基因驱动的黑色素瘤小鼠实验中发现, PD-1/PD-L1抗体和4-1BB激动剂联合治疗方案有效改善了抗肿瘤的免疫应答, 对肿瘤的控制明显[33,45-48]. 4-1BB激动剂和抗PD-1联合治疗的有效性取决于IFN-γ和$CD8^+$ T细胞的数量, 增加了可用性$CD8^+$ T细胞上的靶向治疗性抗体分子. 抗PD-1或抗PD-L1和4-1BB激动剂联合治疗引起效应T细胞与记忆T细胞的分化, 其中一个原因是4-1BB激活可以诱导表达一种与T细胞效应/记忆分化有关的转录因子(eomesodermin, Eomes). 肿瘤微环境中, 通过增加的$CD8^+$调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)比率和IFN-γ和Eomes的基因富集表达可以有效地产生抗原特异性CTL应答, 促进抗肿瘤效果, 表现出持久的系统性抗肿瘤反应. 此外, 在C57BL/6小鼠中的联合治疗显示除单独使用的4-1BB激动剂发现的已知不良反应外没有产生新的不良反应. 4-1BB激动剂与抗PD-1联合治疗足以在侵袭性肿瘤小鼠模型中引发强大的抗肿瘤效应/记忆T细胞应答, 诱导的效应T细胞和记忆T细胞的分化. 由此可见4-1BB激动剂与抗PD-1联合治疗或将成为抗肿瘤的新方向之一[45,49,50].

3.3 PD-1 /PD-L1抗体和CD4抗体之间的协同作用 $CD4^+CD25^+$ Tregs可能被肿瘤表达的自身抗原所诱导, 与肿瘤免疫耐受的维持和抗肿瘤应答的低下有关, 是公认的免疫治疗失败的主要原因之一, 抑制该细胞亚群可起到增强细胞毒性T淋巴细胞的应答效果[51-54]. 日本东京大学Ueha等[55]研究表明, 用抗PD-1和抗CD4单克隆抗体联合治疗比单一使用抗PD-L1治疗, 对B16F10黑色素瘤模型中肿瘤的生长有显著地协同抑制, 生存率有所延长且在其他肿瘤类型和小鼠品系均有理想的疗效. 动物实验证明单独用PD-1/PD-L1抗体单克隆抗体治疗结肠癌不能抑制肿瘤生长, 而用CD4抗体和PD-1/PD-L1单克隆抗体联合治疗可产生较强的协同抑制作用, 减少$CD4^+$细胞数量可以促进淋巴结中的肿瘤特异性$CD8^+$ T细胞的增殖和并且可以$PD\text{-}1^+CD8^+$ T细胞向肿瘤的浸润[55].

对整个肿瘤组织进行RT-PCR分析证明使用PD-1/PD-L1抗体和抗CD4的联合治疗组

■应用要点

本文在信号通路相互作用的机制、信号通路抑制剂机制和临床研究、临床肿瘤免疫诊治的规范化、多种治疗手段联合的个体化、规范综合治疗以及联合方案对肿瘤患者治疗效果评估标准等方面均有一定的应用价值.

名词解释

颗粒酶B: 是细胞毒性淋巴细胞, 自然杀伤细胞和细胞毒性T细胞颗粒中最常见的丝氨酸蛋白酶, 与穿孔素一起分泌以介导靶细胞的凋亡;

4-1BB: 即CD137, 属肿瘤坏死因子受体超家族成员(TNFRSF9), 主要表达于活化的T细胞, 是T细胞协同刺激分子, 其配体为4-1BBL, 二者结合可刺激T细胞(和B细胞)活化和增殖.

与对照组的肿瘤基因的表达水平相比增强了抗肿瘤细胞因子基因*IFN-γ*、*TNF*, IFN-γ诱导型基因*Cxcl10*, 促凋亡分子, 穿孔素, 颗粒酶B的表达和编码[55-57]. 用抗CD4和抗PD-1单克隆抗体的联合治疗降低了$CD8^+$ T细胞中$CD44^{hi}PD\text{-}1^+$群体的频率, 并降低了$CD44^{hi}PD\text{-}1^+$群体中细胞上PD-1的表达水平. 然而, 与单独接受PD-1单克隆抗体的小鼠相比, 接受抗CD4和PD-1单克隆抗体的组合的小鼠中$CD44^{hi}CD137^+$肿瘤反应性T细胞群的数量更多, 这表明抗PD-1单克隆抗体处理实际上不减少血液中肿瘤反应性$CD8^+$ T细胞的数量, 而是降低这些细胞上PD-1表达的水平, 研究表明抗CD4单克隆抗体与免疫检查点单克隆抗体联合治疗, 尤其是和PD-1/PD-1单克隆抗体联合治疗方案, 在抗肿瘤方面获得更大的临床疗效, 必将成为肿瘤免疫治疗研究热点之一[55].

4 总结

随着对肿瘤机制和信号调控机制研究的重大突破, 尤其包括PD-1/PD-L1抗体、CTLA-4抗体、4-1BB激动剂、CD4抗体等免疫位点调节剂的应用, 在临床控制肿瘤尤其是在实体瘤的治疗中占据了主导地位, PD1/PD-L1抗体与其他多种免疫抗体联合治疗肿瘤的方法逐渐成为主流, 在生存获益及安全性方面都有显著提高. 虽然, 免疫抗体联合治疗已经初有成效, 但仍存在很多问题尚待解决. 例如信号通路相互作用的机制, 信号通路抑制剂机制和临床研究, 临床肿瘤免疫诊治的规范化, 探讨多种治疗手段联合的个体化, 规范综合治疗以及联合方案对肿瘤患者治疗效果评估标准等方面. PD-1/PD-L1抗体与其他多种免疫位点抑制剂联合方案目前研究的范围还比较局限, 关于这些信号通路及其相关的免疫反应仍有许多需要进一步研究之处, 这些研究结果也将为未来发现新的临床治疗途径提供依据, 使肿瘤患者得到更加安全、有效的治疗.

5 参考文献

1 Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 486-499 [PMID: 26205583 DOI: 10.1038/nri3862]

2 McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med* 2013; 2: 662-673 [PMID: 24403232 DOI: 10.1002/cam4.106]

3 Pauken KE, Sammons MA, Odorizzi PM, Manne S, Godec J, Khan O, Drake AM, Chen Z, Sen DR, Kurachi M, Barnitz RA, Bartman C, Bengsch B, Huang AC, Schenkel JM, Vahedi G, Haining WN, Berger SL, Wherry EJ. Epigenetic stability of exhausted T cells limits durability of reinvigoration by PD-1 blockade. *Science* 2016; 354: 1160-1165 [PMID: 27789795 DOI: 10.1126/science.aaf2807]

4 Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 561-584 [PMID: 26228759 DOI: 10.1038/nrd4591]

5 Page DB, Postow MA, Callahan MK, Allison JP, Wolchok JD. Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu Rev Med* 2014; 65: 185-202 [PMID: 24188664 DOI: 10.1146/annurev-med-092012-112807]

6 Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]

7 Shin DS, Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next? *Curr Opin Immunol* 2015; 33: 23-35 [PMID: 25621841 DOI: 10.1016/j.coi.2015.01.006]

8 Sen DR, Kaminski J, Barnitz RA, Kurachi M, Gerdemann U, Yates KB, Tsao HW, Godec J, LaFleur MW, Brown FD, Tonnerre P, Chung RT, Tully DC, Allen TM, Frahm N, Lauer GM, Wherry EJ, Yosef N, Haining WN. The epigenetic landscape of T cell exhaustion. *Science* 2016; 354: 1165-1169 [PMID: 27789799 DOI: 10.1126/science.aae0491]

9 Gubin MM, Zhang X, Schuster H, Caron E, Ward JP, Noguchi T, Ivanova Y, Hundal J, Arthur CD, Krebber WJ, Mulder GE, Toebes M, Vesely MD, Lam SS, Korman AJ, Allison JP, Freeman GJ, Sharpe AH, Pearce EL, Schumacher TN, Aebersold R, Rammensee HG, Melief CJ, Mardis ER, Gillanders WE, Artyomov MN, Schreiber RD. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature* 2014; 515: 577-581 [PMID: 25428507 DOI: 10.1038/nature13988]

10 Bengsch B, Johnson AL, Kurachi M, Odorizzi PM, Pauken KE, Attanasio J, Stelekati E, McLane LM, Paley MA, Delgoffe GM, Wherry EJ. Bioenergetic Insufficiencies Due to Metabolic Alterations Regulated by the Inhibitory Receptor PD-1 Are an Early Driver of CD8(+) T Cell Exhaustion. *Immunity* 2016; 45: 358-373 [PMID: 27496729 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.07.008]

11 Staron MM, Gray SM, Marshall HD, Parish IA, Chen JH, Perry CJ, Cui G, Li MO, Kaech SM. The transcription factor FoxO1 sustains expression of the inhibitory receptor PD-1 and survival of antiviral CD8(+) T cells during chronic infection. *Immunity* 2014; 41: 802-814 [PMID: 25464856 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.013]

12 Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Freeman GJ, Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682-687 [PMID: 16382236 DOI: 10.1038/nature04444]

13 Patsoukis N, Brown J, Petkova V, Liu F, Li L,

Boussiotis VA. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation. *Sci Signal* 2012; 5: ra46 [PMID: 22740686 DOI: 10.1126/scisignal.2002796]

14 Godec J, Tan Y, Liberzon A, Tamayo P, Bhattacharya S, Butte AJ, Mesirov JP, Haining WN. Compendium of Immune Signatures Identifies Conserved and Species-Specific Biology in Response to Inflammation. *Immunity* 2016; 44: 194-206 [PMID: 26795250 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.12.006]

15 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454 [PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690]

16 Canver MC, Smith EC, Sher F, Pinello L, Sanjana NE, Shalem O, Chen DD, Schupp PG, Vinjamur DS, Garcia SP, Luc S, Kurita R, Nakamura Y, Fujiwara Y, Maeda T, Yuan GC, Zhang F, Orkin SH, Bauer DE. BCL11A enhancer dissection by Cas9-mediated in situ saturating mutagenesis. *Nature* 2015; 527: 192-197 [PMID: 26375006 DOI: 10.1038/nature15521]

17 Shin H, Blackburn SD, Blattman JN, Wherry EJ. Viral antigen and extensive division maintain virus-specific CD8 T cells during chronic infection. *J Exp Med* 2007; 204: 941-949 [PMID: 17420267 DOI: 10.1084/jem.20061937]

18 Wherry EJ, Barber DL, Kaech SM, Blattman JN, Ahmed R. Antigen-independent memory CD8 T cells do not develop during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 16004-16009 [PMID: 15505208 DOI: 10.1073/pnas.0407192101]

19 Nanjappa SG, Kim EH, Suresh M. Immunotherapeutic effects of IL-7 during a chronic viral infection in mice. *Blood* 2011; 117: 5123-5132 [PMID: 21436066 DOI: 10.1182/blood-2010-12-323154]

20 Youngblood B, Oestreich KJ, Ha SJ, Duraiswamy J, Akondy RS, West EE, Wei Z, Lu P, Austin JW, Riley JL, Boss JM, Ahmed R. Chronic virus infection enforces demethylation of the locus that encodes PD-1 in antigen-specific CD8(+) T cells. *Immunity* 2011; 35: 400-412 [PMID: 21943489 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.06.015]

21 Barone A, Hazarika M, Theoret MR, Mishra-Kalyani P, Chen H, He K, Sridhara R, Subramaniam S, Pfuma E, Wang Y, Li H, Zhao H, Fourie Zirkelbach J, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* 2017 Feb 8. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28179454 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0664]

22 Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-330 [PMID: 25399552 DOI: 10.1056/NEJMoa1412082]

23 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375-384 [PMID: 25795410 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8]

24 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833 [PMID: 27718847 DOI: 10.1056/NEJMoa1606774]

25 Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Lunceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-2028 [PMID: 25891174 DOI: 10.1056/NEJMoa1501824]

26 Sun J, Xu K, Wu C, Wang Y, Hu Y, Zhu Y, Chen Y, Shi Q, Yu G, Zhang X. PD-L1 expression analysis in gastric carcinoma tissue and blocking of tumor-associated PD-L1 signaling by two functional monoclonal antibodies. *Tissue Antigens* 2007; 69: 19-27 [PMID: 17212704 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.00701.x]

27 Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtness B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Lunceford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 717-726 [PMID: 27157491 DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3]

28 Bilgin B, Sendur MA, Bülent Akıncı M, Şener Dede D, Yalçın B. Targeting the PD-1 pathway: a new hope for gastrointestinal cancers. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 749-759 [PMID: 28055269 DOI: 10.1080/03007995.2017.1279132]

29 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos

同行评价

本文研究内容十分新颖，对于了解PD-1/PD-L1在肿瘤免疫逃逸方面的相关机制及其在肿瘤临床免疫治疗中的应用情况具有十分重要的指导价值.

N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520 [PMID: 26028255 DOI: 10.1056/NEJMoa1500596]

30 Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, Vaishampayan UN, Drabkin HA, George S, Logan TF, Margolin KA, Plimack ER, Lambert AM, Waxman IM, Hammers HJ. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1430-1437 [PMID: 25452452 DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703]

31 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-1813 [PMID: 26406148 DOI: 10.1056/NEJMoa1510665]

32 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthy S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]

33 Homet Moreno B, Mok S, Comin-Anduix B, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Combined treatment with dabrafenib and trametinib with immune-stimulating antibodies for BRAF mutant melanoma. *Oncoimmunology* 2016; 5: e1052212 [PMID: 27622011 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1052212]

34 Ma YF, Chen C, Li D, Liu M, Lv ZW, Ji Y, Xu J. Targeting of interleukin (IL)-17A inhibits PDL1 expression in tumor cells and induces anticancer immunity in an estrogen receptor-negative murine model of breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 7614-7624 [PMID: 27935862 DOI: 10.18632/oncotarget.13819]

35 Loo K, Daud AI. Inhibitors of Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 and Programmed Death 1/Programmed Death 1 Ligand for Metastatic Melanoma, Dual Versus Monotherapy-Summary of Advances and Future Directions for Studying These Drugs. *Cancer J* 2017; 23: 3-9 [PMID: 28114249 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000238]

36 Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Segal NH, Ariyan CE, Gordon RA, Reed K, Burke MM, Caldwell A, Kronenberg SA, Agunwamba BU, Zhang X, Lowy I, Inzunza HD, Feely W, Horak CE, Hong Q, Korman AJ, Wigginton JM, Gupta A, Sznol M. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122-133 [PMID: 23724867 DOI: 10.1056/NEJMoa1302369]

37 Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4828-4836 [PMID: 22042955 DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0899]

38 Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-1433 [PMID: 24357284 DOI: 10.1126/science.342.6165.1432]

39 Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, Dronca R, Gangadhar TC, Patnaik A, Zarour H, Joshua AM, Gergich K, Elassaiss-Schaap J, Algazi A, Mateus C, Boasberg P, Tumeh PC, Chmielowski B, Ebbinghaus SW, Li XN, Kang SP, Ribas A. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-144 [PMID: 23724846 DOI: 10.1056/NEJMoa1305133]

40 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 207-212 [PMID: 22236695 DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009]

41 Lussier DM, Johnson JL, Hingorani P, Blattman JN. Combination immunotherapy with α-CTLA-4 and α-PD-L1 antibody blockade prevents immune escape and leads to complete control of metastatic osteosarcoma. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 21 [PMID: 25992292 DOI: 10.1186/s40425-015-0067-z]

42 Wang C, Lin GH, McPherson AJ, Watts TH. Immune regulation by 4-1BB and 4-1BBL: complexities and challenges. *Immunol Rev* 2009; 229: 192-215 [PMID: 19426223 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00765.x]

43 Vinay DS, Kwon BS. Immunotherapy of cancer with 4-1BB. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1062-1070 [PMID: 22532596 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0677]

44 Long AH, Haso WM, Shern JF, Wanhainen KM, Murgai M, Ingaramo M, Smith JP, Walker AJ, Kohler ME, Venkateshwara VR, Kaplan RN, Patterson GH, Fry TJ, Orentas RJ, Mackall CL. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat Med* 2015; 21: 581-590 [PMID: 25939063 DOI: 10.1038/nm.3838]

45 Chen S, Lee LF, Fisher TS, Jessen B, Elliott M, Evering W, Logronio K, Tu GH, Tsaparikos K, Li X, Wang H, Ying C, Xiong M, VanArsdale T, Lin JC. Combination of 4-1BB agonist and PD-1 antagonist promotes antitumor effector/memory CD8 T cells in a poorly immunogenic tumor model. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 149-160 [PMID: 25387892 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0118]

46 Dai M, Wei H, Yip YY, Feng Q, He K, Popov V, Hellstrom I, Hellstrom KE. Long-lasting complete regression of established mouse tumors by counteracting Th2 inflammation. *J Immunother* 2013; 36: 248-257 [PMID: 23603859 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3182943549]

47 Wei H, Zhao L, Li W, Fan K, Qian W, Hou S, Wang H, Dai M, Hellstrom I, Hellstrom KE, Guo Y. Combinatorial PD-1 blockade and CD137 activation has therapeutic efficacy in murine cancer models and synergizes with cisplatin. *PLoS One* 2013; 8: e84927 [PMID: 24367702 DOI: 10.1371/journal.pone.0084927]

48 Duraiswamy J, Freeman GJ, Coukos G.

Therapeutic PD-1 pathway blockade augments with other modalities of immunotherapy T-cell function to prevent immune decline in ovarian cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 6900-6912 [PMID: 23975756 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1550]
49 Curran MA, Geiger TL, Montalvo W, Kim M, Reiner SL, Al-Shamkhani A, Sun JC, Allison JP. Systemic 4-1BB activation induces a novel T cell phenotype driven by high expression of Eomesodermin. *J Exp Med* 2013; 210: 743-755 [PMID: 23547098 DOI: 10.1084/jem.20121190]
50 Iborra S, Ramos M, Arana DM, Lázaro S, Aguilar F, Santos E, López D, Fernández-Malavé E, Del Val M. N-ras couples antigen receptor signaling to Eomesodermin and to functional CD8+ T cell memory but not to effector differentiation. *J Exp Med* 2013; 210: 1463-1479 [PMID: 23776078 DOI: 10.1084/jem.20112495]
51 Whiteside TL. Disarming suppressor cells to improve immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 283-288 [PMID: 22146892 DOI: 10.1007/s00262-011-1171-7]
52 Alizadeh D, Larmonier N. Chemotherapeutic targeting of cancer-induced immunosuppressive cells. *Cancer Res* 2014; 74: 2663-2668 [PMID: 24778417 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0301]
53 Camisaschi C, De Filippo A, Beretta V, Vergani B, Villa A, Vergani E, Santinami M, Cabras AD, Arienti F, Triebel F, Rodolfo M, Rivoltini L, Castelli C. Alternative activation of human plasmacytoid DCs in vitro and in melanoma lesions: involvement of LAG-3. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1893-1902 [PMID: 24441096 DOI: 10.1038/jid.2014.29]
54 Matta BM, Castellaneta A, Thomson AW. Tolerogenic plasmacytoid DC. *Eur J Immunol* 2010; 40: 2667-2676 [PMID: 20821731 DOI: 10.1002/eji.201040839]
55 Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Ogiwara H, Chand K, Nakajima T, Hachiga K, Shichino S, Terashima Y, Toda E, Shand FH, Kakimi K, Ito S, Matsushima K. Robust Antitumor Effects of Combined Anti-CD4-Depleting Antibody and Anti-PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Antibody Treatment in Mice. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 631-640 [PMID: 25711759 DOI: 10.1158/2326-6066.cir-14-0190]
56 Furuta J, Inozume T, Harada K, Shimada S. CD271 on melanoma cell is an IFN-γ-inducible immunosuppressive factor that mediates downregulation of melanoma antigens. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1369-1377 [PMID: 24226422 DOI: 10.1038/jid.2013.490]
57 Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793-800 [PMID: 12091876 DOI: 10.1038/nm730]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1240-1247

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1240

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

基础研究 BASIC RESEARCH

LAPTM4B-35、CTGF蛋白在食管胃交界部腺癌中的表达及其意义

陈 会, 周升飞, 辛 瑞, 刘 钰, 王凯旋, 刘鲁英

背景资料

溶酶体相关4次跨膜蛋白β(lysosome associated protein transmembrane-4β, *LAPTM4B*)基因-35蛋白在多种恶性肿瘤组织中的表达显著高于正常组织, 其过表达与肿瘤的增殖、侵袭和转移密切相关. 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)在多种肿瘤组织中表达, 但在不同的肿瘤中对侵袭转移及预后判断的作用存在争议.

陈会, 周升飞, 辛瑞, 刘钰, 王凯旋, 刘鲁英, 滨州医学院病理学教研室 山东省烟台市 264003

陈会, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的分子病理研究.

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目, No. ZR2011HM073; 滨州医学院大学生科技创新活动基金资助项目, Nos. BY2015DKCX020, BY2016DKCX008.

作者贡献分布: 此课题由刘鲁英设计; 研究过程由陈会、周升飞、辛瑞、刘钰及王凯旋操作完成; 数据分析与论文写作由陈会与刘鲁英完成.

通讯作者: 刘鲁英, 副教授, 264003, 山东省烟台市莱山区观海路346号, 滨州医学院病理学教研室. llixq@126.com
电话: 0535-6913215

收稿日期: 2017-03-11
修回日期: 2017-03-30
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-18

Significance of expression of LAPTM4B-35 and CTGF in adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Hui Chen, Sheng-Fei Zhou, Rui Xin, Yu Liu, Kai-Xuan Wang, Lu-Ying Liu

Hui Chen, Sheng-Fei Zhou, Rui Xin, Yu Liu, Kai-Xuan Wang, Lu-Ying Liu, Department of Pathology, Binzhou Medical University, Yantai 264003, Shandong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2011HM073; Innovation Foundation for Students of Binzhou Medical University, No. BY2015DKCX020 and No. BY2016DKCX008.

Correspondence to: Lu-Ying Liu, Associate Professor, Department of Pathology, Binzhou Medical University, 346 Guanhai Road, Laishan District, Yantai 264003, Shandong Province, China. llixq@126.com

Received: 2017-03-11
Revised: 2017-03-30
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-05-18

Abstract

AIM

To detect the expression of lysosome-associated protein transmembrane-4β (*LAPTM4B*) and connective tissue growth factor (CTGF) in adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG), and to analyze their clinical significance.

METHODS

Immunohistochemistry and Western blot methods were used to detect the expression of LAPTM4B-35 and CTGF in 137 cases of AEG tissue samples. The correlation between the expression of LAPTM4B-35, CTGF and clinicopathologic parameters was analyzed. We also analyzed the value of LAPTM4B-35 and CTGF protein expression in predicting the prognosis of AEG patients.

RESULTS

High expression of LAPTM4B-35 was detected in 89.1% of AEG tissues. High expression of LAPTM4B-35 was more frequently detected in cases with distant metastasis (P = 0.011) and in stage III or IV cases (P = 0.026). High expression of CTGF was detected in 51.1% of cases. Patients with high CTGF expression showed a higher incidence of distant metastasis (P = 0.033), and the tumor diameter in this group was much bigger than that in cases with low CTGF expression (P = 0.021).

同行评议者

陈钟, 教授, 南通大学肝胆外科研究所; 崔彦, 主任医师, 解放军第306医院普通外科; 牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科

The expression of LAPTM4B-35 was correlated with that of CTGF in AEG tissues (r = 0.218; P = 0.010). Patients with high LAPTM4B-35 or CTGF expression had the worst outcome in terms of overall survival compared with the low expression group (P < 0.001). Cox regression analysis of 137 patients showed that high LAPTM4B-35 expression (P < 0.001), distant metastasis (P < 0.001), lymph nodes metastasis (P = 0.007), intravascular cancer emboli (P = 0.022), and sex (P < 0.001) were independent prognostic factors.

CONCLUSION

The expression of LAPTM4B-35 and CTGF in AEG is closely correlated with tumor progression and metastasis. LAPTM4B-35 has significant value in predicting the prognosis of AEG patients.

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

Key Words: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; Lysosome-associated protein transmembrane-4β; Connective tissue growth factor; Metastasis

Chen H, Zhou SF, Xin R, Liu Y, Wang KX, Liu LY. Significance of expression of LAPTM4B-35 and CTGF in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1240-1247 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1240.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1240

摘要

目的

探讨溶酶体相关4次跨膜蛋白β(lysosome-associated protein transmembrane-4β, *LAPTM4B*)基因-35及结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)蛋白在食管胃交界部腺癌组织中的表达及其意义.

方法

采用免疫组织化学染色及蛋白印迹分析检测137例食管胃交界部腺癌组织中LAPTM4B-35及CTGF蛋白的表达情况, 分析蛋白表达与患者临床病理参数的关系及对患者预后的影响.

结果

LAPTM4B-35蛋白在89.1%的食管胃交界部腺癌组织中呈高表达状态, LAPTM4B-35高表达组癌细胞发生远处转移(P = 0.011)、肿瘤进展至TNM Ⅲ/Ⅳ期(P = 0.026)显著多于低表达组. CTGF蛋白在51.1%的癌组织中呈高表达状态, CTGF高表达组发生远处转移(P = 0.033)、肿瘤直径>5 cm(P = 0.021)均多于低表达组. 癌组织中LAPTM4B-35蛋白与CTGF蛋白表达之间呈正相关关系(r = 0.218, P = 0.010). 单因素生存分析显示LAPTM4B-35、CTGF蛋白高表达的患者其术后生存时间分别显著低于LAPTM4B-35、CTGF蛋白低表达的患者(双侧log-rank检验, P<0.001). LAPTM4B-35蛋白表达(P<0.001)、发生远处转移(P<0.001)、淋巴结转移(P = 0.007)、查见脉管癌栓(P = 0.022)及患者性别(P<0.001)是影响食管胃交界部腺癌患者的独立预后因子.

结论

LAPTM4B-35及CTGF蛋白的高表达与肿瘤的侵袭转移及不良预后密切相关.

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

关键词: 食管胃交界部腺癌; 溶酶体相关4次跨膜蛋白β基因-35; 结缔组织生长因子; 肿瘤转移

核心提要: 食管胃交界部腺癌(adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG)对人类健康的危害越来越受到重视. 本研究发现溶酶体相关四次跨膜蛋白β(lysosome-associated protein transmembrane-4β, *LAPTM4B*)-35及结缔组织生长因子蛋白在AEG组织中的高表达与肿瘤的侵袭转移密切相关, 同时*LAPTM4B*基因-35蛋白表达是影响AEG患者预后的独立因素, 这有助于揭示AEG的发生发展机制, 为探讨AEG治疗新途径提供依据.

陈会, 周升飞, 辛瑞, 刘钰, 王凯旋, 刘鲁英. LAPTM4B-35、CTGF蛋白在食管胃交界部腺癌中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1240-1247 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1240.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1240

0 引言

近年来胃癌(gastric carcinoma, GC)的发病率和死亡率在世界范围内明显下降[1,2], 但是食管胃交界部腺癌(adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG)作为一种独立的临床病理类型, 其发病率和死亡率反而有明显上升的趋势[3,4]. 大多数AEG确诊时已进

研发前沿

*LAPTM4B*基因参与多种恶性肿瘤的发生与发展过程, 但是在食管胃交界部腺癌(adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG)中, LAPTM4B是否参与其侵袭转移过程尚不清楚.

相关报道 *LAPTM4B*基因可能通过激活*c-myc*、*c-fos*、*c-jun*等原癌基因表达, 上调cyclin D1和cyclin E等细胞周期, 调节蛋白表达, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进PI3K/AKT、表皮生长因子受体信号通路活化等机制增强肿瘤细胞的增殖与侵袭能力.

展至晚期, 因此其五年生存率常低于30%. 肿瘤细胞的浸润和转移是导致患者预后不良的重要原因[5], 因此研究与肿瘤侵袭、转移相关的分子机制并寻找相应的靶向治疗途径, 是目前研究的重要内容. 溶酶体相关四次跨膜蛋白β(lysosome-associated protein transmembrane-4β, *LAPTM4B*)基因是近年来发现的癌基因, LAPTM4B-35蛋白在多种实体肿瘤组织中表达上调, 促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移, 抑制肿瘤细胞凋亡, 诱导肿瘤细胞自噬等, 与多种肿瘤的预后不良相关[6]. 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, *CTGF*)是CCN家族的成员之一, 研究[7,8]发现CTGF高表达与结肠癌、胃癌等多种恶性肿瘤的浸润和转移相关. 因此, 本研究通过免疫组织化学染色、蛋白印迹分析研究AEG组织中LAPTM4B-35及CTGF蛋白的表达及其与肿瘤侵袭、转移的关系, 为揭示AEG侵袭、转移的机制, 寻找新的治疗靶点等提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 收集滨州医学院附属医院存档的AEG病例137例, 其中男性105例, 女性32例, 平均年龄58.1岁(31-78岁), 肿瘤的直径、分化程度、淋巴结转移、远处转移、TNM分期及脉管内癌栓等临床病理参数如表1. 患者术前均未接受放疗、化疗及生物治疗. 本研究经过医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书. 手术切除的AEG标本均经4%中性福尔马林固定, 石蜡包埋, 4 μm切片备用. 10例-80 ℃冻存的肿瘤标本进行蛋白印迹分析, 验证免疫组织化学染色结果.

1.2 方法

1.2.1 二步法免疫组织化学染色: 4 μm的石蜡切片经二甲苯脱蜡, 梯度酒精水化, 3%的H_2O_2封闭内源性过氧化物酶后进行抗原修复(高压锅热修复, EDTA, pH 8.0, 3 min). 滴加一抗(兔抗人LAPTM4B-35多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司, 工作浓度为1∶100; 鼠抗人CTGF单克隆抗体购自R&D公司, 工作浓度为1∶100). 辣根过氧化物酶标记的通用型二抗(PV-9000, 购自北京中衫金桥有限公司)检测一抗, DAB显色. 用已证实的LAPTM4B-35及CTGF染色阳性、阴性的组织为对照, 用PBS代替一抗为空白对照.

1.2.2 免疫组织化学染色结果判定: LAPTM4B-35蛋白染色定位于胞浆和胞膜, CTGF蛋白染色定位于胞浆, 最终染色结果分为低表达与高表达. 首先判断染色强度并评分如下: 0 = 阴性表达, 1 = 弱表达(浅棕色), 2 = 强表达(棕色至深棕色); 判断染色范围并评分如下: 0 = 无阳性染色细胞或阳性染色细胞比例≤10%, 1 = 11%-50%的细胞染色为阳性, 2≥50%的细胞染色为阳性. 染色强度与染色范围评分相加, 根据评分之和将染色结果分为低表达与高表达: 低表达 = 评分之和为0、1, 高表达 = 评分之和为2、3、4.

1.2.3 蛋白免疫印迹实验: -80 ℃冰箱中保存的AEG组织及癌旁组织各50 mg, 加入预冷的裂解液, 提取蛋白质, 测定蛋白质浓度后, 每孔加入50 μg蛋白样品进行电泳, PVDF转膜, 脱脂奶粉封闭后加入一抗(兔抗人LAPTM4B-35多克隆抗体, 工作浓度为1∶300; 鼠抗人CTGF单克隆抗体, 工作浓度为1∶1000), 4 ℃过夜, 加二抗, 室温孵育1 h, ECL显影, β-actin为内参对照.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据分析. 卡方检验χ^2分析LAPTM4B-35、CTGF蛋白表达与临床病理参数之间的关系, 蛋白表达对生存率的影响采用Log-rank检验并做Kaplan-Meier生存曲线进行单因素生存分析. 建立多因素Cox回归模型分析影响生存的独立预后因素. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 AEG组织中LAPTM4B-35、CTGF蛋白的表达情况 免疫组织化学染色结果显示LAPTM4B-35蛋白染色定位于癌细胞胞浆(图1A), 137例AEG中, 癌细胞LAPTM4B-35蛋白高表达122例(122/137, 89.1%), 低表达15例(15/137, 10.9%). CTGF蛋白染色定位于癌细胞胞浆(图1B), 137例AEG中, 癌细胞中CTGF蛋白高表达70例(70/137, 51.1%), 低表达67例(67/137, 48.9%). 癌旁组织中LAPTM4B-35及CTGF在胃黏膜腺体中均呈不表达或低表达(图1C, 1D). 蛋白免疫印迹实验证实了LAPTM4B-35蛋白及CTGF蛋白在AEG组织内表达, AEG组织与癌旁组织相比LAPTM4B-35蛋白及CTGF蛋白的表达差异有统计学意义(P<0.001, 图2).

2.2 LAPTM4B-35蛋白在AEG组织中的表达与患者临床病理参数的关系 LAPTM4B-35蛋白呈高表达的患者中有38例发生远处转移(38/122, 31.1%), LAPTM4B-35蛋白呈低表达

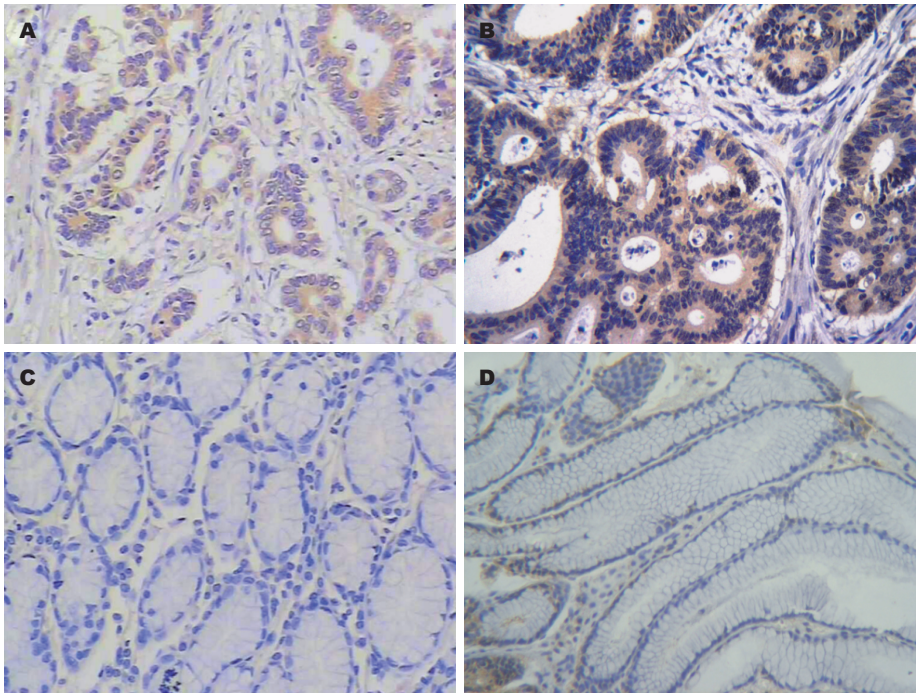


图 1　免疫组织化学染色结果(×200). A: LAPTM4B-35蛋白在AEG组织中的表达; B: CTGF蛋白在AEG组织中的表达; C: LAPTM4B-35蛋白表达在癌旁组织中呈阴性; D: CTGF蛋白表达在癌旁组织中呈阴性. AEG: 食管胃交界部腺癌; LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白β基因; CTGF: 结缔组织生长因子.

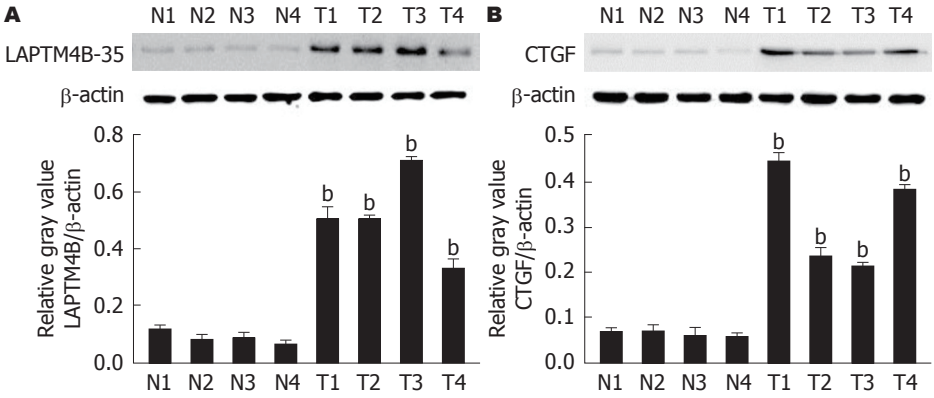


图 2　蛋白免疫印迹实验结果. A: LAPTM4B-35蛋白在AEG组织及癌旁组织中表达, 分子量约35-kD; B: CTGF蛋白在AEG组织及癌旁组织中表达, 分子量约38-kD. ^{b}P<0.0001, AEG组织*vs*癌旁组织. β-actin为内参对照. AEG: 食管胃交界部腺癌; LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白β基因; CTGF: 结缔组织生长因子.

的患者中0例发生远处转移, 二者之间存在显著差异(P = 0.011); LAPTM4B-35蛋白呈高表达的患者中有104例TNM分期为Ⅲ/Ⅳ期(104/122, 85.2%), LAPTM4B-35蛋白呈低表达的患者中有9例TNM分期为Ⅲ/Ⅳ期(9/15, 60%), 二者之间存在显著差异(P = 0.026). 但是患者的年龄、性别、肿瘤直径、分化程度、是否查见脉管癌栓及是否发生淋巴结转移在LAPTM4B-35蛋白高表达与低表达患者之间的差异无统计学意义(表1).

2.3 CTGF蛋白在AEG组织中的表达与患者临床病理参数的关系　CTGF蛋白高表达的患者与低表达的患者相比较, 发生远处转移更常见(35.7% *vs* 19.4%), 二者之间存在显著差异(P = 0.033); CTGF蛋白呈高表达的患者中有48例肿瘤直径超过5 cm(48/70, 68.6%), CTGF蛋白呈低表达的患者中有33例肿瘤直径超过5 cm(33/67, 49.3%), 二者之间差异具有显著性(P = 0.021); 在中高分化的肿瘤组织中CTGF蛋白表达水平更高(60.3% *vs* 43.2%), 其差异具有统计学意义(P = 0.046). 但是患者的年龄、性别、TNM分期、是否查见脉管癌栓及是否发

创新盘点

本研究提示LAPTM4B-35蛋白的异常高表达参与了AEG的发生发展过程, LAPTM4B-35蛋白高表达的患者术后生存时间显著少于该蛋白低表达的患者, LAPTM4B-35蛋白表达是影响AEG患者预后的独立因子.

应用要点

本研究有助于揭示AEG这一特殊肿瘤类型的发生发展机制, 为探讨AEG新的有效的治疗途径提供理论依据.

表 1　LAPTM4B-35、CTGF蛋白表达与患者临床病理特征之间的关系

	n	LAPTM4B-35		*P*值	CTGF		*P*值
		低	高		低	高	
年龄(岁)				0.371[1]			0.359
≤55	40	6	34		22	18	
>55	97	9	88		45	52	
性别				1.000[1]			0.887
男	105	12	93		51	54	
女	32	3	29		16	16	
肿瘤直径(cm)				0.110			0.021
<5	56	9	47		34	22	
≥5	81	6	75		33	48	
分化				0.622			0.046
中高分化	63	6	57		25	38	
低分化	74	9	65		42	32	
淋巴结转移				0.418[1]			0.106
阴性	18	3	15		12	6	
阳性	119	12	107		55	64	
远处转移				0.011[1]			0.033
阴性	99	15	84		54	45	
阳性	38	0	38		13	25	
脉管癌栓				0.759[1]			0.463
阴性	37	3	34		20	17	
阳性	100	12	88		47	53	
TNM分期				0.026[1]			0.142
Ⅰ+Ⅱ	24	6	18		15	9	
Ⅳ+Ⅲ	113	9	104		52	61	

[1]Fisher's精确概率法. LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白β基因; CTGF: 结缔组织生长因子.

表 2　AEG组织中LAPTM4B-35、CTGF蛋白表达的相关关系

	n	LAPTM4B-35		*P*值	*r*值
		低	高		
CTGF				0.010	0.218
低	67	12	55		
高	70	3	67		

AEG: 食管胃交界部腺癌; LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白β基因; CTGF: 结缔组织生长因子.

生淋巴结转移在CTGF蛋白高表达与低表达患者之间的差异无统计学意义(表1).

2.4 AEG组织中LAPTM4B-35与CTGF蛋白表达的相关性分析　免疫组织化学染色结果显示, LAPTM4B-35蛋白呈低表达的15例AEG组织中, 其中12例CTGF蛋白表达也呈低表达(12/15, 80%), LAPTM4B-35蛋白高表达的122例胃癌组织中, 其中67例CTGF蛋白呈高表达(67/122, 54.9%), LAPTM4B-35蛋白与CTGF蛋白表达之间呈正相关关系($r = 0.218$, $P = 0.010$, 表2).

2.5 AEG组织中LAPTM4B-35、CTGF蛋白表达的单因素生存分析　单因素生存分析结果显示: AEG组织中LAPTM4B-35蛋白高表达、CTGF蛋白高表达的患者其术后生存时间分别显著低于LAPTM4B-35蛋白低表达、CTGF蛋白低表达的患者(双侧Log-rank检验, $P<0.001$, 图3).

表 3　AEG患者COX比例风险模型预后多因素分析

变量	B	SE	RR(95%CI)	*P*值
LAPTM4B-35表达				
高*vs*低	2.344	0.604	10.427(3.191-34.072)	<0.001
远处转移				
阳性*vs*阴性	0.935	0.239	2.547(1.594-4.071)	<0.001
淋巴结转移				
阳性*vs*阴性	1.358	0.506	3.890(1.444-10.477)	0.007
脉管癌栓				
阳性*vs*阴性	0.668	0.291	1.950(1.103-3.449)	0.022
性别				
男*vs*女	1.165	0.261	3.207(1.922-5.350)	<0.001

AEG: 食管胃交界部腺癌; LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白β基因.

名词解释
食管胃交界部腺癌是指累及食管-胃交界处的腺癌.

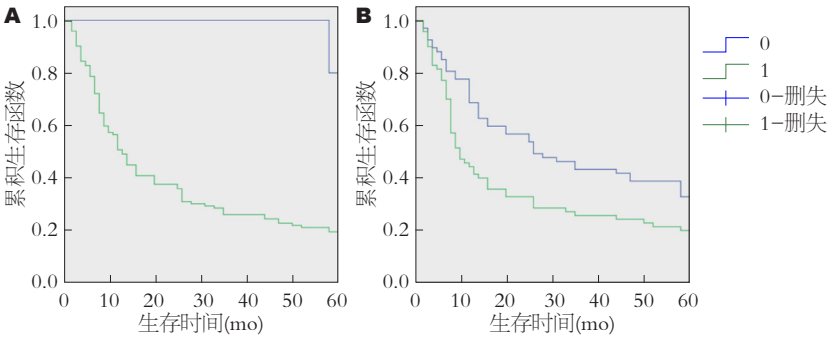


图 3　单因素生存分析生存曲线. A: AEG组织中LAPTM4B-35蛋白低表达的患者其术后生存时间显著长于高表达的患者, Log-rank值为18.739, *P*<0.001; B: AEG组织中CTGF蛋白低表达的患者其术后生存时间显著长于高表达的患者, Log-rank值为6.315, *P* = 0.012. AEG: 食管胃交界部腺癌; LAPTM4B: 溶酶体相关4次跨膜蛋白β基因; CTGF: 结缔组织生长因子.

2.6 AEG患者预后影响因子的多因素分析 建立Cox比例风险模型进行预后多因素分析, 结果发现LAPTM4B-35蛋白表达(*P*<0.001)、发生远处转移(*P*<0.001)、淋巴结转移(*P* = 0.007)、查见脉管癌栓(*P* = 0.022)及患者性别(*P*<0.001)是影响AEG患者的独立预后因子(表3). 而CTGF蛋白表达、患者年龄、肿瘤直径、分化程度、TNM分期等因素未进入方程.

3 讨论

2000年世界卫生组织出版的《Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System》中将食管胃交界部腺癌作为一种独立的肿瘤类型将其与食管癌和胃癌区分开. 研究[3]发现虽然在世界范围内食管癌和胃癌的发病率呈下降趋势, 但是食管胃交界部腺癌的发病率上升较快, 其发病机制和生物学特征均表现出与远端胃癌及食管癌之间存在明显差异, 因此将其作为一种独立的肿瘤类型进行研究是非常必要的.

*LAPTM4B*基因是由北京大学医学部刘军建、邵根泽等通过荧光差异显示技术筛选出来的一条在成人正常肝组织中表达很低而在大多数肝癌组织中表达高度上调的cDNA片段[9]. 该基因定位于8q22.1, 包含7个外显子, 6个内含子, 编码分子量为35-kD(317aa)和24-kD(226aa)的2个溶酶体4次跨膜蛋白. 目前大量的研究结果发现LAPTM4B-35蛋白在多种恶性肿瘤组织中, 如肝癌[10,11]、肺癌[12]、乳腺癌[13]、胰腺癌[14]、结肠癌[15]、卵巢癌[16]、宫颈癌[17]等表达显著高于正常组织, 其过表达与肿瘤的增殖、侵袭和转移密切相关. 我们前期研究也发现LAPTM4B-35蛋白在胃癌组织中表达显著升高, 并与患者预后不良密切相关[18], 这与Cheng等[19]研究结果是一致的. 在本研究中, LAPTM4B-35蛋白在89.1%的AEG组织中呈高表达状态, 肿瘤细胞LAPTM4B-35

同行评价
食管胃交界部腺癌作为一种独立的临床病理类型, 对其进行研究, 具有重要的临床意义. LAPTM4B在食道-胃交界处恶性肿瘤的细胞中有异常表达, 与肿瘤的转移、分期及预后存在密切相关, 并与CTGF的表达存在一定相关性. 本研究结合临床热点, 对临床具有一定指导价值.

蛋白高表达与低表达相比更多患者肿瘤发生远处转移, 进展至TNM Ⅲ/Ⅳ期的病例更多. *LAPTM4B*基因可能通过激活*c-myc*、*c-fos*、*c-jun*等原癌基因表达, 上调cyclin D1和cyclin E等细胞周期调节蛋白表达[20,21], 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进PI3K/AKT[22]、表皮生长因子受体信号通路活化[23,24]等机制增强肿瘤细胞的增殖与侵袭能力. 因此本研究结果提示LAPTM4B-35蛋白的异常高表达参与了AEG的发生发展过程, 同时还发现LAPTM4B-35蛋白高表达的患者术后生存时间显著少于该蛋白低表达的患者, LAPTM4B-35蛋白表达是影响AEG患者预后的独立因子.

*CTGF*是CCN家族的成员之一, 广泛表达于人类多种组织中, 参与创伤愈合、血管生成等生命活动, 还可调节细胞与细胞外基质的相互作用. 近年来发现CTGF在多种肿瘤组织中表达, 但在不同的肿瘤中对侵袭转移及预后判断的作用存在争议. 我们前期的研究报道CTGF的高表达与胃癌的侵袭转移密切相关[25], 这与乳腺癌[26]、结肠癌[7]中CTGF的研究结果一致, 但也有部分研究[27]认为CTGF低表达促进肿瘤的侵袭转移. 本研究中发现CTGF高表达的患者与低表达的患者相比, 更多发生远处转移, 肿瘤的体积更大. *CTGF*是转化生长因子β(transforming growth factor beta, TGF-β)的重要靶基因[28]. TGF-β在肿瘤中起双向调节作用, 在肿瘤发生的早期*TGF-β*是肿瘤抑制基因, 但是随着肿瘤进展, 其肿瘤抑制作用消失, 转而促进肿瘤转移[29,30]. AEG患者由于其症状不典型, 患者确诊时往往已经是进展至晚期, 因此可能通过TGF-β上调CTGF的表达, 从而促进肿瘤的侵袭转移. 研究还发现CTGF蛋白过表达能活化Wnt/β-catenin信号通路, 上调cyclin D1等. CTGF在AEG中发挥促进作用的确切机制尚需更深入的实验证实.

本研究还发现LAPTM4B-35蛋白与CTGF蛋白表达呈正相关关系. 在我们前期的研究中发现LAPTM4B-35蛋白过表达可能降低细胞与细胞之间的黏附, 促进上皮细胞向间质细胞转化(结果尚未发表). 而*CTGF*是TGF-β的重要靶基因, TGF-β能诱导细胞发生上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), 与肿瘤的侵袭密切相关. 因此LAPTM4B-35与CTGF在AEG的侵袭转移中, 二者之间作用的关系及其机制尚需进一步研究.

总之, 本研究首次在AEG这一独立的肿瘤类型中研究LAPTM4B-35及CTGF蛋白的表达, 发现LAPTM4B-35及CTGF蛋白的高表达与肿瘤的侵袭转移密切相关, 高表达的患者术后生存时间明显比低表达患者短, 同时LAPTM4B-35蛋白表达还是影响AEG患者的独立预后因素. 在接下来的研究中, 尚需对LAPTM4B-35及CTGF促进肿瘤侵袭转移的机制进行探讨, LAPTM4B-35及CTGF之间的关系及其内在机制也需要进行深入研究, 这将有助于揭示AEG的发生发展机制, 为探讨AEG新的、有效的治疗途径提供理论依据.

4 参考文献

1 Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125: 666-673 [PMID: 19382179 DOI: 10.1002/ijc.24290]
2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
3 He YT, Hou J, Chen ZF, Qiao CY, Song GH, Meng FS, Jin HX, Chen C. Trends in incidence of esophageal and gastric cardia cancer in high-risk areas in China. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 71-76 [PMID: 18287862 DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3282b6fd97]
4 施贵冬, 罗志林, 付茂勇, 田东, 张霖, 张科平. 国际抗癌联盟-美国癌症联合委员会第7版食管癌和胃癌TNM分期系统在预测食管胃交界腺癌Siewert Ⅱ型患者预后中的价值. 中华肿瘤杂志 2014; 36: 916-921
5 马海波, 王爽, 魏克飞, 孙小梁. 胃癌根治术后生存状态的5年随访. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2920-2924
6 Meng Y, Wang L, Chen D, Chang Y, Zhang M, Xu JJ, Zhou R, Zhang QY. LAPTM4B: an oncogene in various solid tumors and its functions. *Oncogene* 2016; 35: 6359-6365 [PMID: 27212036 DOI: 10.1038/onc.2016.189]
7 Ubink I, Verhaar ER, Kranenburg O, Goldschmeding R. A potential role for CCN2/CTGF in aggressive colorectal cancer. *J Cell Commun Signal* 2016; 10: 223-227 [PMID: 27613407 DOI: 10.1007/s12079-016-0347-5]
8 Cheng TY, Wu MS, Hua KT, Kuo ML, Lin MT. Cyr61/CTGF/Nov family proteins in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1694-1700 [PMID: 24587648 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1694]
9 Shao GZ, Zhou RL, Zhang QY, Zhang Y, Liu JJ, Rui JA, Wei X, Ye DX. Molecular cloning and characterization of LAPTM4B, a novel gene upregulated in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 5060-5069 [PMID: 12902989 DOI: 10.1038/sj.onc.1206832]
10 Peng C, Zhou RL, Shao GZ, Rui JA, Wang SB, Lin

M, Zhang S, Gao ZF. Expression of lysosome-associated protein transmembrane 4B-35 in cancer and its correlation with the differentiation status of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2704-2708 [PMID: 15884107 DOI: 10.3748/wjg.v11.i18.2704]
11 Liu XR, Zhou RL, Zhang QY, Zhang Y, Jin YY, Lin M, Rui JA, Ye DX. Structure analysis and expressions of a novel tetratransmembrane protein, lysosoma-associated protein transmembrane 4 beta associated with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1555-1559 [PMID: 15162524 DOI: 10.3748/wjg.v10.i11.1555]
12 Kong F, Gao F, Chen J, Sun Y, Zhang Y, Liu H, Li X, Yang P, Zheng R, Liu G, Jia Y. Overexpressed LAPTM4B-35 is a risk factor for cancer recurrence and poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 56193-56199 [PMID: 27486880 DOI: 10.18632/oncotarget.10907]
13 Xiao M, Jia S, Wang H, Wang J, Huang Y, Li Z. Overexpression of LAPTM4B: an independent prognostic marker in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 661-667 [PMID: 23292099 DOI: 10.1007/s00432-012-1368-y]
14 Zhang G, Liang Y, Huang Y, Chen Y, Zhou R. Elevated lysosome-associated protein transmembrane-4β-35 is an independent prognostic marker in pancreatic carcinoma. *J Int Med Res* 2012; 40: 1275-1283 [PMID: 22971479 DOI: 10.1177/147323001204000406]
15 Kang Y, Yin M, Jiang W, Zhang H, Xia B, Xue Y, Huang Y. Overexpression of LAPTM4B-35 is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2012; 204: 677-683 [PMID: 22578410 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.02.003]
16 Yin M, Li C, Li X, Lou G, Miao B, Liu X, Meng F, Zhang H, Chen X, Sun M, Ling Q, Zhou R. Over-expression of LAPTM4B is associated with poor prognosis and chemotherapy resistance in stages III and IV epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104: 29-36 [PMID: 21416470 DOI: 10.1002/jso.21912]
17 Meng F, Tan S, Liu T, Song H, Lou G. Predictive significance of combined LAPTM4B and VEGF expression in patients with cervical cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 4849-4855 [PMID: 26526574 DOI: 10.1007/s13277-015-4319-9]
18 Liu L, Xu X, Jing L, Zhou G, Cao Z, Han Y, Zhou R. Lysosomal-associated protein transmembrane 4 Beta-35 overexpression is a novel independent prognostic marker for gastric carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0118026 [PMID: 25689860 DOI: 10.1371/journal.pone.0118026]
19 Cheng X, Zheng Z, Bu Z, Wu X, Zhang L, Xing X, Wang X, Hu Y, Du H, Li L, Li S, Zhou R, Wen XZ, Ji JF. LAPTM4B-35, a cancer-related gene, is associated with poor prognosis in TNM stages I-III gastric cancer patients. *PLoS One* 2015; 10: e0121559 [PMID: 25849595 DOI: 10.1371/journal.pone.0121559]
20 Liu X, Xiong F, Wei X, Yang H, Zhou R. LAPTM4B-35, a novel tetratransmembrane protein and its PPRP motif play critical roles in proliferation and metastatic potential of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci* 2009; 100: 2335-2340 [PMID: 19843073 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01346.x]
21 Zhou L, He XD, Yu JC, Zhou RL, Yang H, Qu Q, Rui JA. Overexpression of LAPTM4B promotes growth of gallbladder carcinoma cells in vitro. *Am J Surg* 2010; 199: 515-521 [PMID: 19954766 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.03.031]
22 Yang H, Xiong F, Wei X, Yang Y, McNutt MA, Zhou R. Overexpression of LAPTM4B-35 promotes growth and metastasis of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2010; 294: 236-244 [PMID: 20202745 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.02.006]
23 Tan X, Sun Y, Thapa N, Liao Y, Hedman AC, Anderson RA. LAPTM4B is a PtdIns(4,5)P2 effector that regulates EGFR signaling, lysosomal sorting, and degradation. *EMBO J* 2015; 34: 475-490 [PMID: 25588945 DOI: 10.15252/embj.201489425]
24 Tan X, Thapa N, Sun Y, Anderson RA. A kinase-independent role for EGF receptor in autophagy initiation. *Cell* 2015; 160: 145-160 [PMID: 25594178 DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.006]
25 Liu L, Li Z, Feng G, You W, Li J. Expression of connective tissue growth factor is in agreement with the expression of VEGF, VEGF-C, -D and associated with shorter survival in gastric cancer. *Pathol Int* 2007; 57: 712-718 [PMID: 17922682 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2007.02162.x]
26 Chien W, O'Kelly J, Lu D, Leiter A, Sohn J, Yin D, Karlan B, Vadgama J, Lyons KM, Koeffler HP. Expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in breast cancer cells is associated with increased migration and angiogenesis. *Int J Oncol* 2011; 38: 1741-1747 [PMID: 21455569 DOI: 10.3892/ijo.2011.985]
27 Jiang WG, Watkins G, Fodstad O, Douglas-Jones A, Mokbel K, Mansel RE. Differential expression of the CCN family members Cyr61, CTGF and Nov in human breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 781-791 [PMID: 15613452 DOI: 10.1677/erc.1.00825]
28 Mason RM. Connective tissue growth factor(CCN2), a pathogenic factor in diabetic nephropathy. What does it do? How does it do it? *J Cell Commun Signal* 2009; 3: 95-104 [PMID: 19214781 DOI: 10.1007/s12079-009-0038-6]
29 Weeks BH, He W, Olson KL, Wang XJ. Inducible expression of transforming growth factor beta1 in papillomas causes rapid metastasis. *Cancer Res* 2001; 61: 7435-7443 [PMID: 11606377]
30 Muraoka RS, Dumont N, Ritter CA, Dugger TC, Brantley DM, Chen J, Easterly E, Roebuck LR, Ryan S, Gotwals PJ, Koteliansky V, Arteaga CL. Blockade of TGF-beta inhibits mammary tumor cell viability, migration, and metastases. *J Clin Invest* 2002; 109: 1551-1559 [PMID: 12070302 DOI: 10.1172/JCI15234]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1248-1254

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1248

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

基础研究 BASIC RESEARCH

氯化两面针碱对胃癌细胞株SGC7901凋亡的影响及初步机制

张婉君, 陈 阳, 张 娜

背景资料

胃癌的发病率位居全球第4位, 全球每年约有73800人死于胃癌, 传统的治疗方式往往具有较大的不良反应, 治疗费用高, 给患者及家庭带来了沉重的负担. 有研究发现氯化两面针碱在体外对鼻咽癌细胞株, 肺癌细胞株与舌癌细胞株均有促进凋亡的作用.

张婉君, 陈阳, 张娜, 台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科 浙江省台州市 318050

张婉君, 药师, 主要从事临床药学方面的研究.

作者贡献分布: 张婉君进行课题设计、数据分析及论文写作; 陈阳与张娜负责数据收集; 张婉君负责论文撰写.

通讯作者: 张婉君, 药师, 318050, 浙江省台州市路桥区下里桥西路1号, 台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科.
wanjun147@163.com
电话: 0576-82518301

收稿日期: 2017-03-23
修回日期: 2017-04-14
接受日期: 2017-04-24
在线出版日期: 2017-05-18

Effect of nitidine chloride on cell apoptosis in gastric cancer cell line SGC7901

Wan-Jun Zhang, Yang Chen, Na Zhang

Wan-Jun Zhang, Yang Chen, Na Zhang, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wan-Jun Zhang, Pharmacist, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), 1 Xialiqiao West Road, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. wanjun147@163.com

Received: 2017-03-23
Revised: 2017-04-14
Accepted: 2017-04-24
Published online: 2017-05-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of nitidine chloride on cell apoptosis in gastric cancer cell line SGC7901, and to explore the underlying mechanisms.

METHODS

After SGC7901 cells were treated with different concentrations of nitidine chloride (0, 5, 10, 20 or 40 μmol/L), cell survival was determined by MTT assay, cell morphology was observed by Hoechst staining, cell apoptosis was measured by Annexin V-FITC/PI double staining, and mitochondrial membrane potential was examined by JC-1 staining. Furthermore, the expression of cleaved caspase-3, cleaved caspase-9, cleaved PARP and their respective un-cleaved protein was detected by Western blot.

RESULTS

Nitidine chloride decreased SGC7901 cell survival in a dose- and time-dependent manner. Hoechst and Annexin V-FITC/PI double staining showed increased apoptotic cells after nitidine chloride treatment. In addition, nitidine chloride treatment significantly increased the protein expression of cleaved caspase-3, cleaved caspase-9 and cleaved PARP, while the expression their respective un-cleaved protein was reduced.

CONCLUSION

Nitidine chloride can decrease SGC7901 cell survival and increase cell apoptosis possibly via inhibition of mitochondrial-dependent pathways.

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

同行评议者

孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科; 秦冬梅, 副教授, 石河子大学药学院

Key Words: Nitidine chloride; SGC7901 cells; Apoptosis; Mitochondria

Zhang WJ, Chen Y, Zhang N. Effect of nitidine chloride on cell apoptosis in gastric cancer cell line SGC7901. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1248-1254 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1248.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1248

摘要

目的

探讨氯化两面针碱对胃癌细胞株SGC7901凋亡的影响, 并研究其可能的初步机制.

方法

MTT法检测不同浓度氯化两面针碱(0、5、10、20和40 μmol/L)对胃癌细胞株SGC7901存活率的影响; Hoechst染色观察SGC7901细胞的形态学; Annexin V-FITC/PI双染法检测SGC7901细胞的凋亡; JC-1单标法检测细胞内线粒体膜电位变化; 免疫印迹法检测caspase-3剪切体、caspase-9剪切体和PARP剪切体与其各自未激活体的蛋白表达变化.

结果

SGC7901的存活率随着氯化两面针碱浓度的增加而逐渐下降, 并与时间呈正相关; Hoechst染色与Annexin V-FITC/PI双染法结果分别显示氯化两面针碱干预后SGC7901细胞的凋亡特征更显著, 细胞凋亡率明显增多; 经过氯化两面针碱处理后, SGC7901细胞线粒体膜电位显著下降, caspase-3剪切体、caspase-9剪切体和PARP剪切体蛋白表达水平显著上升, 其未激活体蛋白表达明显下降.

结论

氯化两面针碱呈浓度依赖性抑制SGC7901细胞的存活率, 增加细胞凋亡率, 可能是通过激活内源性线粒体通路有关.

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

关键词: 氯化两面针碱; 胃癌细胞株SGC7901; 凋亡; 线粒体

核心提要: 氯化两面针碱呈浓度依赖性抑制SGC7901细胞的存活率, 增加细胞凋亡率, 可能是通过激活内源性线粒体通路, 降低线粒体膜电位, 增加caspase-3剪切体、caspase-9剪切体和PARP剪切体蛋白表达水平而发挥作用.

张婉君, 陈阳, 张娜. 氯化两面针碱对胃癌细胞株SGC7901凋亡的影响及初步机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1248-1254 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1248.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1248

研发前沿

本文的研究重点是对氯化两面针碱对SGC7901细胞增殖率与凋亡率的影响, 逐步探讨针对氯化两面针碱抑制胃癌细胞增殖与促进凋亡的作用机制, 以便发现作用靶点, 在临床上应用.

0 引言

胃癌是全世界范围内发病率最高的恶性肿瘤之一, 其发病率位居全球第4位, 全球每年约有73800人死于胃癌, 约占全球癌症死亡总数的9.7%, 死亡率仅次于肺癌, 位居第2位[1-3]. 早期胃癌不出现典型的临床表现, 所以大多数患者确诊后已经是中晚期, 恶性程度高, 复发率与转移率高, 预后不良, 5年后生存率仅为20%-30%[4-7]. 主要的临床治疗手段是手术、手术结合放疗以及分子生物学如靶向治疗等, 但这些治疗方式往往具有较大的不良反应, 治疗费用高, 给患者及家庭带来了沉重的负担[8,9]. 我国中医药及其有效成分具有安全可靠, 价格低廉, 来源广泛等优势, 越来越得到国内学者的广泛关注. 两面针是我国芸香科植物, 氯化两面针碱是其提取物中主要的有效成分, 属于苯骈菲啶类生物碱[10], 其结果是如图1所示. 研究[11]表明氯化两面针碱的抗肿瘤作用机制可能与其结构有关, 亲核基团与芳环对DNA碱基对的嵌入作用以及分子中正电荷与生物大分子上负电荷的静电作用. 另有学者研究[12,13]发现氯化两面针碱在体外对鼻咽癌细胞株, 肺癌细胞株与舌癌细胞株均有促进凋亡的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 细胞培养: 将冻存在液氮中的SGC7901细胞取出置于37 ℃水浴中, 融化后离心, 1500 r/min, 3 min, 弃去上清液, 接种于含10%胎牛血清的DMEM培养基中, 50 mL/L CO_2、37 ℃饱和湿度的培养箱中孵育.

1.2 方法

1.2.1 MTT实验: 将处于对数生长期的SGC7901细胞用0.25%胰酶消化, 以1×10^{4}个/孔接种于96孔板中, 待细胞贴壁后, 采用无血清培养基孵育过夜, 分别加入氯化两面针碱溶液0、5、10、20和40 μmol/L, 分别培养24、36与48 h, 每个浓度设3个复孔, 分别加入5 mg/mL的MTT试剂20 μL, 37 ℃继续孵育4 h, 吸去孔内培养基, 每孔加入150 μL二甲基亚砜, 于酶标仪测定490 nm波长处的吸收值(OD). 存活率 = 给药

相关报道
现代研究证明两面针具有抗肿瘤、抗炎镇痛等作用. 氯化两面针碱是两面针的主要有效成分, 近年来研究发现两面针碱的抗肿瘤活性较强, 在抗肿瘤治疗方面具有比较广泛的开发利用价值和应用前景, 已有文献报道, 对LEWIS肺癌、人体鼻咽癌、肝癌、慢性粒细胞白血病均有抑制作用, 对小鼠艾氏水癌、肝癌腹水也有效.

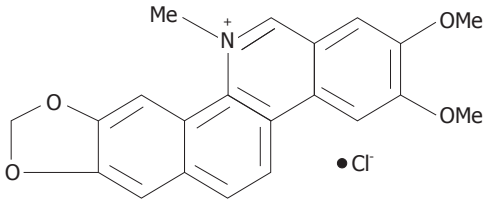


图 1 氯化两面针碱结构式.

组OD平均值/对照组OD平均值×100%.

1.2.2 Hoechst染色: 将处于对数生长期的SGC7901细胞以5×10^{4}个/孔接种于24孔板中分别加入5 mg/mL的MTT试剂20 μL, 37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度的培养箱中孵育36 h, 离心5 min, 1500 r/min, 弃去上清, 加入细胞固定液, 4 ℃固定10 min, PBS清洗2遍, 离心5 min, 1500 r/min, 吸去上清液, 加入5 μg/mL Hoechst33258染料, 室温下染色10 min. 于356 nm波长处, 荧光显微镜下观察细胞并拍照.

1.2.3 细胞凋亡测定: 将处于对数生长期的SGC7901细胞以5×10^{4}个/孔接种于24孔板中, 贴壁培养过夜, 采用氯化两面针碱处理后, 把细胞培养液吸去至离心管, 加入0.25%胰酶消化, 37 ℃孵育5 min, 终止消化, 吹打细胞, 离心3 min, 1500 r/min, 收集细胞, 用PBS重悬并计数, 使浓度为1×10^{6}的细胞悬液; 取100 μL细胞悬液依次加入5 μL Annexin V-FITC与5 μL PI, 轻轻混匀后室温下避光孵育15 min, 加入200 μL的上样缓冲液, 设置流式细胞仪激发光波长为488 nm, 发射波长为530 nm, 用荧光显微镜检测, 将细胞混合液离心, 取细胞沉淀涂片, 再进行观察.

1.2.4 线粒体膜电位检测: 采用JC-1单标法, 将处于对数生长期的SGC7901细胞以1×10^{6}个/孔接种于24孔板中, 加入相应浓度的氯化两面针碱处理后, 离心5 min, 1500 r/min, 弃上清, 加入5 pg/mL的JC-1, 37 ℃避光孵育20 min, 吸去上清液, 洗涤, 加入细胞培养液, 至于荧光显微镜下观察.

1.2.5 免疫印迹法: 离心收集经相应处理的各组细胞, 用无菌PBS缓冲液清洗, 吸去缓冲液后置于冰上, 加入预冷的裂解液, 静置30 min, 4 ℃离心10 min, 12000 r/min, 提取总蛋白并测定蛋白浓度, 每道加入50 μg蛋白进行SDS-PAGE电泳, 电转至PVDF膜上, 将PVDF膜放置与5%脱脂奶粉封闭液中封闭1 h, TBST洗膜, 加入预先配制好的一抗稀释液, 4 ℃孵育过夜, TBST洗膜, 再加入二抗稀释液, 室温孵育1 h, 化学发光法显色, 成像扫描分析系统保存图像, 分析条带光密度值, 计算目的和内参条带的光密度值.

统计学处理 采用SPSS16.0软件对实验数据进行处理, 数据结果采用mean±SD表示, 方差分析采用单因素方差分析(ANOVA), 两组间均数比较采用独立样本的t检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 氯化两面针碱对胃癌细胞SGC7901存活率的影响 MTT法检测结果显示, 随着氯化两面针碱浓度增大, 对SGC7901X细胞存活抑制作用越明显, 存活率越低(P<0.05). 氯化两面针碱0 μmol/L、DMSO、5 μmol/L、10 μmol/L、20 μmol/L和40 μmol/L培养SGC7901X细胞24 h后, SGC7901细胞存活率分别为100%、98.37%±3.57%、92.57%±4.67%、83.67%±4.67%、65.87%±3.15%和51.27%±2.67%. 其中, 20 μmol/L与40 μmol/L氯化两面针碱对SGC7901细胞存活率的抑制作用比较显著, 因此, 后续实验采用20 μmol/L与40 μmol/L浓度进行.

2.2 氯化两面针碱对胃癌细胞SGC7901形态学的影响 Hoechst染色结果显示, 空白对照组的SGC7901细胞的荧光均匀, 采用氯化两面针碱干预后的SGC7901细胞可见核染色质浓缩, 出现凋亡小体, 均为细胞凋亡的特征(图2).

2.3 氯化两面针碱对胃癌细胞SGC7901凋亡的影响 采用氯化两面针碱干预后, SGC7901细胞的凋亡率显著高于空白对照组, 由图3可以看出, 随着氯化两面针碱的浓度增大, 细胞凋亡率逐渐增大, 凋亡率的下降主要是因为早期和晚期的凋亡细胞均增多造成的.

2.4 氯化两面针碱对线粒体膜电位的影响 采用JC-1染色, 空白对照组的SGC7901细胞红色荧光很强, 绿色荧光极弱, 随着氯化两面针碱浓度的增加, SGC7901细胞的红色荧光逐渐减弱, 绿色荧光逐渐加强(图4).

2.5 cCaspase-3、cCaspase-9和cPARP蛋白表达的变化 与空白对照组相比, 给予氯化两面针碱干预的SGC7901细胞cCaspase-3、cCaspase-9和cPARP蛋白表达明显上调, Caspase-3、Caspase-9和PARP蛋白表达下调(图5).

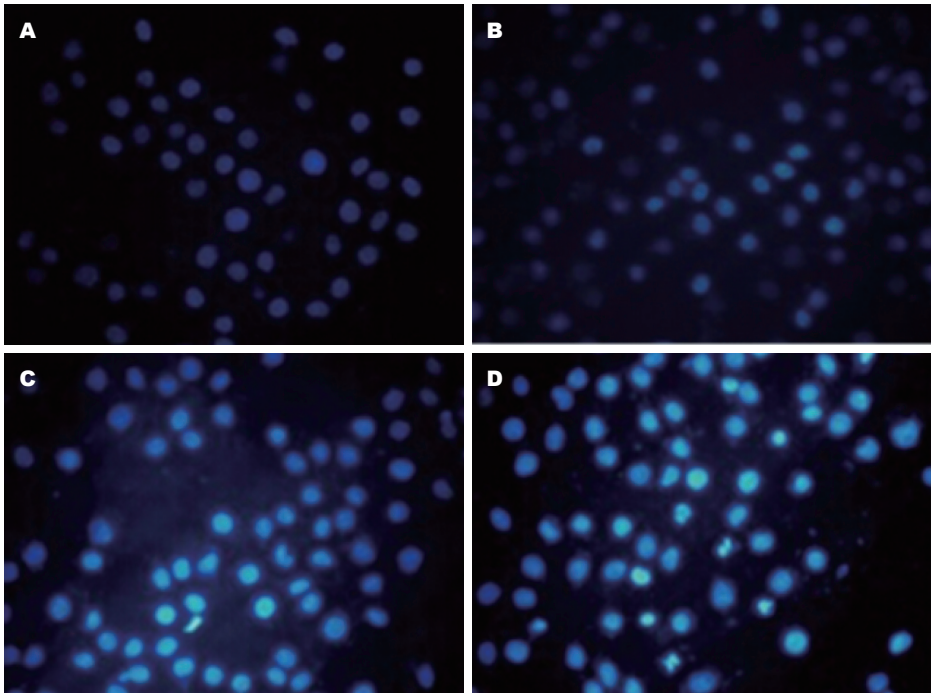


图 2　氯化两面针碱对胃癌细胞SGC7901形态学的影响(×200). A: 对照组; B: DMSO; C: 20 μmol/L; D: 40 μmol/L.

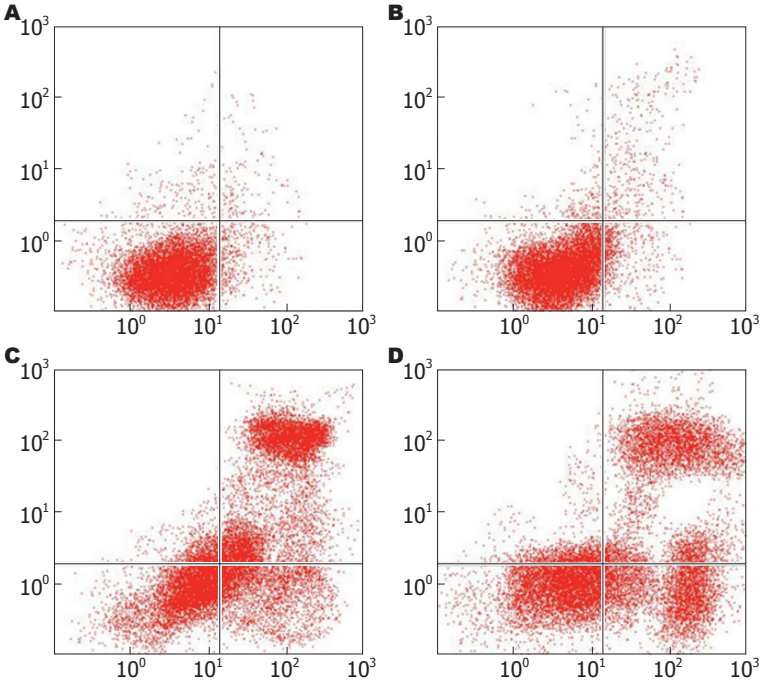


图 3　氯化两面针碱对胃癌细胞SGC7901凋亡的影响. A: 对照组; B: DMSO; C: 20 μmol/L; D: 40 μmol/L.

3 讨论

细胞的增殖异常与永生化, 是恶性肿瘤细胞的最显著的生物学特点[14,15], 因此, 对于治疗恶性肿瘤的药物设计, 本实验主要从抑制胃癌细胞增殖与诱导细胞凋亡两个方面开展. 在肿瘤的综合治疗中, 中药以及其主要成分单体逐渐受到国内外科学家的重视, 氯化两面针碱是从常见天然中药提取的生物碱, 已有研究[16]表明, 氯化两面针碱对前列腺癌细胞的增殖与侵袭具有抑制作用, 但氯化两面针碱对胃癌细胞增殖与侵袭作用及其分子生物学通路尚未明确.

通过MTT实验发现, 随着氯化两面针碱浓度的增加, 胃癌细胞的存活率逐渐降低, 并与

创新盘点

已有研究发现氯化两面针碱在体外对鼻咽癌细胞株, 肺癌细胞株与舌癌细胞株均有促进凋亡的作用, 但本文首次针对氯化两面针碱对胃癌细胞的增殖与凋亡的作用, 并探讨其可能的作用机制.

应用要点

本文通过研究氯化两面针碱对胃癌细胞株SGC7901的增殖与凋亡的作用机制, 为后续在体外实验氯化两面针碱对胃癌细胞可能的作用靶点提供临床实验依据.

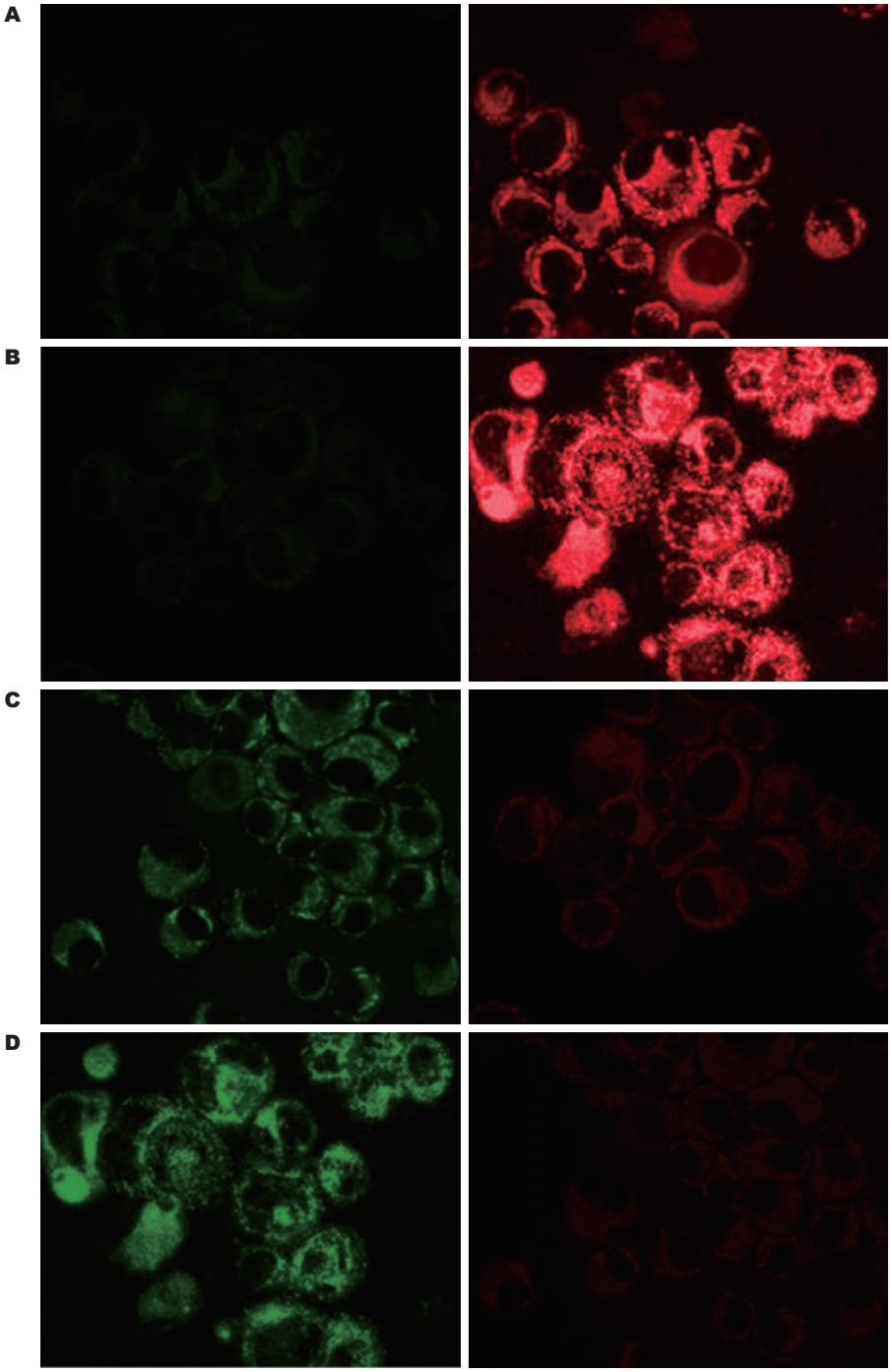


图 4　氯化两面针碱对线粒体膜电位的影响. A: 对照组; B: DMSO; C: 20 μmol/L; D: 40 μmol/L.

时间呈正相关, 提示氯化两面针碱能够明显抑制胃癌细胞的异常增殖. Hoechst染色结果显示随着氯化两面针碱浓度的升高, 细胞的凋亡特征形态出现的比例增多, Annexin V-FITC/PI双染法检测结果发现胃癌细胞的凋亡随着氯化两面针碱浓度的增加而逐步增高, 进一步证实了氯化两面针碱对胃癌细胞存活率的抑制作用.

细胞凋亡时, 线粒体膜的完整性遭受破坏, 通透性发生变化, 破坏线粒体跨膜电位[17-20], JC-1染色结果显示胃癌细胞随氯化两面针碱浓度增加, 线粒体膜电位逐步丧失, 提示氯化两面针碱可能是通过线粒体介导的细胞凋亡途径诱导胃癌细胞的凋亡. 进一步通过免疫印迹法显示, 采用氯化两面针碱干预后, 胃癌细胞的caspase-3剪切体与caspase-9剪切体成高表达, 同时PARP剪切体也呈高表达, 具有正相关性, 未被激活的caspase-3、caspase-9与PARP的

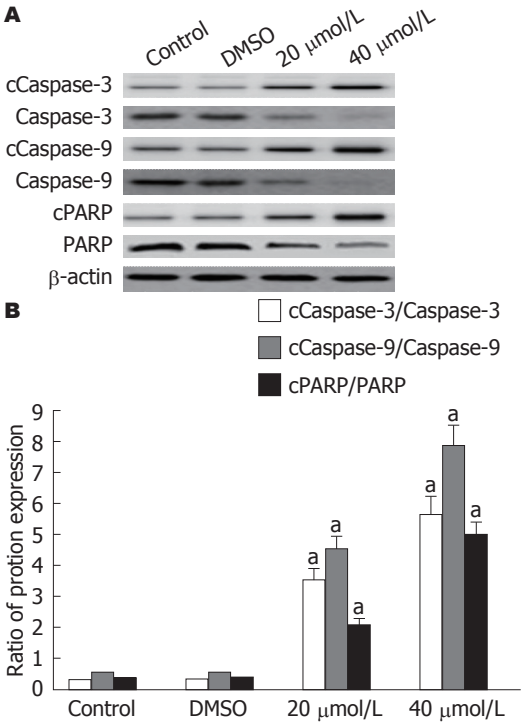


图 5　cCaspase-3、cCaspase-9和cPARP蛋白表达的变化 (n = 6, mean ± SD). A: cCaspase-3、cCaspase-9和cPARP蛋白Western blot图; B: cCaspase-3、cCaspase-9和cPARP蛋白统计学数据. ^aP<0.05 *vs* 对照组.

表达显著减少. Caspase-3是抗凋亡蛋白Bcl-2的下游调控蛋白, 同时作为引起凋亡的始发因子[21-23], 近年研究[24-30]表明, PARP是Caspase-3的底物, Caspase-3激活后, 改变构象, 然后与活化子结合而被激活形剪切体cleaved-caspase-3, 同时剪切PARP, 使总PARP减少, cleaved-PARP增加, 导致其失去正常功能, 最终使得核小体间DNA降解, 细胞发生凋亡性死亡. 由本实验推测氯化两面针碱可能通过激活内源性线粒体通路, 加速胃癌细胞SGC7901的凋亡, 对此, 本实验可能为临床上辅助治疗胃癌提供了实验依据.

4　参考文献

1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
2 郑朝旭, 郑荣寿, 陈万青. 中国2009年胃癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2013; 22: 327-332
3 邹文斌, 吴浩, 蔡全才, 李兆申. 胃癌危险因素研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 415-420
4 Mello BS, Lucena Ade F, Echer IC, Luzia Mde F. [Patients with gastric cancer submitted to gastrectomy: an integrative review]. *Rev Gaucha Enferm* 2010; 31: 803-811 [PMID: 21805893 DOI: 10.1590/S1983-14472010000400026]
5 张楠, 李一鑫, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰. 胃癌患者IL-11和Survivin高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 373-380
6 田洪鹏, 王继见. 新辅助化疗对胃癌5年生存率影响的Meta分析. 重庆医学 2012; 41: 142-144 147
7 马沛. 比较腹腔镜下胃癌根治术与开腹胃癌根治术治疗早期胃癌患者的预后与生存率. 中华临床医师杂志(电子版) 2014; 8: 350-352.
8 苗儒林, 李子禹, 季加孚. 早期胃癌的规范化治疗. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 16-20
9 李涛, 梁美霞, 冯道夫, 李婷, 陈凛. 进展期胃癌综合治疗分析. 首都医药 2014; (6): 25-27
10 刘丽敏, 刘华钢. 氯化两面针碱的研究近况. 时珍国医国药 2007; 18: 60-62
11 杨洪勤, 万维勤, 周耘. 抗肿瘤剂氯化两面针碱在碱溶液中的反应. 第二军医大学学报 2000; 21: 756-758
12 秦三海, 刘华钢, 王博龙, 杨斌. 氯化两面针碱体外诱导肺癌SPC-A-1、Tea8113两种肿瘤细胞株凋亡的而研究. 中国药理学通报 2007; 23: 279-280
13 刘华钢, 秦三海, 王博龙, 杨斌. 氯化两面针碱体外诱导两种鼻咽癌株的细胞凋亡. 华西药学杂志 2007; 22: 514-516
14 铁军. shRNA慢病毒载体介导Med19基因沉默对人骨肉瘤细胞恶性增殖的影响. 长春: 吉林大学, 2012
15 孟燕, 魏娟, 曹凤军. ERK通路激动剂EGF及抑制剂U0126对HepG2肝癌细胞迁移和侵袭能力的影响. 解剖学研究 2016; 38: 452-455
16 程翔宇. 氯化两面针碱对前列腺癌细胞抑制增殖、侵袭与诱发凋亡的而研究. 济南: 山东大学, 2015
17 张秀娟, 包钰涵, 贾绍华, 李宇彬. 白藜芦醇对人胃癌SGC-7901细胞形态、线粒体膜电位、活性氧及钙离子浓度的影响. 药物评价研究 2012; 35: 161-164
18 石静, 卿晨. 线粒体膜电位改变与细胞凋亡. 中国民族民间医药 2011; 20: 20-21
19 陈慧莉, 李建华, 王树庆. 线粒体跨膜电位和细胞凋亡相关性的研究. 医学综述 2007; 13: 1041-1043
20 杨绍杰, 孟金萍, 屈祎, 刘云波. 细胞凋亡信号传导通路的研究进展. 中国比较医学杂志 2007; 17: 297-301
21 冯骁, 田聆, 黄倩. Caspase-3基因表达调控研究进展. 生命科学 2014; 26: 936-942
22 Fan W, Dai Y, Xu H, Zhu X, Cai P, Wang L, Sun C, Hu C, Zheng P, Zhao BQ. Caspase-3 modulates regenerative response after stroke. *Stem Cells* 2014; 32: 473-486 [PMID: 23939807 DOI: 10.1002/stem.1503]
23 阎潇. Caspase-3在应力介导的成肌细胞凋亡中的作用及其机制. 青岛: 青岛大学, 2012
24 陈洪雷, 高俊, 梁素美, 刁路明, 邹祖玉. 人肺癌组织中caspase 3及其底物PARP蛋白的表达和意义. 武汉大学学报 2005; 26: 726-729
25 Banerjee SK, Weston AP, Zoubine MN, Campbell DR, Cherian R. Expression of cdc2 and cyclin B1 in Helicobacter pylori-associated gastric MALT and MALT lymphoma : relationship to cell death, proliferation, and transformation. *Am J Pathol* 2000; 156: 217-225 [PMID: 10623670 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64722-0]
26 Ferri KF, Jacotot E, Leduc P, Geuskens M, Ingber DE, Kroemer G. Apoptosis of syncytia induced by the HIV-1-envelope glycoprotein complex: influence of cell shape and size. *Exp Cell Res* 2000; 261: 119-126 [PMID: 11082282 DOI: 10.1006/excr.2000.5062]

名词解释
线粒体: 动物细胞生成ATP的主要地点, 是促进细胞能量转换、参与细胞凋亡的重要细胞器.

同行评价
本文内容比较新颖, 文稿思路清晰, 表述清楚.

27 邓婷. 依达拉奉对大鼠脑出血后神经细胞凋亡及Caspase-3、PARP-1表达影响的实验研究. 成都: 四川医科大学, 2015
28 夏海苗, 隋汝波, 张磊, 刘丹丹. 血管性痴呆大鼠小脑顶核形态学变化及活化型Caspase-3、PARP-1的表达. 山东大学学报(医学版) 2014; 52: 34-38
29 李凡, 廖志钢. PARP的结构、功能及其与DNA损伤的关系. 河南科技大学学报(医学版) 2005; 23: 312-314
30 吴亚丽, 吕芳, 郭立达. 姜黄素对大肠癌细胞Caspase-3和PARP表达的影响. 食品与生物技术学报 2015; 34: 751-755

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1255-1264

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1255 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

幽门螺杆菌感染与心血管疾病

赵丽梅, 冯志杰

赵丽梅, 冯志杰, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

赵丽梅, 主管检验师, 主要从事消化系统疾病的临床诊治.

作者贡献分布: 赵丽梅负责撰写文章; 冯志杰审校.

通讯作者: 冯志杰, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科.
zhijiefeng2005@163.com
电话: 0311-66002832

收稿日期: 2017-03-10
修回日期: 2017-03-25
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-18

Helicobacter pylori infection and cardiovascular disease

Li-Mei Zhao, Zhi-Jie Feng

Li-Mei Zhao, Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Jie Feng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@163.com

Received: 2017-03-10
Revised: 2017-03-25
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-18

Abstract

With the development of social economy and the change in life style, the incidence of cardiovascular disease has obviously risen. Related risk factors include age, smoking, obesity, diabetes, hypertension and dyslipidemia. However, the etiology of certain cardiovascular diseases is largely unknown. In recent years, it has been found that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is closely related to the occurrence and development of a variety of extra-gastrointestinal diseases. Many studies have explored the relationship between *H. pylori* infection and cardiovascular disease and suggested that *H. pylori* infection rate in patients with cardiovascular disease increases significantly. In addition, *H. pylori* eradication treatment is beneficial to the prevention of cardiovascular disease. However, there are still inconsistent results. In this paper, we will discuss the relationship between *H. pylori* infection and cardiovascular disease, highlighting the impact of *H. pylori* eradication on cardiovascular disease and the mechanism for *H. pylori* infection to induce cardiovascular disease.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Cardiovascular disease; CagA; Mechanism

Zhao LM, Feng ZJ. *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1255-1264 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1255.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1255

摘要

随着社会经济的发展与生活方式的改变, 心血管疾病的发生率明显上升, 相关的危险因素包括年龄、吸烟、肥胖、糖尿病、高血压和血脂异常等, 但仍有一部分心血管疾病

背景资料

随着幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)研究的不断深入, 发现其与多种胃肠外疾病的发生发展密切相关. 心血管疾病是一个多因素的疾病, 经典的危险因素不能解释所有原因, *H. pylori*感染作为心血管疾病的独立危险因素已成为当下研究的热点. 尽管已有不少的*H. pylori*与心血管疾病之间的流行病学调查报道, 但两者之间的关联仍然不是十分明确, *H. pylori*在心血管疾病中究竟扮演着什么角色还需要进行更深入的探讨.

同行评议者

关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科; 牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房

研发前沿

近年来国内外多项研究探讨了*H. pylori*感染与各种心血管疾病的相关性, 多数研究认为心血管疾病患者*H. pylori*感染率明显增加, 联合*H. pylori*根除治疗有益于心血管疾病的防治, 但也有结果并不完全一致.

尚未发现确切病因. 近年来, 随着幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)研究的不断深入, 发现其与多种胃肠外疾病的发生发展密切相关. 目前国内外多项研究探讨了*H. pylori*感染与心血管疾病的相关性, 多数研究认为心血管疾病患者*H. pylori*感染率明显增加, 联合*H. pylori*根除治疗有益于心血管疾病的防治, 但也有结果并不完全一致. 本文就心血管疾病中*H. pylori*感染的研究现状, 根除*H. pylori*对心血管疾病的影响以及*H. pylori*感染诱导心血管疾病的机制等方面的相关研究作一综述.

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

关键词: 幽门螺杆菌; 心血管疾病; 细胞毒素相关蛋白; 机制

核心提要: 心血管疾病患者幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率明显增加, 联合*H. pylori*根除治疗可显有明益于心血管疾病的防治. *H. pylori*感染影响心血管疾病的机制可能与炎症介质、血脂异常、血小板损伤、高同型半胱氨酸血症、内皮功能障碍、细菌毒素等因素有关.

赵丽梅, 冯志杰. 幽门螺杆菌感染与心血管疾病. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1255-1264 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1255.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1255

0 引言

自从1983年Marshall和Warren首次分离出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)以来, 人们逐渐认识到其感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌以及胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤密切相关, 从而引发了胃十二指肠疾病防治上的巨大变化. 随着社会经济的发展和生活方式的改变, 心血管疾病的发病率逐年上升, 已经成为严重威胁人类健康的头号杀手, 排除年龄、吸烟、肥胖、糖尿病、高血压、血脂异常等经典的危险因素, *H. pylori*感染作为心血管疾病的独立危险因素已成为当下研究的热点[1]. 本文就*H. pylori*感染对心血管疾病的发生发展是否起作用、其可能的机制, 以及根除*H. pylori*治疗可否减少心血管疾病的风险或改善其预后等相关问题的研究进展进行综述.

1 心血管疾病与*H. pylori*感染的研究现状

早在1994年Mendall首次提出了*H. pylori*与冠心病(coronary heart disease, CHD)相关的假说, 认为儿童时期的*H. pylori*感染可能导致成年后CHD的发生[2]. 最近的临床研究[3,4]同样发现CHD患者的*H. pylori*感染率显著高于正常人群, 排除常见的高血压、糖尿病、吸烟、嗜酒等危险因素后, *H. pylori*对CHD的影响并没有减弱, 因此提出*H. pylori*感染可能是引起CHD发生及发展的独立危险因素, 并且得到了大样本流行病学调查结果的支持. Lai等[5]的临床病例研究在校正了年龄、性别与并发症等因素后, *H. pylori*感染者发生CHD的风险是非感染者的1.48倍. Vafaeimanesh等[6]则通过对120例疑患CHD患者进行冠状动脉造影及血清*H. pylori*抗体检测, 以评估*H. pylori*感染与CHD的因果关系, 结果发现在CHD患者中*H. pylori*感染率较高, 并且冠状动脉狭窄越严重, *H. pylori*感染率越高, 单支血管病变者感染率为70%, 而双血管病变者的感染率则达到76.3%. 一项在非洲中部的研究[7]表明*H. pylori*感染与增加CHD风险之间存在显著相关性(OR = 2.3, 95%CI: 1.2-7.2, P = 0.10), 在调整CHD的经典危险因素之后, 认为*H. pylori*感染是预测颈动脉斑块及CHD发病率的唯一的独立危险因素. Rogha等[8]在伊朗进行的临床研究对*H. pylori*感染与CHD之间的关系进行探讨, 检测了112名患者空腹血液中C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素(interleukin, IL)-6及*H. pylori*-IgG含量, 并进行血管造影检查以验证有无CHD, 经过多变量逻辑回归检测发现*H. pylori*与CHD之间有显著相关性(OR = 3.18, 95%CI: 1.08-9.40). 国内的研究得出相同的结论, 王成等[9]的临床研究发现CHD患者*H. pylori*阳性率为61.33%, 而非CHD者仅为29.3%, 同时应用放射免疫法测定CHD患者血浆中内皮素-1和高敏C反应蛋白, 发现两者均有显著升高, 因此认为*H. pylori*感染与CHD发病呈显著相关性, 推测*H. pylori*感染通过促进体内炎性反应参与了CHD的发生、发展. 2016年最新的研究报道[10]*H. pylori*感染能增加CHD事件的风险, 尤其在患病早期(RR = 1.11, 95%CI: 1.01-1.22), 但这种关联随着随访时间的延长(≥10年)逐渐减弱(RR = 1.04, 95%CI: 0.87-1.24).

Liu等[11]对涉及20000多名参与者的26项

研究进行Meta分析, 研究*H. pylori*感染与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的关系, 结果显示: *H. pylori*感染和增加AMI的风险之间存在相关性(OR = 2.10, 95%CI: 1.75-2.53), 同时还发现其致病性不受年龄和种族的影响. Shrikhande等[12]的临床研究检测了265例AMI患者血清中*H. pylori*感染率与CRP的含量, 发现与对照组相比均有显著的升高, 表明*H. pylori*感染在AMI的发病中起到了一定的作用. 国内的研究者通过对比观察的方法分析*H. pylori*感染对老年心脑血管疾病的影响分析, 结果[13]表明: AMI组患者的*H. pylori*-IgM、*H. pylori*-IgA以及*H. pylori*-IgG阳性率均明显高于对照组(P<0.05), 因此推测*H. pylori*感染是与AMI的发生密切相关的. 而Teawtrakul等[14]的研究则得出了相反的结论, 认为*H. pylori*感染与AMI及脑卒中风险无明显关系.

对于*H. pylori*感染与高血压之间的关系, 国内外的多项临床研究均显示两者之间存在一定相关性, Constantinescu等[15]所做的病例对照研究, 通过与国际流行病学研究进行的纵向观察比较, 发现高血压可作为*H. pylori*感染的保护因素. 伊朗学者[16]对1754例参与者进行相关病原抗体检测, 研究发现*H. pylori*感染和高血压呈正相关(OR = 1.37, P = 0.02). 一项对433名患者进行的前瞻性队列研究以评估*H. pylori*阳性对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)不良事件发生的影响率, 研究[17]发现*H. pylori*阳性与ACS的短期不良预后风险有显著相关性, 多元回归率分析显示可独立预测其发生率(R = 3.05, P<0.001), 而与长期不良事件的发生率无明显相关性, 因此认为*H. pylori*感染可能影响ACS患者近期预后. 来自韩国的研究[18]显示, 与正常人群相比, *H. pylori*抗体阳性率在冠状动脉钙化患者中更高, 并且在早期冠状动脉粥样硬化患者差异更明显. 然而, Laek等[19]有关冠状动脉钙化人群与*H. pylori*感染的前瞻性研究并不支持*H. pylori*与冠状动脉钙化发生与发展存在相关性. Chen等[20]所做的一项包括了9895名人群的大样本的调查研究则显示, *H. pylori*感染对人体的健康有危害, 但与心血管疾病无明显相关性.

2 细胞毒素相关蛋白阳性与心血管疾病

近些年来研究者更多的关注细胞毒素相关蛋白(acute-phase reactant protein, CagA)表达阳性的*H. pylori*在心血管疾病中的作用. CagA是*H. pylori*的一个标志性毒力因子, 具有很强的毒性, 虽然含量甚微, 却能引起强烈的免疫应答. Figura等[21]的横向研究发现, 急性CHD患者血液循环中CagA蛋白表达水平显著提高, 且与脑钠肽、IL-6水平呈正相关, 因此推测患者的粥样硬化过程起源于慢性细菌感染引发的炎症事件. 一项来自日本的包括了29876名人群的大样本的前瞻性病例对照研究[22]发现, 在日本中年人群(40-69岁)中*H. pylori*感染与AMI、脑卒中无显著相关性, 但CagA阳性率趋向于与AMI呈正相关(OR = 1.72, 95%CI: 0.91-3.26, P = 0.10). 还有研究[23]报道*H. pylori*表达的Cag A致病因子在其慢性感染的过程中对冠状动脉微循环病变的发病中可能起到举足轻重的作用, 并在其发病时发挥触发作用. 一项包括4041名患者涉及13项研究的Meta分析[24]显示, *H. pylori*-IgG抗体、CagA-IgG抗体与^{13}C-尿素呼气试验与增加缺血性疾病的风险均有显著相关性, 其中CagA-IgG抗体阳性对于预测缺血性发作的风险最有为效(OR = 1.60, 95%CI: 1.21-2.11, P = 0.001), 尤其是对于动脉粥样硬化与小动脉的疾病引发的缺血性疾病.

Shmuely等[25]进行的一项前瞻性研究通过心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)诊断来探讨*H. pylori*与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)和AMI的关系, 300名受试者均进行MPI及血清*H. pylori*与CagA蛋白的IgG抗体检测, 结果显示有冠状动脉病变患者*H. pylori*感染率明显高于阴性受试者(MPI正常, 心电图正常, 无CAD病史), 两者之间有显著正相关(OR = 1.95, 95%CI: 1.2-23.1, P = 0.005), 从而推测*H. pylori*感染是CAD的独立危险因素, 进一步深入分析发现*H. pylorir*与CAD和MI阳性率之间均存在相关性(OR = 1.83, 95%CI: 1.06-3.17, P = 0.031)、(OR = 3.36, 95%CI: 1.44-3.177.84, P = 0.05), 而CagA在CAD阳性组与阴性组之间的检出率差别无统计学意义(40% *vs* 48.3%, P = 0.294), 两者之间的相关性并没有被发现. 同样有研究者提出否定的观点, Rogha等[26]对112名接受冠状动脉造影的患者进行的多变量的逻辑回归分析发现CagA阳性的*H. pylori*感染与CHD之间并无显著相关性(OR = 1.05, 95%CI: 0.33-3.39).

相关报道

一项对433名患者进行的前瞻性队列研究以评估*H. pylori*阳性对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)不良事件发生的影响率, 研究发现*H. pylori*阳性与ACS的短期不良预后风险有显著相关性, 多元回归率分析显示可独立预测其发生率(RR = 3.05, P<0.001), 而与长期不良事件的发生率无明显相关性, 因此认为*H. pylori*感染可能影响ACS患者近期预后.

创新盘点

本文通过综述国内外文献中大量的随机对照研究、流行病学调查以及Meta分析等全面系统地论述了*H. pylori*感染与心血管疾病的关系, 包括心血管疾病患者*H. pylori*感染的研究现状、CagA阳性与心血管疾病的关系、根除*H. pylori*治疗对心血管疾病的影响并探讨了*H. pylori*感染诱发心血管疾病的机制研究.

Yu等[27]所做的包括10个研究的前瞻性观察的荟萃分析显示, *H. pylori*感染包括CagA抗体阳性与冠状动脉疾病无显著相关性.

3 根除*H. pylori*治疗对心血管疾病的影响

Schöttker等[28]的小鼠模型实验证实, *H. pylori*感染通过引起血管内皮功能障碍促进体内炎性反应和动脉粥样硬化参与了CHD的发生、发展, 有效根除*H. pylori*能减缓动脉粥样硬化的进程. Huang等[29]所做的一项以全国的人群为基础的回顾性队列研究发现, *H. pylori*慢性感染与增加缺血性疾病的危险显著相关, 而抗*H. pylori*治疗对预防缺血性疾病有益. Zuin等[30]的最新研究发现, 根除*H. pylori*治疗能减轻CHD患者冠状动脉管腔血管成形术后管腔再狭窄的形成, 因此建议把根除*H. pylori*治疗作为心血管疾病防治的策略. 国内学者也做了多方面的研究, 刘卓钦[31]的研究在常规治疗基础上联合抗*H. pylori*治疗可有效提高CHD患者临床疗效, 降低其短期复发率, 改善其炎性反应严重程度、血脂紊乱及血液高凝状态. 张莉等[32]的研究提示, *H. pylori*感染的持续性炎症状态可能与CHD事件的发生密切相关, 而根除*H. pylori*治疗可有效缓解血管壁的炎性反应, 促使冠状动脉斑块的稳定, 从而减少CHD事件的发生. 袁君君等[33]所做的健康体验人群*H. pylori*感染与血脂关系的探讨认为, *H. pylori*感染影响血脂代谢, 积极根治*H. pylori*感染, 有利于减少血脂异常的发生, 从而防止心血管疾病的发生. 然而Sharma等[34]所做的临床荟萃分析认为, 对于根除*H. pylori*治疗有利于延缓心血管疾病的进展并无确凿的证据, 还需要多中心随机大型人群的风险研究才能给出明确的回答

4 *H. pylori*感染诱导心血管疾病的机制

4.1 炎症介质 本世纪初就有学者提出, 冠状动脉病变部位的炎性反应可能先于心血管事件的发生, *H. pylori*感染可能是启动CHD患者动脉粥样硬化过程的首发因素[35]. Rezaee-Zavareh等[36]的回顾性文献研究发现, *H. pylori*感染会导致动脉粥样硬化, 甚至能加速其发展的过程, 在进行了多个数据库的文献检索后提出, 与CHD风险关系最为密切的感染因素主要包括*H. pylori*、肺炎衣原体和巨细胞病毒等, 并认为控制这些感染因素, 尤其是对有动脉粥样硬化传统的风险的人群, 能减少CHD及动脉粥样硬化的发生. Campbell等[37]的研究则认为, 动脉粥样硬化是一种慢性血管炎症性疾病, 多种数据表明*H. pylori*在血管疾病与动脉粥样硬化中起到重要作用, 他一方面其可以直接导致血管的炎症, 另一方面可引发多种细胞因子的分泌, 这两种形式的*H. pylori*感染可能参与动脉粥样硬化的发病机制, 通过激活一个全身或局部的炎症宿主反应和诱导斑块的进展和/或不稳定, 从而导致ACS. 国外的最新研究[38]发现, *H. pylori*感染可能通过炎性细胞的浸润分泌多种炎性因子和脂质过氧化物, 诱导内皮细胞大量分泌基质金属蛋白酶-9, 他能够降解内皮细胞基底膜, 加速低密度脂蛋白渗透, 促使脂质条纹的形成, 从而加速动脉粥样硬化斑块的形成和发展.

随着临床研究[39]的深入, 发现机体在感染*H. pylori*后可出现机体氧化应激及炎性反应增强, 诱导血管内皮细胞发生损害, 因此认为感染因素也是影响CHD发生的危险因素. Koening等[40]研究证实, 炎症反应作为一种代偿反应, 最初是一种具有防御意义的保护性反应, 当反应过度并逐渐演变为慢性状态则可导致冠状动脉粥样硬化斑块的形成, *H. pylori*感染可刺激各种促炎因子IL-6、IL-8、IL-10及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等释放、趋化, 招募炎性细胞, 增强局部炎症反应, 使粥样斑块病变逐渐趋于复杂化, 促进动脉粥样硬化和CHD的发生与演进. 还有学者研究[41]发现, *H. pylori*感染诱发动脉粥样硬化, 导致心脑血管事件的发生及发展, 其机制可能为*H. pylori*通过和内皮细胞结合, 刺激内皮细胞上调黏附分子的表达, 增强局部免疫反应对动脉粥样硬化发生发展产生一定影响; 活化的T淋巴细胞能诱导巨噬细胞、平滑肌细胞和细胞外的基质增殖, 还可刺激金属蛋白酶产生, 导致斑块破裂、ACS的发生[42]. *H. pylori*感染升高血浆CRP水平, 而CRP是一种急性时相反应蛋白, 是应激状态下由IL-6刺激肝细胞合成的非抗体性蛋白质, 目前认为CRP是炎症反应最重要、最敏感的标志物之一. CRP可通过诱导内皮细胞表达黏附因子而引发炎症反应, 导致粥样硬化斑块破裂或形成局部血栓是心血管疾病发生的一个独立因素[43]. 研究[44]表明血浆CRP的水平与动脉硬化、ACS呈明显正相关, 稳定型心绞痛、不

稳定型心绞痛、AMI患者血清CRP水平依次增高. 局部炎症宿主反应和诱导动脉粥样硬化斑块的进展和/或不稳定的结果主要来自动脉粥样硬化斑块的微生物定植[45].

Slomiany等[46-48]的系列研究探讨了*H. pylori*介导炎症的分子机制, 认为*H. pylori*细胞壁的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)触发样受体, 能激活各种次级通道如有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外信号调节激酶、c-Jun氨基末端激酶和p38激酶等, 从而增加了一氧化氮合酶和COX-2基因的表达, COX-2的表达又可以导致前列腺素和一氧化氮的产生增加, 另外LPS诱导的MAPK级联激活也反向的激活了调节细胞增殖、分化、迁移和凋亡的关键蛋白-表皮生长因子受体, 从而诱导了机体炎症级联反应, 多种细胞因子的释放, 最终导致心血管疾病的发生.

4.2 血脂异常 Shmuely等[25]研究发现慢性*H. pylori*感染可以导致机体低密度胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度胆固醇及总胆固醇(total cholesterol, TC)代谢的异常, 这些脂质代谢的改变能导致动脉粥样硬化, 从而诱发CHD. Chen等[49]的临床研究同样证实*H. pylori*感染可能会通过影响脂质代谢诱发动脉粥样硬化, 进而增加发生CHD的危险. 陈晶等[50]的研究发现CHD患者存在*H. pylori*感染时超敏C反应蛋白、尿酸、血浆纤维蛋白原、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)和血脂水平发生率明显升高, 重度感染者表现更为明显, 因此推测*H. pylori*感染促进了炎性反应的同时, 加重了患者脂质代谢紊乱, 可能促使动脉斑块的形成, 并会引起稳定斑块向不稳定斑块进展, 从而促进了动脉硬化的发生及发展. 有推测[51]其可能的机制为*H. pylori*感染引起的慢性炎性反应通过上调CRP、TNF、IL-6等的表达, 激活一系列激酶, 抑制脂蛋白脂肪酶活性, 脂蛋白脂肪酶活性的下降导致含高浓度脂肪的极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)的降解减少及TC、三酰甘油增加, 最终导致血脂代谢紊乱. 也有推测*H. pylori*通过诱导胃上皮细胞及巨噬细胞分泌的IL-6, IL-8和TNF-α刺激肝脏分泌VLDL-C及LDL-C从而引起血脂升高, 从而增加了CHD的发病风险.

4.3 免疫反应 近年来有学者对于免疫反应在*H. pylori*与心血管疾病的关系进行了一些探索. Füst等[52]研究发现*H. pylori*存在与人体内的可溶性热休克蛋白(heat shock protein, HSP)相似的抗原, *H. pylori*可以通过免疫模拟诱导宿主产生自身抗体, 诱发免疫失衡, 介导冠状动脉内膜的损害及斑块的不稳定性, 从而在CHD的疾病进展中发挥作用. 同样国外的研究[53]发现*H. pylori*感染产生的细菌热休克蛋白能通过免疫交叉启动机体对自身抗原的免疫应答, 从而导致血管的炎症及动脉粥样硬化的发生, 因此认为*H. pylori*感染可能通过激发自身免疫应答来参与CHD的发生和发展. Matusiak等[54]的临床研究发现CHD患者的*H. pylori*感染率及脂多糖结合蛋白(LBP)水平均显著升高, 而且与疾病的严重程度有关, 推测原因为*H. pylori*感染导致抗*H. pylori*热休克蛋白与LBP过度分泌, 与人类热休克蛋白60交叉抗原引发自身免疫反应, 通过原位免疫复合物的形成导致血管壁的损伤, 从而促进CDH血管病理的进展. 同样有学者研究[55]发现*H. pylori*的组织结构有利于其的定植和影响宿主的免疫反应, 他能影响自适应T淋巴细胞反应, 从而促进慢性感染的发展, 其抗原可能会影响血管内皮细胞, 通过直接与内皮细胞的相互作用, 间接地与白细胞或低密度脂蛋白形成复合物成为CHD的危险因素. Chalubinski等[56]的研究显示免疫反应在动脉粥样硬化形成中起到了特殊的作用, 主要是由T细胞亚群介导的适应性免疫反应, Th1/Th2平衡和Th1细胞能驱动的血管壁组织和免疫细胞的反应, 导致无效的组织再生, 血管壁的重塑发生, *H. pylori*感染引发的炎症反应为其启动因子, 机体的免疫反应可能会损害血管壁抗病菌抗体以及宿主血管的自身免疫交叉反应过程, 从而导致血管壁的炎症过程的非特异性激活.

4.4 血小板损伤 近年来研究发现, *H. pylori*感染除了激活炎症通路, 还可以通过引起血小板的损伤从而引发冠状动脉疾病的发生. 有学者[57]认为*H. pylori*感染刺激产生的细胞因子, 能促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 使血小板聚集功能加强, 导致血栓形成持续时间和数量增加, 这时一旦血管内皮受损, 就能促进动脉血栓形成, 进而加重冠状动脉栓塞. 动物模拟实验显

■应用要点

我国*H. pylori*感染率高, 心血管疾病发生率高, 相关研究不仅有助于进一步为冠心病(coronary heart disease, CHD)的发病机制提供理论依据, 还能缓解CHD给社会带来的公共健康负担. 另外, 如能确定*H. pylori*感染是心血管疾病的独立危险因子, 由于其感染的可治愈性, 从抗*H. pylori*感染角度防治心血管疾病, 将有助于为心血管疾病的治疗和预防提供新思路和新途径.

名词解释
高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症: 是指血浆或血清中游离及与蛋白结合的Hcy和混硫化物含量增高, 由甲硫氨酸代谢障碍引起. Hcy是心血管疾病发病的一个重要危险因子. 血液中增高的Hcy因为刺激血管壁引起动脉血管的损伤, 导致炎症和管壁的斑块形成, 最终引起心脏血流受阻, 因此高Hcy血症是冠心病一个独立、重要的危险因素.

示[3]: *H. pylori*释放的内毒素菌体LPS可以促进结合自身抗体的血小板与单核-巨噬细胞表面Fc受体的结合, 进而使血小板更易被吞噬破坏, 从而引起血小板的聚合和激活. 研究[58]发现*H. pylori*感染还可以引起血小板反应性增强, 其原因是*H. pylori*感染能刺激血管性假血友病因子的结合和P-选择素的活化, 导致机体的血脂紊乱、氧化应激反应与胰岛素抵抗增加, 从而促进心血管疾病的发生与发展. Chmiela等[4]的研究也证实*H. pylori*感染能通过调节P-选择素表达、Ca^{2+}信号传导途径引起血小板活化、脱颗粒, *H. pylori*菌体还可以结合血友病因子, 引起血小板凝集, 最终导致冠脉血栓的形成.

4.5 高同型半胱氨酸血症 同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸循环过程中的正常代谢产物, 当机体出现高Hcy时他可与低密度脂蛋白形成复合体, 随后被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞, 从而加速动脉粥样硬化的过程; Hcy还可作用于内皮细胞引起氧自由基的产生和一氧化氮的降解, 从而诱发并加重心血管事件发生[42]. 研究[59]证实*H. pylori*感染通常是在童年时期获得的, 患者感染持续的时间较长, 在其相关性胃病中, 维生素B_6、维生素B_{12}、四氢叶酸的吸收减少, 他们是甲硫氨酸代谢过程中的重要辅助因子, 这些因子的缺乏可能导致甲基化衰竭和高Hcy, 高Hcy血症可损伤血管内皮, 导致血栓形成, 可直接或间接地启动及加速动脉粥样硬化的发展过程, 促进CHD的发生、演变. 沈云峰等[60]应用多元Logistic回归分析危险因素对CHD的影响发现, *H. pylori*感染可能通过影响Hcy水平而在CHD的发生、发展中起着一定的作用. 同样的临床对照研究[61]发现*H. pylori*感染阳性的CHD患者血清Hcy表达水平明显高于*H. pylori*感染阴性患者($P<0.05$), 显示CHD中患者血清Hcy表达水平的升高可能与*H. pylori*感染有关, 推测*H. pylori*感染可能通过影响机体吸收维生素B12和叶酸等, 从而影响体内Hcy浓度, 因此认为血清Hcy表达水平可能是预测CHD患者病情及预后的一个有用指标.

4.6 内皮功能障碍 在生理条件下内皮细胞通过旁分泌作用的内皮源性血管收缩因子和内皮源性血管舒张因子之间的平衡使血管张力保持正常, 保证器官血液灌流, 他不仅起一种机械的屏障作用, 还参与多种调节机制. *H. pylori*慢性感染触发炎症释放引发E-选择素(内皮细胞)、P选择素(血小板)和L选择素(白细胞)表达的增加以及细胞间黏附分子-1、血管间黏附分子-1和单核细胞趋化蛋白-1的升高, 从而导致血管张力增加, 血管壁重塑, 血管炎症, 内皮功能障碍, 这些过程有助于动脉粥样硬化或斑块的不稳定性[5]. 另外*H. pylori*本身的某些成分和释放的毒力因子可通过对单核-巨噬细胞的趋化作用使其向血管内皮迁移, 并诱导其异常分泌氧化代谢产物oxLDL和超氧化离子, 进而损伤内皮细胞, 激活的巨噬细胞还可以通过促进TGF-β等多种内皮生长调控因子的产生, 并在其协同作用下促进平滑肌细胞以及成纤维细胞的迁移与增生, 他们可以在吞噬大量脂质后转变为泡沫细胞, 从而促进动脉粥样硬化的形成[42]. 马杰等[62]的研究认为*H. pylori*感染可诱发全身性的炎性反应和免疫反应, 导致血管内皮受损或功能障碍, 促进动脉粥样硬化的发生和进展. 也有研究者[57]认为*H. pylori*感染可通过改变自主神经系统功能, 增加交感-迷走神经紧张, 使心率增高, 导致内皮功能紊乱. 国外学者[44]利用形态学、免疫他技术和高度敏感的PCR技术在动脉粥样硬化的标本中发现*H. pylori*, 表明*H. pylori*感染可直接作用于动脉壁, 引起局部炎症导致内皮功能障碍, 影响动脉粥样斑块的稳定性, 增加发生斑块破裂的风险, 从而影响血脂、血糖的代谢, 增加心血管事件的风险.

4.7 细菌毒素 *H. pylori*感染后, 毒力型CagA阳性菌株产生抗CagA抗体能与血管平滑肌细胞及内皮细胞相关抗原蛋白发生交叉免疫反应, 导致血管内皮细胞受损和功能障碍, 从而启动动脉粥样硬化的病理演变过程, 还能进一步与粥样硬化斑块内的内皮细胞、成纤维细胞等发生交叉免疫反应, 激活斑块内炎性细胞, 影响斑块稳定性, 使斑块易于脱落, 从而导致心血管疾病的发生. CagA阳性*H. pylori*释放的外膜泡携带CagA蛋白, 突破胃黏膜上皮细胞屏障入血, 在循环中稳定存在, 被血管内皮细胞内吞后引起受体细胞一系列炎症及细胞因子的变化, 导致内皮损伤和功能变化等, 促进动脉粥样硬化的形成[63]. 周发英等[64]探讨了*H. pylori*外膜泡对人脐静脉内皮细胞的作用及机制, 他们通过免疫印迹法检测发现CagA阳性*H. pylori*菌体及外膜泡中均有CagA蛋白高表达,

*H. pylori*外膜泡能够抑制血管内皮细胞的增殖并促进其调亡, 其凋亡的发生可能与天冬氨酸蛋白水解酶3的激活及Bcl-2家族的Bcl-2/Bax表达比例失衡有关. 这些研究提示, *H. pylori*感染后通过释放外膜泡不仅可能引起受体细胞增殖、凋亡等功能变化, 还能够参与免疫炎性反应, 这为*H. pylori*外膜泡引起动脉粥样硬化形成提供了新的依据. 国外的研究[65,66]同样发现了*H. pylori*外膜泡与细胞外囊泡的生成、释放、大小及结构相似, 是革兰阴性杆菌释放毒素的一种重要载体和主要途径, 细胞外囊泡可以携带蛋白质、微小RNA、DNA等生物大分子转移至受体细胞, 并且调节受体细胞相关蛋白表达, 进而影响受体细胞的生物学功能, 在动脉粥样硬化及其导致的心血管疾病中扮演了重要角色.

5 结论

心血管疾病是一个多因素的疾病, 经典的危险因素不能解释所有原因. 尽管已有不少的*H. pylori*与心血管疾病之间的流行病学调查报道, 但两者之间的关联仍然是不确定的, *H. pylori*在心血管疾病中究竟扮演着什么角色, 这些都需要进行大样本随机对照研究及前瞻性研究验证两者的相关性. 我国*H. pylori*感染率高, 心血管疾病发生率高, 相关研究不仅有助于进一步为CHD的发病机制提供理论依据, 还能缓解CHD给社会带来的公共健康负担. 另外, 如能确定*H. pylori*感染是心血管疾病的独立危险因子, 由于其感染的可治愈性, 从抗*H. pylori*感染角度防治心血管疾病, 将有助于为心血管疾病的治疗和预防提供新思路和新途径.

6 参考文献

1 Pacifico L, Osborn JF, Tromba V, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. Helicobacter pylori infection and extragastric disorders in children: a critical update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1379-1401 [PMID: 24587617 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1379]

2 Sofia S, Melone A, Manzoli L, De Ciantis P, Varrato E, Di Filippo R, Vittorini P, Balsano C. Cardiovascular and cerebrovascular events pre- and post-earthquake of 6 April 2009: the Abruzzo' s experience. *Am J Hypertens* 2012; 25: 556-560 [PMID: 22318513 DOI: 10.1038/ajh.2012.4]

3 Kucukazman M, Yeniova O, Dal K, Yavuz B. Helicobacter pylori and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3731-3741 [PMID: 26502864]

4 Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. Helicobacter pylori vs coronary heart disease - searching for connections. *World J Cardiol* 2015; 7: 187-203 [PMID: 25914788 DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.187]

5 Lai CY, Yang TY, Lin CL, Kao CH. Helicobacter pylori infection and the risk of acute coronary syndrome: a nationwide retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 69-74 [PMID: 25063740 DOI: 10.1007/s10096-014-2207-7]

6 Vafaeimanesh J, Hejazi SF, Damanpak V, Vahedian M, Sattari M, Seyyedmajidi M. Association of Helicobacter pylori infection with coronary artery disease: is Helicobacter pylori a risk factor? *ScientificWorldJ* 2014; 2014: 516354 [PMID: 24574896 DOI: 10.1155/2014/516354]

7 Longo-Mbenza B, Nsenga JN, Mokondjimobe E, Gombet T, Assori IN, Ibara JR, Ellenga-Mbolla B, Vangu DN, Fuele SM. Helicobacter pylori infection is identified as a cardiovascular risk factor in Central Africans. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 6: 455-461 [PMID: 22923995 DOI: 10.2147/VHRM.s28680]

8 Rogha M, Nikvarz M, Pourmoghaddas Z, Shirneshan K, Dadkhah D, Pourmoghaddas M. Is helicobacter pylori infection a risk factor for coronary heart disease? *ARYA Atheroscler* 2012; 8: 5-8 [PMID: 23056092]

9 王成, 刘艳宾, 韩明磊. 幽门螺杆菌感染与冠心病发病的相关性研究. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 3526-3527

10 Sun J, Rangan P, Bhat SS, Liu L. A Meta-Analysis of the Association between Helicobacter pylori Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies. *Helicobacter* 2016; 21: 11-23 [PMID: 25997465 DOI: 10.1111/hel.12234]

11 Liu J, Wang F, Shi S. Helicobacter pylori Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20,000 Participants. *Helicobacter* 2015; 20: 176-183 [PMID: 25382293 DOI: 10.1111/hel.12188]

12 Shrikhande SN, Zodpey SP, Negandhi H. A case-control study examining association between infectious agents and acute myocardial infarction. *Indian J Public Health* 2014; 58: 106-109 [PMID: 24820983 DOI: 10.4103/0019-557X.132285]

13 韩文杰, 刘恒亮, 耿国英. 幽门螺杆菌感染对老年心脑血管疾病的影响分析. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 3521-3523

14 Teawtrakul N, Sawadpanich K, Sirijerachai C, Chansung K, Wanitpongpun C. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with Helicobacter pylori-positive chronic immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2014; 25: 548-551 [PMID: 24176049 DOI: 10.3109/09537104.2013.841883]

15 Constantinescu CA, Constantinescu EM. Is There A Difference In The Incidence Of Helicobacter Pylori Infection In Patients With Some Chronic Diseases? *Roum Arch Microbiol Immunol* 2014; 73: 65-68 [PMID: 26201120]

16 Vahdat K, Pourbehi MR, Ostovar A, Hadavand F, Bolkheir A, Assadi M, Farrokhnia M, Nabipour I. Association of pathogen burden and hypertension: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1140-1147 [PMID: 23744497 DOI: 10.1093/ajh/hpt083]

同行评价

本综述对*H. pylori*感染与心血管疾病关系及可能机制进行了详细阐述, 文字流畅, 逻辑性强, 对临床有一定的指导价值.

17 Eskandarian R, Ghorbani R, Shiyasi M, Momeni B, Hajifathalian K, Madani M. Prognostic role of Helicobacter pylori infection in acute coronary syndrome: a prospective cohort study. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23: 131-135 [PMID: 22555636 DOI: 10.5830/CVJA-2011-016]

18 Park MJ, Choi SH, Kim D, Kang SJ, Chung SJ, Choi SY, Yoon DH, Lim SH, Kim YS, Yim JY, Kim JS, Jung HC. Association between Helicobacter pylori Seropositivity and the Coronary Artery Calcium Score in a Screening Population. *Gut Liver* 2011; 5: 321-327 [PMID: 21927661 DOI: 10.5009/qnl.2011.5.3.321]

19 Laek B, Szklo M, McClelland RL, Ding J, Tsai MY, Bluemke DA, Tracy R, Matsushita K. The prospective association of Chlamydia pneumoniae and four other pathogens with development of coronary artery calcium: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2013; 230: 268-274 [PMID: 24075755 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.053]

20 Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between Helicobacter pylori and mortality in the NHANES III study. *Gut* 2013; 62: 1262-1269 [PMID: 23303440 DOI: 10.1136/qutjnl-2012-303018]

21 Figura N, Palazzuoli A, Vaira D, Campagna M, Moretti E, Iacoponi F, Giordano N, Clemente S, Nuti R, Ponzetto A. Cross-sectional study: CagA-positive Helicobacter pylori infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide. *J Clin Pathol* 2014; 67: 251-257 [PMID: 24334757 DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201743]

22 Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. The combination of Helicobacter pylori- and cytotoxin-associated gene-A seropositivity in relation to the risk of myocardial infarction in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based study. *Atherosclerosis* 2013; 230: 67-72 [PMID: 23958254 DOI: 10.1016/atherosclerosis.2013.06.013]

23 Rasmi Y, Raeisi S, Seyyed Mohammadzad MH. Association of inflammation and cytotoxin-associated gene a positive strains of helicobacter pylori in cardiac syndrome x. *Helicobacter* 2012; 17: 116-120 [PMID: 22404441 DOI: 10.1111/i.1523-5378.2011.00923.x]

24 Wang ZW, Li Y, Huang LY, Guan QK, Xu DW, Zhou WK, Zhang XZ. Helicobacter pylori infection contributes to high risk of ischemic stroke: evidence from a meta-analysis. *J Neurol* 2012; 259: 2527-2537 [PMID: 22688569 DOI: 10.1007/s00415-012-6558-7]

25 Shmuely H, Wattad M, Solodky A, Yahav J, Samra Z, Zafrir N. Association of Helicobacter pylori with coronary artery disease and myocardial infarction assessed by myocardial perfusion imaging. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 341-346 [PMID: 25058994]

26 Rogha M, Dadkhah D, Pourmoghaddas Z, Shirneshan K, Nikvarz M, Pourmoghaddas M. Association of helicobacter pylori infection with severity of coronary heart disease. *ARYA Atheroscler* 2012; 7: 138-141 [PMID: 23205045]

27 Yu M, Zhang Y, Yang Z, Ding J, Xie C, Lu N. Association between Helicobacter pylori infection and stroke: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2233-2239 [PMID: 25263434 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.020]

28 Schöttker B, Adamu MA, Weck MN, Müller H, Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2012; 220: 569-574 [PMID: 22189198 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.029]

29 Huang WS, Tseng CH, Lin CL, Tsai CH, Kao CH. Helicobacter pylori infection increases subsequent ischemic stroke risk: a nationwide population-based retrospective cohort study. *QJM* 2014; 107: 969-975 [PMID: 24890556 DOI: 10.1093/qjmed/hcu117]

30 Zuin M, Rigatelli G, Del Favero G, Picariello C, Meggiato T, Conte L, Faggian G, Zuliani G, Roncon L. Coronary artery disease and Helicobacter pylori infection: Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? *Int J Cardiol* 2016; 223: 711-712 [PMID: 27573593 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.320]

31 刘卓钦. 抗幽门螺杆菌治疗对CHD治疗效果的影响研究. 实用心脑肺血管杂志 2014; 22: 47-48

32 张莉, 王聪恋, 殷芳. 根除幽门螺杆菌治疗对急性冠状动脉综合征患者炎症介质及预后的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 128

33 袁君君, 钱明, 刘增香, 李振东. 健康体检人群幽门螺杆菌感染与血脂关系的探讨. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 545-546

34 Sharma V, Aggarwal A. Helicobacter pylori: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J Cardiol* 2015; 7: 19-25 [PMID: 25632315 DOI: 10.4330/wjc.v7.i1.19]

35 Pothineni NV, Delongchamp R, Vallurupalli S, Ding Z, Dai Y, Hagedorn CH, Mehta JL. Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1841-1845 [PMID: 25438910 DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.09.020]

36 Rezaee-Zavareh MS, Tohidi M, Sabouri A, Ramezani-Binabaj M, Sadeghi-Ghahrodi M, Einollahi B. Infectious and coronary artery disease. *ARYA Atheroscler* 2016; 12: 41-49 [PMID: 27114736]

37 Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and Atherosclerosis Development. *Arch Med Res* 2015; 46: 339-350 [PMID: 26004263 DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.05.006]

38 Slomiany BL, Slomiany A. Helicobacter pylori-induced changes in microtubule dynamics conferred by α-tubulin phosphorylation on Ser/Tyr mediate gastric mucosal secretion of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its modulation by ghrelin. *Inflammopharmacology* 2016; 24: 197-205 [PMID: 27613723 DOI: 10.1007/s10787-016-0278-z]

39 Nam SY, Ryu KH, Park BJ, Park S. Effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on lipid profiles and cardiovascular diseases. *Helicobacter* 2015; 20: 125-132 [PMID: 25382033 DOI: 10.1111/hel.12182]

40 Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*

2013; 168: 5126-5134 [PMID: 23978367 DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.113]
41 Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohrui T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ina K, Nomura H. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 10 [PMID: 23302697 DOI: 10.1186/1475-2840-12-10]
42 Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol* 2015; 7: 134-143 [PMID: 25810813 DOI: 10.4330/wjc.v7.i3.134]
43 Gruppen EG, Riphagen IJ, Connelly MA, Otvos JD, Bakker SJ, Dullaart RP. GlycA, a Pro-Inflammatory Glycoprotein Biomarker, and Incident Cardiovascular Disease: Relationship with C-Reactive Protein and Renal Function. *PLoS One* 2015; 10: e0139057 [PMID: 26398105 DOI: 10.1371/journal.pone.0139057]
44 Ock SY, Cho KI, Kim HJ, Lee NY, Kim EJ, Kim NK, Lee WH, Yeo GE, Heo JJ, Han YJ, Cha TJ. The impacts of C-reactive protein and atrial fibrillation on carotid atherosclerosis and ischemic stroke in patients with suspected ischemic cerebrovascular disease: a single-center retrospective observational cohort study. *Korean Circ J* 2013; 43: 796-803 [PMID: 24385990 DOI: 10.4070/kcj.2013.43.12.796]
45 Budzyński J, Wiśniewska J, Ciecierski M, Kędzia A. Association between Bacterial Infection and Peripheral Vascular Disease: A Review. *Int J Angiol* 2016; 25: 3-13 [PMID: 26900306 DOI: 10.1055/s-0035-1547385]
46 Slomiany BL, Slomiany A. Involvement of p38 MAPK-dependent activator protein (AP-1) activation in modulation of gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori by ghrelin. *Inflammopharmacology* 2013; 21: 67-78 [PMID: 22669511 DOI: 10.1007/s10787-012-0141-9]
47 Slomiany BL, Slomiany A. Induction in gastric mucosal prostaglandin and nitric oxide by Helicobacter pylori is dependent on MAPK/ERK-mediated activation of IKK-β and cPLA2: modulatory effect of ghrelin. *Inflammopharmacology* 2013; 21: 241-251 [PMID: 23563696 DOI: 10.1007/s10787-013-0169-5]
48 Slomiany BL, Slomiany A. Helicobacter pylori-induced gastric mucosal TGF-α ectodomain shedding and EGFR transactivation involves Rac1/p38 MAPK-dependent TACE activation. *Inflammopharmacology* 2016; 24: 23-31 [PMID: 26658844 DOI: 10.1007/s10787-015-0254-z]
49 Chen BF, Xu X, Deng Y, Ma SC, Tang LQ, Zhang SB, Chen ZF. Relationship between Helicobacter pylori infection and serum interleukin-18 in patients with carotid atherosclerosis. *Helicobacter* 2013; 18: 124-128 [PMID: 23121308 DOI: 10.1111/hel.12014]
50 陈晶, 付娟, 刘娜, 刘军利, 碗方艳. 幽门螺杆菌感染对CHD患者相关指标及颈动脉硬化的影响. 中华医院感染医学杂志 2016; 26: 2972-2974
51 程丹丹, 何丛, 吕农华. 幽门螺杆菌感染与代谢综合征的研究进展. 中华消化杂志 2016; 36: 68-70
52 Füst G, Uray K, Bene L, Hudecz F, Karádi I, Prohászka Z. Comparison of epitope specificity of anti-heat shock protein 60/65 IgG type antibodies in the sera of healthy subjects, patients with coronary heart disease and inflammatory bowel disease. *Cell Stress Chaperones* 2012; 17: 215-227 [PMID: 22038196 DOI: 10.1007/s12192-011-0301-7]
53 Sun C, Ji H, Yu J, Wang J. Effect of HSP65 on the expression of adhesion molecules in mice heart endothelial cells. *Inflammation* 2012; 35: 1049-1057 [PMID: 22160869 DOI: 10.1007/s10753-011-9410-9]
54 Matusiak A, Chałubiński M, Broncel M, Rechciński T, Rudnicka K, Miszczyk E, Walencka M, Strapagiel D, Gajewski A, Chmiela M. Putative consequences of exposure to Helicobacter pylori infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation. *Arch Med Sci* 2016; 12: 45-54 [PMID: 26925118 DOI: 10.5114/aoms.2015.50772]
55 Izadi M, Fazel M, Sharubandi SH, Saadat SH, Farahani MM, Nasseri MH, Dabiri H, SafiAryan R, Esfahani AA, Ahmadi A, Jonaidi Jafari N, Ranjbar R, Jamali-Moghaddam SR, Kazemi-Saleh D, Kalantar-Motamed MH, Taheri S. Helicobacter species in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 307-311 [PMID: 22104005 DOI: 10.1016/j.carpath.2011.09.011]
56 Chalubinski M, Wojdan K, Dorantowicz R, Jackowska P, Gorzelak P, Broncel M. Comprehensive insight into immune regulatory mechanisms and vascular wall determinants of atherogenesis - emerging perspectives of immunomodulation. *Arch Med Sci* 2013; 9: 159-165 [PMID: 23515919 DOI: 10.5114/aoms.2013.33355]
57 高仕霖, 张连峰, 时永全. 幽门螺杆菌感染相关胃外疾病研究进展. 中华消化杂志 2016; 36: 65-67
58 Budzyński J, Koziński M, Kłopocka M, Kubica JM, Kubica J. Clinical significance of Helicobacter pylori infection in patients with acute coronary syndromes: an overview of current evidence. *Clin Res Cardiol* 2014; 103: 855-886 [PMID: 24817551 DOI: 10.1007/s00392-014-0720-4]
59 Lina TT, Alzahrani S, Gonzalez J, Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Immune evasion strategies used by Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12753-12766 [PMID: 25278676 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12753]
60 沈云峰, 胡远贵, 张洪波. 细胞毒素相关蛋白型幽门螺杆菌感染与CHD患者血清炎性因子及同型半胱氨酸水平的相关性研究. 中国循环杂志 2015; 30: 119-122
61 赵肖丽, 任应鹏, 解春琴. CHD患者幽门螺杆菌感染与胱抑素C、同型半胱氨酸、血脂关系探讨. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 272-274
62 马杰, 杨明, 韩波, 赵燕, 徐源, 骆景光, 揭秉章. 幽门螺杆菌感染与CHD患者颈动脉斑块的关系. 中国医师进修杂志 2015; 37: 4-7
63 Chmiela M, Miszczyk E, Rudnicka K. Structural modifications of Helicobacter pylori lipopolysaccharide: an idea for how to live in peace. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9882-9897 [PMID: 25110419 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9882]
64 周发英, 蔡晋, 陈彩宇. 幽门螺杆菌外膜泡对人脐静脉内皮细胞的促调亡作用. 第三军医大学学报 2014; 36: 906-909

65 Cai J, Han Y, Ren H, Chen C, He D, Zhou L, Eisner GM, Asico LD, Jose PA, Zeng C. Extracellular vesicle-mediated transfer of donor genomic DNA to recipient cells is a novel mechanism for genetic influence between cells. *J Mol Cell Biol* 2013; 5: 227-238 [PMID: 23580760 DOI: 10.1093/jmcb/mjt011]

66 Cai J, Wu G, Tan X, Han Y, Chen C, Li C, Wang N, Zou X, Chen X, Zhou F, He D, Zhou L, Jose PA, Zeng C. Transferred BCR/ABL DNA from K562 extracellular vesicles causes chronic myeloid leukemia in immunodeficient mice. *PLoS One* 2014; 9: e105200 [PMID: 25133686 DOI: 10.1371/journal.pone.0105200]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1265-1271

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1265 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

神经营养因子和趋化因子与胰腺癌神经浸润的研究进展

雷亮亮, 杨延辉, 刘江波, 刘德纯

雷亮亮, 杨延辉, 刘江波, 刘德纯, 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院普通外科 河南省洛阳市 471000

雷亮亮, 住院医师, 主要从事胰腺、乳腺、甲状腺肿瘤基础和临床研究

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. U1504815.

作者贡献分布: 本文综述由雷亮亮与杨延辉完成; 刘江波与刘德纯审校.

通讯作者: 刘江波, 主治医师, 471000, 河南省洛阳市景华路24号, 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院普通外科. jiangboliuxing@163.com

收稿日期: 2017-03-17
修回日期: 2017-04-06
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-18

Role of neurotrophic factors and chemokines in perineural invasion in pancreatic cancer

Liang-Liang Lei, Yan-Hui Yang, Jiang-Bo Liu, De-Chun Liu

Liang-Liang Lei, Yan-Hui Yang, Jiang-Bo Liu, De-Chun Liu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471000, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. U1504815.

Correspondence to: Jiang-Bo Liu, Attending Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology, 24 Jinghua Road, Luoyang 471000, He'nan Province, China. jiangboliuxing@163.com

Received: 2017-03-17
Revised: 2017-04-06
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-05-18

Abstract

Perineural invasion (PNI) is the process that cancer cells invade surrounding nerve tissue and grow infiltratively along the nerve bundle or into the nerve bundle membrane. PNI is a special pathway of tumor metastasis, has a high incidence in pancreatic cancer, and is one of the most important biological characteristics of pancreatic cancer. PNI is also one of the most important causes of easy recurrence and cancer-related pain in pancreatic cancer after surgery, closely correlating with poor prognosis and low survival rate. The mechanism of PNI is very complex and involves a variety of biomolecules and signaling pathways. Neurotrophic factors and chemokines play a critical role in PNI in pancreatic cancer. A variety of neurotrophic factors and chemokines are involved in the relevant signal pathway and promote the interaction between cancer cells and nerves, resulting in PNI in pancreatic cancer. In this paper, we review the advances in the understanding of the role of neurotrophic factors and chemokines in PNI in pancreatic cancer.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Invasion and metastasis; Perineural invasion; Neurotrophic factors; Chemokines

Lei LL, Yang YH, Liu JB, Liu DC. Role of neurotrophic factors and chemokines in perineural invasion in pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1265-1271 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1265.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1265

背景资料

头颈癌、胰腺癌、前列腺癌等肿瘤中均易发生神经浸润(perineural invasion, PNI), 胰腺癌PNI发生率高达70%-100%, 占所有发生PNI肿瘤首位, 是胰腺癌侵袭转移的重要特征. PNI是导致胰腺癌手术后高复发率主要原因之一, 进行相关研究可揭示PNI机制, 有利于降低复发转移.

同行评议者

孙象军, 副主任医师, 临沂市人民医院; 王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科); 尉继伟, 教授, 主任医师, 大同大学附属医院胸外科

研发前沿

PNI发生机制十分复杂. 肿瘤细胞与神经细胞表达的一些分子之间的相互作用对PNI的发生至关重要. 神经营养因子家族和趋化因子及其受体在胰腺癌PNI中扮演重要角色, PNI与患者低生存率显著相关, 进行研究有助于改善患者预后.

摘要

胰腺癌癌细胞浸润神经组织, 沿神经或进入神经束膜内沿束膜间隙浸润生长, 即发生神经浸润(perineural invasion, PNI). PNI是特殊的肿瘤转移通路, 在胰腺癌中的发生率极高, 为胰腺癌的重要生物学特性之一, 被认为是导致胰腺癌手术后高复发率和胰腺癌相关疼痛的最主要原因之一, 与患者不良预后和低存活率密切相关. PNI发生的机制十分复杂, 涉及多种生物分子和信号途径. 神经营养因子和趋化因子参与相关信号通路, 促进癌细胞神经交互作用, 导致胰腺癌PNI发生, 在胰腺癌PNI中扮演重要角色. 本文将神经营养因子家族和趋化因子与胰腺癌PNI的研究进展作一综述.

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

关键词: 胰腺肿瘤; 侵袭转移; 神经浸润; 神经营养因子; 趋化因子

核心提要: 胰腺癌神经浸润(perineural invasion, PNI)是导致胰腺癌术后高复发率和胰腺癌相关疼痛的最主要原因之一, 其发生机制十分复杂, 涉及多种生物分子和信号途径. 本文将与胰腺癌PNI最密切相关的神经营养因子家族和趋化因子的研究进展作一综述.

雷亮亮, 杨延辉, 刘江波, 刘德纯. 神经营养因子和趋化因子与胰腺癌神经浸润的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1265-1271 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1265.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1265

0 引言

浸润与转移是肿瘤最具特征性的生物学特性之一. 除局部浸润、血道、和淋巴道三种恶性肿瘤经典浸润与转移途径外, 肿瘤还可在神经纤维周围发生浸润并沿神经发生转移, 即神经浸润(perineural invasion, PNI)[1]. PNI指肿瘤细胞侵犯组织周围神经, 沿神经纤维或进入神经束膜内侵袭生长的浸润转移现象, 组织学上表现为癌组织呈偏心或同心圆鞘样包绕神经或刀割样切断神经, 是导致肿瘤扩散及疼痛产生的一个过程, 是恶性肿瘤经典转移途径之外的一种转移方式[2,3].

头颈癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌等肿瘤中均易发生PNI[4,5]. 胰腺癌中PNI的发生率高达70%-100%, 占所有发生PNI的肿瘤首位, 是胰腺癌侵袭转移的重要特征[1,6]. PNI被认为是导致胰腺癌手术后高复发率和胰腺癌相关疼痛的最主要原因之一, 与患者不良预后和低存活率密切相关[1,7-10].

PNI是一个多种因子及信号通路参与的过程. 肿瘤细胞与神经细胞表达的一些分子之间的相互作用对PNI的发生至关重要[4,8]. 神经营养因子(neurotrophic factors, NTs)家族和趋化因子及其受体在胰腺癌PNI中扮演重要角色, 是与胰腺癌PNI最密切的信号因子, 本文将相关研究进展作一综述.

1 胰腺癌PNI的解剖因素

周围神经由外膜、束膜和内膜3层膜覆盖, 肿瘤细胞浸润生长至神经膜下或神经纤维间隙中即为PNI[1]. 研究[2,8]认为, PNI的发生与胰腺癌细胞的嗜神经性及胰腺组织贴近神经丛等因素有关: 胰腺组织及周围的神经丛含有丰富的神经分布, 神经周围间隙中张力较低, 易于肿瘤生长, 当肿瘤发生时, 可增加癌细胞与神经的快速接触, 癌细胞即在平面最小阻力处即神经束膜的薄弱部位侵入神经, 并在神经周围间隙内连续浸润, 到达远处形成新的转移灶.

2 神经营养因子家族及其受体与PNI

NTs家族及其受体在PNI发生中的作用已得到广泛关注[11-13]. NTs家族主要包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子、胶质细胞源性神经营养因子(glial derived neurotropic factor, GDNF)、神经营养因子-3、神经营养因子-4/5等成员. NT受体主要包括高亲和力的酪氨酸激酶(tropomyosin-receptor kinase, Trk)、低亲和力的神经营养因子受体p75(p75 neurotrophin receptor, $p75^{NTR}$), 胶质细胞源性神经营养因子家族受体(GDNF receptor)[14,15]. 因NTs及其受体相互共表达于胰腺癌细胞和癌周围神经, 因此两者之间的信号交互可能促进了PNI发生[12,16].

2.1 NGF信号与胰腺癌细胞生长、侵袭及PNI

NGF是最早发现的神经营养因子家族成员, 可促进和维持机体特异性神经元生长、存活和分化. NGF及其受体分布在胰腺癌细胞和周围神经[8]. NGF在胰腺癌组织中高表达, 可促进癌细胞增殖和侵袭, 与胰腺癌不良预后和癌痛相关[17-19]. 胰腺癌组织提取物可促使胰腺癌

组织中神经突、神经网生长, 而去除提取物中的NGF和Artemin后这种刺激作用消除, 提示NGF和Artemin促使胰腺癌组织中的神经病变, 导致PNI发生[12]. 研究证实高表达NGF和TrkA的胰腺癌组织中更易发现PNI, 与高表达NGF和其受体TrkA的胰腺癌细胞增殖和侵袭能力增强有关[18]; 此外, 胰腺癌组织中NGF表达与肌间神经丛的神经突密度密切相关也可能是PNI发生的神经病变基础或者表现[12]. 体外研究[16]显示, 沉默NGF和相关受体或应用TrkA抑制剂GW441756可降低胰腺癌细胞的增殖、侵袭、及向大鼠背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的迁移生长能力. 此外, 对NGF低亲和力的$p75^{NTR}$表达水平也与胰腺癌PNI有关[20]. 有观点认为TrkA和$p75^{NTR}$表达比率决定了PNI的发生: 胰腺癌细胞TrkA和$p75^{NTR}$同时表达可促进NGF对肿瘤细胞的刺激生长作用, 而仅$p75^{NTR}$表达时, 可能产生生长抑制作用[21].

2.2 抑制NF-κB信号活化可阻断NGF信号介导的癌细胞-神经交互性生长 胰腺癌中核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路呈持续活化状态, 可介导癌细胞增殖、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和侵袭, 对胰腺癌发生发展具有重要作用[22,23]. 一种新的胰腺癌潜在治疗药物Minnelide, 雷公藤甲素类似物, 即是通过抑制NF-κB信号降低EMT相关因子表达阻止癌细胞侵袭, 并降低神经营养因子(artemin、GDNF、NGF)和其受体(TrkA、TrkB、GRFa3、$p75^{NTR}$)表达而中断癌细胞神经信号通讯, 从而抑制NGF介导的癌细胞-DRG交互生长, 在体内外抑制胰腺癌发生侵袭转移及PNI, 而这些作用可被NF-κB信号活化因子IKK表达质粒逆转[24]. 这些证据证实抑制NF-κB信号活化可阻断NGF信号介导胰腺癌PNI.

2.3 β-NGF与胰腺癌PNI β-NGF是NGF重要的功能基团, 通过自分泌、旁分泌和靶源性分泌等方式作用于神经元, 在外周和中枢神经系统的生长发育、损伤的修复等过程中发挥重要作用[11]. 外源性β-NGF可促使胰腺癌细胞增殖活性增加, 通过激活某些信号通路调节E-钙黏蛋白和金属基质蛋白酶-2的表达而增强胰腺癌细胞侵袭迁移能力[25,26]. β-NGF参与胰腺癌的发生发展, 与癌细胞的嗜神经性呈正相关, 这可能与NGF通过旁分泌和神经细胞TrkA结合, 或自分泌激活细胞内信号传导通路, 从而促进癌细胞与神经细胞间相互趋化生长而发生PNI[27,28].

2.4 胶质细胞源性神经生长因子及其受体与PNI GDNF因子家族在胰腺癌PNI过程中起重要作用. GDNF家族主要分子包括GDNF、GDNF受体α1(GDNF receptor α1, GFRα1)/RET(c-ret促癌基因产物RET为GFRα1共受体)、GFRα3、GFRα3-RET和Artemin等, 这些分子参与了胰腺癌PNI发生, 与患者预后相关[12,29,30]. 研究[12]证实胰腺癌细胞表达Artemin可促使胰腺癌神经病变发生, 增加神经突生长, 导致PNI. GFRα3和Artemin的相互作用能促进胰腺癌的侵袭行为, 后者与胰腺癌细胞的嗜神经性有关[30]. 神经细胞分泌GDNF, 通过与胰腺癌细胞表面RET结合, 增强癌细胞侵袭迁移能力, 趋化其向PNI生长[31]. GFRα1-RET为PNI相关的GDNF信号途径中的重要分子之一. GDNF除与癌细胞表面表达的GFRα1结合激活一系列信号通路促进癌细胞侵袭转移发生PNI外, 神经也可以分泌可溶性GFRα1和GDNF并结合, 激活癌细胞表面RET, 从而活化下游信号, 上调癌细胞侵袭能力, 促使PNI发生[15,31,32]. 此外, 研究[1,33]证实, 肿瘤微环境中, 巨噬细胞也可分泌GDNF, 通过激活胰腺癌细胞GFRα1/REST信号及下游的胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK), 增强癌细胞的侵袭能力, 促使癌细胞与神经交互浸润生长发生PNI.

3 趋化因子及其受体与PNI

趋化因子及其受体在肿瘤发生发展中的角色一直备受重视[1,34,35]. 趋化因子可改变癌细胞的迁移行为和促进肿瘤进展; 而趋化因子受体可通过介导癌细胞归巢增强癌细胞的侵袭和转移能力[1,3]. 如CXCL12-CXCR7轴促使胰腺癌细胞的迁移和侵袭, 其过表达可预测胰腺癌的不良预后[36]; CCL21/CCR7通过调节EMT和ERK/NF-κB途径促进CD133+胰腺癌细胞的增殖和转移[35]. 胰腺癌细胞中存在多种趋化因子及其受体. 已发现多种趋化因子, 如CXCR2、CXCR4、CX3CR1、CX3CL1等与胰腺癌PNI关系密切. 这些趋化因子与受体及相关信号通路在胰腺癌PNI中扮演着重要角色.

3.1 趋化因子受体CXCR2与PNI CXCR2是人

相关报道
神经营养因子(neurotrophic factors, NTs)家族及其受体在PNI发生中的作用已得到广泛关注. Bapat等学者对NTs家族和其受体进行了研究, 发现NTs及其受体相互共表达于胰腺癌细胞和癌周围神经, 两者之间的信号交互促进了PNI发生. 趋化因子及其受体在肿瘤发生发展中的角色一直备受重视.

创新盘点

NTs和趋化因子是与胰腺癌PNI最密切相关的信号分子. 本文综述了NTs家族及趋化因子在胰腺癌PNI发生中的作用及相关的分子机制, 为掌握PNI研究动向提供理论基础.

CXC趋化因子CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5和CXCL8的G-蛋白偶联受体. CXCR2参与多种肿瘤生物学行为. 如CXCR2可诱导肿瘤血管生成; 参与免疫功能, 调控中性粒细胞到达炎症部位聚集[37]; CXCL5/CXCR2通路可通过PI3K/Akt/GSK-3β/Snail信号传导而激活促进肝细胞癌EMT和肿瘤转移[38].

CXCR2及其配体在胰腺癌细胞中表达上调可促使PNI, 是胰腺癌患者预后不良的标志物[39]; 其表达缺失可调控KRAS蛋白和ERK通路水平下调, 从而抑制的胰腺癌细胞生长[40,41]. 在治疗晚期胰腺癌的小鼠模型中, 协同抑制CXCR2和PD1, 可以延长存活率[42].

3.2 趋化因子受体CXCR4与PNI 趋化因子受体(CXCR4)在胰腺癌发生PNI中发挥着重要作用. 临床病理分析显示胰腺癌组织中CXCR4表达明显上调, 表达程度决定PNI的发生和类型, 但对发生PNI的程度影响较小[43]. 趋化因子受体CXCR4的表达与胰腺癌的进展相关, 其上调可通过非经典Hedgehog信号活化诱导胰腺癌细胞侵袭和EMT, 而阻断CXCR4信号通路可抑制胰腺癌的进展[44,45].

CXCL12为CXCR4的配体. CXCL12与CXCR4结合可启动相关信号通路, 与胰腺癌细胞的侵袭和转移行为密切相关. 研究[46]发现CXCL12和CXCR4均在胰腺上皮内瘤变(pancreatic Intraepithelial Neoplasia, PanIN)形成过程中表达, 并且CXCL12和CXCR4的共表达可提高PanIN进展速度. CXCL12/CXCR4轴的活化显著增强胰腺癌细胞和DRG之间的相互交互作用, 如增加胰腺癌细胞向神经侵袭, 促进DRG神经突生长[47]. 神经源性CXCL12以旁分泌方式刺激癌细胞CXCR4表达上调, 从而促使癌细胞增殖和侵袭, 而表达CXCR4的癌细胞沿着神经源性CXCL12梯度向神经迁移, 最终发生PNI及经神经途径转移扩散[48]. 体内实验反方向也验证通过基因修饰下调胰腺癌细胞株CXCR4表达, 即阻断CXCL12/CXCR4轴信号活化, 可抑制肿瘤沿坐骨神经向脊髓侵袭生长[47]. 这些证据显示, CXCL12/CXCR4通路在胰腺癌PanIN阶段即活化, 参与了整个胰腺癌PNI发生发展的调控.

3.3 趋化因子受体CX3CR1与PNI CX3CL1(也称为Fractalkine/神经营养蛋白)是一种在内皮细胞和神经元上表达的黏蛋白趋化因子. 周围神经系统大量表达CX3CL1, 可介导周围神经细胞与内皮细胞间的黏附作用[49]. CX3CR1在胰腺癌早期即高表达, 且在PanIN和高分化胰腺癌中高表达, 而未分化胰腺癌中不表达, 可能参与了胰腺癌的发生和进展[50]; 过表达CX3CR1的胰腺癌细胞侵袭能力也更强, 其表达程度与PNI显著正相关, 并可作为预测胰腺癌早期局部复发的独立预后因素[51,52]. 体外实验显示表达CX3CR1的胰腺癌细胞向表达CX3CL1的成神经瘤细胞迁移生长, 而这种嗜神经生长可能是CX3CR1通过G-蛋白依赖性和β1整合素依赖性机制介导对神经细胞的黏附, 参与介导胰腺癌细胞的神经趋向性生长; 相似, 体内研究[51]也发现转染CX3CR1的胰腺癌细胞组裸鼠发生PNI概率明显高于对照组. 根据以上证据, 可推测神经细胞表面CX3CL1与胰腺癌细胞CX3CR1相互作用组成CX3CL1-CX3CR1高亲和力信号通路在胰腺癌PNI中扮演着重要角色[3,8,49]. 此外, 胰腺癌中的缺氧微环境可通过HIF-1α转录因子调控CX3CR1的表达而影响CX3CL1-CX3CR1信号途径, 从而调控胰腺癌的PNI[53]. 总之, CX3CL1-CX3CR1信号通路有望成为胰腺癌PNI治疗的重要靶点之一.

4 结论

PNI与胰腺癌患者不良预后和低存活率密切相关, 进展期胰腺癌引起的PNI和疼痛是导致患者生存率降低的主要因素. 胰腺癌PNI涉及多种基因、分子及信号通路的参与, 其分子机制的阐明可为胰腺癌治疗提供理论基础. NTs家族和趋化因子在胰腺癌的发生发展, 特别是与PNI密切相关. 针对NTs家族和趋化因子及其信号通路与胰腺癌PNI发生进一步深入研究有望找出阻断PNI的靶点, 开发新药, 为抑制肿瘤进展, 缓解胰腺癌疼痛, 改善患者生存提供研究基础.

5 参考文献

1 Amit M, Na'ara S, Gil Z. Mechanisms of cancer dissemination along nerves. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 399-408 [PMID: 27150016 DOI: 10.1038/nrc.2016.38]

2 Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 649-659 [PMID: 26460352 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.166]

3 Marchesi F, Piemonti L, Mantovani A, Allavena

P. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 77-82 [PMID: 20060768 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.001]
4 Bakst RL, Wong RJ. Mechanisms of Perineural Invasion. *J Neurol Surg B Skull Base* 2016; 77: 96-106 [PMID: 27123385 DOI: 10.1055/s-0036-1571835]
5 Saloman JL, Albers KM, Rhim AD, Davis BM. Can Stopping Nerves, Stop Cancer? *Trends Neurosci* 2016; 39: 880-889 [PMID: 27832915 DOI: 10.1016/j.tins.2016.10.002]
6 Shimada K, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T, Hiraoka N. Intrapancreatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreas* 2011; 40: 464-468 [PMID: 21289526 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31820b5d37]
7 Åkerberg D, Ansari D, Andersson R. Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6424-6433 [PMID: 27605878 DOI: 10.3748/wjg.v22.i28.6424]
8 Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 695-707 [PMID: 21941281 DOI: 10.1038/nrc3131]
9 Fouquet T, Germain A, Brunaud L, Bresler L, Ayav A. Is perineural invasion more accurate than other factors to predict early recurrence after pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma? *World J Surg* 2014; 38: 2132-2137 [PMID: 24715041 DOI: 10.1007/s00268-014-2465-7]
10 Liang D, Shi S, Xu J, Zhang B, Qin Y, Ji S, Xu W, Liu J, Liu L, Liu C, Long J, Ni Q, Yu X. New insights into perineural invasion of pancreatic cancer: More than pain. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865: 111-122 [PMID: 26794395 DOI: 10.1016/j.bbcan.2016.01.002]
11 Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO, Micera A. Nerve growth factor: role in growth, differentiation and controlling cancer cell development. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 116 [PMID: 27439311 DOI: 10.1186/s13046-016-0395-y]
12 Ceyhan GO, Schäfer KH, Kerscher AG, Rauch U, Demir IE, Kadihasanoglu M, Böhm C, Müller MW, Büchler MW, Giese NA, Erkan M, Friess H. Nerve growth factor and artemin are paracrine mediators of pancreatic neuropathy in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010; 251: 923-931 [PMID: 20395845 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d974d4]
13 Guo K, Ma Q, Li J, Wang Z, Shan T, Li W, Xu Q, Xie K. Interaction of the sympathetic nerve with pancreatic cancer cells promotes perineural invasion through the activation of STAT3 signaling. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 264-273 [PMID: 23288783 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0809]
14 Li J, Ma Q, Liu H, Guo K, Li F, Li W, Han L, Wang F, Wu E. Relationship between neural alteration and perineural invasion in pancreatic cancer patients with hyperglycemia. *PLoS One* 2011; 6: e17385 [PMID: 21386984 DOI: 10.1371/journal.pone.0017385]
15 Liu H, Li X, Xu Q, Lv S, Li J, Ma Q. Role of glial cell line-derived neurotrophic factor in perineural invasion of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1826: 112-120 [PMID: 22503821 DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.03.010]
16 Bapat AA, Munoz RM, Von Hoff DD, Han H. Blocking Nerve Growth Factor Signaling Reduces the Neural Invasion Potential of Pancreatic Cancer Cells. *PLoS One* 2016; 11: e0165586 [PMID: 27792755 DOI: 10.1371/journal.pone.0165586]
17 Hua ZM, Li Z, Lou DL. [Relation of nerve growth factor expression with perineural invasion and pain in pancreatic cancer]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2006; 26: 1251-1253 [PMID: 16939930]
18 党诚学, 刁冬梅. 胰腺癌神经浸润相关分子表达及作用的研究进展. 西安交通大学学报(医学版) 2014; 35: 1-5
19 许建彪, 杨晓春, 郭建辉, 尚云, 邹雷, 李兆连, 陈嘉勇. 神经生长因子及其前体蛋白在晚期胰腺癌组织中的表达研究. 昆明理工大学学报(自然科学版) 2015; 40: 79-83
20 Wang W, Zhao H, Zhang S, Kang E, Chen Y, Ni C, Zhang S, Zhu M. Patterns of expression and function of the p75(NGFR) protein in pancreatic cancer cells and tumours. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 826-832 [PMID: 19041213 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.10.013]
21 Zhu ZW, Friess H, Wang L, Bogardus T, Korc M, Kleeff J, Büchler MW. Nerve growth factor exerts differential effects on the growth of human pancreatic cancer cells. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 105-112 [PMID: 11205897]
22 Liu J, Ma J, Wu Z, Li W, Zhang D, Han L, Wang F, Reindl KM, Wu E, Ma Q. Arginine deiminase augments the chemosensitivity of argininosuccinate synthetase-deficient pancreatic cancer cells to gemcitabine via inhibition of NF-κB signaling. *BMC Cancer* 2014; 14: 686 [PMID: 25240403 DOI: 10.1186/1471-2407-14-686]
23 Maier HJ, Schmidt-Strassburger U, Huber MA, Wiedemann EM, Beug H, Wirth T. NF-kappaB promotes epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of pancreatic carcinoma cells. *Cancer Lett* 2010; 295: 214-228 [PMID: 20350779 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.03.003]
24 Nomura A, Majumder K, Giri B, Dauer P, Dudeja V, Roy S, Banerjee S, Saluja AK. Inhibition of NF-kappa B pathway leads to deregulation of epithelial-mesenchymal transition and neural invasion in pancreatic cancer. *Lab Invest* 2016; 96: 1268-1278 [PMID: 27775688 DOI: 10.1038/labinvest.2016.109]
25 孟令新, 丁兆军, 陈希平, 张红, 迟玉华. 神经生长因子促进MIA PaCa-2人胰腺癌细胞的增殖. 中国肿瘤生物治疗杂志 2010; 17: 88-92
26 孟令新, 薛英杰, 李强, 李杰, 史玉荣, 张毓青, 郝希山. β-NGF对人胰腺癌细胞系浸润与运动能力影响及其机制的初步研究. 中华肿瘤防治杂志 2008; 15: 1136-1139
27 郭伟, 邹声泉, 张萌, 张凤瑞, 左石, 董泾青. 检测人胰腺癌组织神经生长因子表达的临床意义初探. 中华肝胆外科杂志 2007; 13: 56-58
28 孟令新, 丁兆军, 陈希平, 费立升, 迟玉华, 赵智刚, 王晓芳, 郝希山. 神经生长因子及其受体在人胰腺导管癌组织中的表达. 中华内科杂志 2009; 48: 562-565
29 Ito Y, Okada Y, Sato M, Sawai H, Funahashi H,

■应用要点

胰腺癌PNI与患者低生存率显著相关. 本文综述了NTs家族及趋化因子在胰腺癌PNI发生中的作用及相关的分子机制, 为胰腺癌PNI分子机制的研究提供方向. 针对NTs及趋化因子与胰腺癌PNI发生进一步深入研究有望找出阻断PNI的靶点, 为降低胰腺癌转移、改善患者生存提供前期研究基础.

名词解释

神经浸润(PNI): 胰腺癌癌细胞浸润神经组织, 沿神经或进入神经束膜内沿束膜间隙浸润生长, 即发生PNI. PNI是特殊的肿瘤转移通路, 在胰腺癌中的发生率极高, 为胰腺癌的一个重要生物学特性, 是导致胰腺癌手术后高复发率和胰腺癌相关疼痛的最主要原因之一, 与患者不良预后和低存活率密切相关.

Murase T, Hayakawa T, Manabe T. Expression of glial cell line-derived neurotrophic factor family members and their receptors in pancreatic cancers. *Surgery* 2005; 138: 788-794 [PMID: 16269310 DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.007]

30 朱栋良, 罗地来, 罗刚, 王博, 高基民. Artemin、GFRα3在胰腺癌中的表达及其与胰腺癌神经浸润转移的相关性. 南方医科大学学报 2009; 29: 428-431

31 Gil Z, Cavel O, Kelly K, Brader P, Rein A, Gao SP, Carlson DL, Shah JP, Fong Y, Wong RJ. Paracrine regulation of pancreatic cancer cell invasion by peripheral nerves. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 107-118 [PMID: 20068194 DOI: 10.1093/jnci/djp456]

32 He S, Chen CH, Chernichenko N, He S, Bakst RL, Barajas F, Deborde S, Allen PJ, Vakiani E, Yu Z, Wong RJ. GFRα1 released by nerves enhances cancer cell perineural invasion through GDNF-RET signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E2008-E2017 [PMID: 24778213 DOI: 10.1073/pnas.1402944111]

33 Cavel O, Shomron O, Shabtay A, Vital J, Trejo-Leider L, Weizman N, Krelin Y, Fong Y, Wong RJ, Amit M, Gil Z. Endoneurial macrophages induce perineural invasion of pancreatic cancer cells by secretion of GDNF and activation of RET tyrosine kinase receptor. *Cancer Res* 2012; 72: 5733-5743 [PMID: 22971345 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0764]

34 Geismann C, Grohmann F, Dreher A, Häsler R, Rosenstiel P, Legler K, Hauser C, Egberts JH, Sipos B, Schreiber S, Linkermann A, Hassan Z, Schneider G, Schäfer H, Arlt A. Role of CCL20 mediated immune cell recruitment in NF-κB mediated TRAIL resistance of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1864: 782-796 [PMID: 28188806 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.02.005]

35 Zhang L, Wang D, Li Y, Liu Y, Xie X, Wu Y, Zhou Y, Ren J, Zhang J, Zhu H, Su Z. CCL21/CCR7 Axis Contributed to CD133+ Pancreatic Cancer Stem-Like Cell Metastasis via EMT and Erk/NF-κB Pathway. *PLoS One* 2016; 11: e0158529 [PMID: 27505247 DOI: 10.1371/journal.pone.0158529]

36 Guo JC, Li J, Zhou L, Yang JY, Zhang ZG, Liang ZY, Zhou WX, You L, Zhang TP, Zhao YP. CXCL12-CXCR7 axis contributes to the invasive phenotype of pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 62006-62018 [PMID: 27542220 DOI: 10.18632/oncotarget.11330]

37 Sharif GM, Schmidt MO, Yi C, Hu Z, Haddad BR, Glasgow E, Riegel AT, Wellstein A. Cell growth density modulates cancer cell vascular invasion via Hippo pathway activity and CXCR2 signaling. *Oncogene* 2015; 34: 5879-5889 [PMID: 25772246 DOI: 10.1038/onc.2015.44]

38 Zhou SL, Zhou ZJ, Hu ZQ, Li X, Huang XW, Wang Z, Fan J, Dai Z, Zhou J. CXCR2/CXCL5 axis contributes to epithelial-mesenchymal transition of HCC cells through activating PI3K/Akt/GSK-3β/Snail signaling. *Cancer Lett* 2015; 358: 124-135 [PMID: 25462858 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.044]

39 Ijichi H. Inhibition of CXCLs/CXCR2 axis in the tumor microenvironment might be a potent therapeutics for pancreatic cancer. *Oncoimmunology* 2012; 1: 569-571 [PMID: 22754790]

40 Acharyya S, Oskarsson T, Vanharanta S, Malladi S, Kim J, Morris PG, Manova-Todorova K, Leversha M, Hogg N, Seshan VE, Norton L, Brogi E, Massagué J. A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. *Cell* 2012; 150: 165-178 [PMID: 22770218 DOI: 10.1016/j.cell.2012.04.042]

41 Purohit A, Varney M, Rachagani S, Ouellette MM, Batra SK, Singh RK. CXCR2 signaling regulates KRAS(G^{12}D)-induced autocrine growth of pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 7280-7296 [PMID: 26771140 DOI: 10.18632/oncotarget.6906]

42 Stromnes IM, Greenberg PD. Pancreatic Cancer: Planning Ahead for Metastatic Spread. *Cancer Cell* 2016; 29: 774-776 [PMID: 27300430 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.05.013]

43 Jiang YM, Li G, Sun BC, Zhao XL, Zhou ZK. Study on the relationship between CXCR4 expression and perineural invasion in pancreatic cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4893-4896 [PMID: 24998559]

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

45 Wang Z, Ma Q, Liu Q, Yu H, Zhao L, Shen S, Yao J. Blockade of SDF-1/CXCR4 signalling inhibits pancreatic cancer progression in vitro via inactivation of canonical Wnt pathway. *Br J Cancer* 2008; 99: 1695-1703 [PMID: 19002187 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604745]

46 Thomas RM, Kim J, Revelo-Penafiel MP, Angel R, Dawson DW, Lowy AM. The chemokine receptor CXCR4 is expressed in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gut* 2008; 57: 1555-1560 [PMID: 18664506 DOI: 10.1136/gut.2007.143941]

47 Xu Q, Wang Z, Chen X, Duan W, Lei J, Zong L, Li X, Sheng L, Ma J, Han L, Li W, Zhang L, Guo K, Ma Z, Wu Z, Wu E, Ma Q. Stromal-derived factor-1α/CXCL12-CXCR4 chemotactic pathway promotes perineural invasion in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 4717-4732 [PMID: 25605248 DOI: 10.18632/oncotarget.3069]

48 Damaskos C, Karatzas T, Kostakis ID, Nikolidakis L, Kostakis A, Kouraklis G. Nuclear receptors in pancreatic tumor cells. *Anticancer Res* 2014; 34: 6897-6911 [PMID: 25503115]

49 Marchesi F, Locatelli M, Solinas G, Erreni M, Allavena P, Mantovani A. Role of CX3CR1/CX3CL1 axis in primary and secondary involvement of the nervous system by cancer. *J Neuroimmunol* 2010; 224: 39-44 [PMID: 20630606 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.007]

50 Celesti G, Di Caro G, Bianchi P, Grizzi F, Marchesi F, Basso G, Rahal D, Delconte G, Catalano M, Cappello P, Roncalli M, Zerbi A, Montorsi M, Novelli F, Mantovani A, Allavena P, Malesci A, Laghi L. Early expression of the fractalkine receptor CX3CR1 in pancreatic carcinogenesis. *Br J Cancer* 2013; 109: 2424-2433 [PMID: 24084767 DOI: 10.1038/bjc.2013.565]

51 Marchesi F, Piemonti L, Fedele G, Destro A,

Roncalli M, Albarello L, Doglioni C, Anselmo A, Doni A, Bianchi P, Laghi L, Malesci A, Cervo L, Malosio M, Reni M, Zerbi A, Di Carlo V, Mantovani A, Allavena P. The chemokine receptor CX3CR1 is involved in the neural tropism and malignant behavior of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 9060-9069 [PMID: 18974152 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1810]

52 Xu X, Wang Y, Chen J, Ma H, Shao Z, Chen H, Jin G. High expression of CX3CL1/CX3CR1 axis predicts a poor prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1493-1498 [PMID: 22639377 DOI: 10.1007/s11605-012-1921-7]

53 Zhao T, Gao S, Wang X, Liu J, Duan Y, Yuan Z, Sheng J, Li S, Wang F, Yu M, Ren H, Hao J. Hypoxia-inducible factor-1α regulates chemotactic migration of pancreatic ductal adenocarcinoma cells through directly transactivating the CX3CR1 gene. *PLoS One* 2012; 7: e43399 [PMID: 22952674 DOI: 10.1371/journal.pone.0043399]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

同行评价

PNI是其肿瘤生物学的显著特征之一, 也是导致其预后差的主要因素. 本文对神经营养因子和趋化因子与胰腺癌PNI关系的研究进展作一综述, 对临床医师加深对胰腺癌发病机制的理解起到了很大的帮助, 并可为研究者指出胰腺癌PNI研究方向, 具有一定的学术价值.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1272-1278

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1272

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

文献综述 REVIEW

显微镜结肠炎的诊疗进展

汤 辉, 田久林, 蒋波涛, 李桂红

背景资料

近10年以来, 随着内镜及其他检查手段的发展, 显微镜结肠炎的发病率逐年上升, 显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)因其临床症状和结肠镜下表现无特异性, 患者症状持续、复发, 严重影响生活质量, 诊断却依赖结肠下黏膜病理组织学检查, 常因反复就医, 浪费医疗资源而逐渐引起临床医生的关注. 至今, 大家对于MC的认识还很有限, 尚未达成统一共识的MC的相关临床、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准.

汤辉, 田久林, 岳池县人民医院消化科病理科 四川省广安市 638300

蒋波涛, 李桂红, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院脾胃科 重庆市 400711

汤辉, 主治医师, 从事消化内科与消化内镜方面的研究.

作者贡献分布: 文章由汤辉与田久林负责撰写; 李桂红负责收集资料; 蒋波涛审校.

通讯作者: 蒋波涛, 副主任医师, 400711, 重庆市北碚区将军路380号, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院脾胃科.
btjcn@sina.com
电话: 023-68355114

收稿日期: 2017-02-10
修回日期: 2017-03-15
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-18

Diagnosis and treatment of microscopic colitis

Hui Tang, Jiu-Lin Tian, Bo-Tao Jiang, Gui-Hong Li

Hui Tang, Jiu-lin Tian, Department of Gastrointestinal Pathology, Yuechi People's Hospital, Guang'an 638300, Sichuan Province, China

Bo-Tao Jiang, Gui-Hong Li, Department of Spleen and Stomach, Chongqing Beibei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400711, China

Correspondence to: Bo-Tao Jiang, Associate Chief Physician, Department of Spleen and Stomach, Chongqing Beibei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 380 Jiangjun Road, Beibei District, Chongqing 400711, China. btjcn@sina.com

Received: 2017-02-10
Revised: 2017-03-15
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-18

同行评议者

丁雯瑾, 主治医师, 上海交通大学医学院附属新华医院消化科; 孙光, 副主任医师, 海南省海口市人民医院胃肠外科; 吴伟顶, 副主任医师, 浙江省人民医院肝胆胰外科

Abstract

Microscopic colitis (MC) is a disorder clinically characterized by recurrent, non-hemorrhagic and secretory diarrhea. Colonoscopy often shows normal colonic mucosa, while pathological microscopy shows specific pathological and histological changes. MC includes two types: lymphocytic colitis and collagenous colitis. Over the past ten years, the incidence of MC has increased and there have been more and more studies on this condition; however, clinicians still have limited knowledge on this disease. In this paper, we will discuss the epidemiology, etiology, clinical symptoms, colonoscopic diagnosis, pathological diagnosis and treatment of MC.

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

Key Words: Microscopic colitis; Lymphocytic colitis; Collagenous colitis; Colonoscopy; Histopathology; Budesonide

Tang H, Tian JL, Jiang BT, Li GH. Diagnosis and treatment of microscopic colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1272-1278 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1272.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1272

摘要

显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)是一种以反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻为主要临床表现, 结肠镜下结肠黏膜正常, 病理显微镜下见特异性病理、组织学改变的一组临床、病理综合征, 其主要包括淋巴细胞性结肠炎和胶原性结肠炎两种类型. 近十余年来MC的发病率有所增高, 相关研究愈来愈

多, 但临床医师对其认识有限. 本文就收集到的国内、外的相关研究文献, 对该病的流行病学、病因、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展作一概述.

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

关键词: 显微镜结肠炎; 淋巴细胞结肠炎; 胶原性结肠炎; 结肠镜; 病理组织学; 布地奈德

核心提要: 显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)是一种以反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻为主要临床表现, 结肠镜下结肠黏膜正常, 病理显微镜下见特异性病理、组织学改变的一组临床、病理综合征. 本病目前的病理生理机制尚难以详细定义, MC的相关临床表现、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准尚未达成统一共识. 对MC的相关诊疗研究, 探讨MC相关的临床、病理组织学诊断及治疗标准, 利于规范和指导临床对MC的诊疗.

汤辉, 田久林, 蒋波涛, 李桂红. 显微镜结肠炎的诊疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1272-1278 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1272.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1272

0 引言

显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)是一种以反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻为主要临床表现, 结肠镜下结肠黏膜像正常, 病理显微镜下见特异性组织学改变的一组临床、病理综合征[1,2]. 临床病理组织学主要分为两种类型: 淋巴细胞性结肠炎(lymphocytic colitis, LC)和胶原性结肠炎(collagenous colitis, CC). 两种病理组织学类型患者的临床表现相似, 主要根据结肠黏膜活检有无胶原带增生而区别. 流行病学调查显示, 近10年以来, 随着内镜及其他检查手段的发展, 显微镜结肠炎的发病率逐年上升, MC因其临床症状和结肠镜下表现无特异性, 患者症状持续、复发, 严重影响生活质量, 诊断却依赖结肠下黏膜病理组织学检查, 常因反复就医, 浪费医疗资源而逐渐引起临床医生的关注. 至今, 我们对于MC的认识还很有限, 本病目前的病理生理机制尚难以详细定义, 可能由遗传易感性, 胆汁酸吸收障碍, 吸烟, 药物, 自身免, 胶原组成、产生及降解异常, 感染等多因素综合致病的疾病, 尽管病因学上有一定的联系, 但无明确致病证据. 目前, MC的相关临床表现、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准尚未达成统一共识. 本文从MC的流行病学、病因学、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展作一概述.

研发前沿
探讨达成统一共识的MC的相关临床、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准是目前研究热点、重点. 亟待研究的问题涉及病因学及其发病机制与MC糖皮质激素布地奈德结肠定位释放制剂研制及其治疗MC的随机对照试验.

1 流行病学

1976年Lindstrom和Freeman首次提出MC的概念[1], 但直到近年来, MC作为一个慢性腹泻的重要发病因素予以重视, MC的发病率近十年来有明显的上升趋势. MC在全球范围分布[2-6], 欧洲和北美为高发地区, 近年来, 非洲、亚洲、拉丁美洲和澳洲已有病例报告出现. 美国、瑞典的研究显示, LC发病率为(2.1-14.0/10万), CC发病率为(2.6-10.8/10万), 实际的发病率有可能更高, MC患者年龄中位数为53-69岁, MC好发于老年女性人群, 不同的MC亚型在男、女性中发病率不同. 近年来, MC的发病率在青年人中有逐渐增多趋势, 年龄小至儿童[6], 约有四分之一的MC患者在45岁前确诊. 相关文献报道, CC发病率女男比为3∶1到9∶1, LC发病率女男比为6∶1. 国内目前尚未见较大规模的流行病学调查报告, 仅见较小样本的临床回顾性研究和为数不多的综述[7-12].

2 病因学与发病机制

MC的基础研究尚处于初级阶段, MC的病因和发病机制迄今为止, 尚不十分明确, 下列多因素在MC的发病中可能扮演了重要的角色.

2.1 易感基因 目前, MC可能具有遗传易感性, 但证据支持尚不充分, 已有少量文献报道家族性的MC. 人类白细胞抗原研究[13]发现, MC与HLA-DQ2、DQ1/3之间存在一定关联证据, 人类白细胞抗原HLA-DR3DQ2单体型和TNF2等位基因携带者与对照组相比, MC的发现率更高. 相关研究[14]提示, 基质金属蛋白酶-9等位基因的变异与CC的发病存在一定关联, 而克罗恩病相关的NOD2/CA RD15基因多态性与MC发生无确切的关联性. 亦有国外研究报道[15]MC可能与环境因素相关, 但证据不足.

2.2 胆汁酸吸收障碍 学者Bjørnbak等[16], 运用牛磺酸胆酸检测技术标记含有硒核素的研究发现, 在LC患者中有60%, CC患者中则有44%存在有胆汁酸吸收障碍, 但尚未阐明胆汁酸吸收障碍与MC之间的因果关系. Ung等[17], 通过口服结合胆汁酸治疗MC的非对照研究的临床

相关报道 1976年Lindstrom和Freeman首次提出MC的概念. 2012年欧洲MC学会提出MC的布地奈德治疗建议. Baert等于2002年首次对28例CC患者进行布地奈德治疗的随机对照试验, 布地奈德治疗组, 结肠镜下肠黏膜固有层炎性细胞浸润显著减少, 获得组织学缓解.

试验显示, 可有效治疗MC, 但结合胆汁酸治疗并不能改善MC的病理组织学改变. 目前还未发现胆囊切除术和MC的关联.

2.3 吸烟 已有多项研究[18,19]探讨吸烟与MC发病的关系. 研究结果显示, 吸烟者中CC发病率显著高于非吸烟者组, 吸烟者组中MC发病的年龄较不吸烟者组早10年, 其具体致病机制尚不十分明了.

2.4 药物 多项研究[20-24]认为, 药物可为MC的触发或为致病因素之一, 但具体致病机制仍未明确. 非甾体消炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、质子泵抑制剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、他汀类等药物均可诱发MC. 一项研究[21]提示, 老年人应用质子泵抑制剂、NSAIDs以及选择性5-HT再摄取抑制剂等药物, 可增加腹泻发生的危险度.

2.5 自身免疫 多项研究[24,25]认为, 自身免疫反应异常也是MC的重要发病因素之一, 但至今仍未发现诊断MC的特异性抗体. Chetty等[24]研究发现, MC患者中存在较高比例的自身免疫性疾病, 如麸质过敏症、类风湿性关节炎、甲状腺炎、1型糖尿病等. MC与麸质过敏症人群均有较高HLA-DR3-DQ2基因阳性比, 提示MC与麸质过敏症有一定的相关性[14,15]. Roth等[25]研究发现, MC患者中的血清抗核抗体、抗酿酒酵母抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体水平升高为普通人群的2倍. 此外, MC与自身免疫反应异常的另一证据是, 多项随机试验表明, 糖皮质激素布地奈德对MC具有显著的缓解率.

2.6 胶原组成、产生及降解异常 学者Aigner等[26]和Günther等[27]的研究认为胶原基质降解异常及未成熟的间质基质沉积是引起MC的发病因素之一, 特别是CC. 有研究[28]显示, MC还可能与肠上皮下肌纤维母细胞的调节功能异常, 结肠黏膜炎性介质一氧化氮、前列腺素、转化生长因子-β等的增加有关, 其间的因果关系未阐明.

2.7 感染因素 有研究[29]提示, 细菌感染或感染后毒素产生可能与MC发生存在一定关联, 但目前仍没有明确的证据支持.

3 临床特征及诊断

3.1 临床表现 反复发作的、非出血性、分泌性水样腹泻是MC的主要临床表现, 有部分患者可伴发腹痛、夜间肠蠕动增加、恶心、疲劳、体质量减轻、关节痛等非特异性临床表现, 极少数患者可出现较严重的脱水、黏液便、血便表现[30]. MC通常起病隐匿, 少数病例突发, 大多数病例临床过程呈慢性反复发作, 病程大多超过3 mo, 预后良好. MC患者临床症状与肠易激综合征(非便秘型)症状相似、重叠, 常难以区分. 对于有自身免性疾病且伴慢性腹泻的患者应考虑MC可能, MC患者常伴乳糜泻、关节炎、桥本甲状腺炎等自身免疫性疾病. 有研究[31]显示, MC患者并发结、直肠癌或新生物的风险较低.

3.2 内镜下表现 MC在结肠镜下常为正常的黏膜像, 黏膜表面无糜烂、溃疡、穿孔、肿物, 无红斑、水肿、不规则的血管纹理等表现. 有较少量研究[30,31]显示仅在少数LC患者中, 结肠镜下有黏膜充血和渗出性出血的表现.

3.3 病理学诊断 MC的诊断主要基于临床症状和病理组织学特征改变. 目前尚未形成统一的病理学上MC的诊断共识标准. MC主要包括LC和CC和特殊类型MC, 他们有着相似的临床表现和病理组织学特点[32-36].

3.3.1 LC的病理组织学特征: 表层上皮内淋巴细胞及(或)隐窝上皮内淋巴细胞增生、浸润, 免疫组织化学显示为CD8、CD3、CD45阳性的T淋巴细胞增多, 每100个表层上皮细胞内淋巴细胞数>20个. 固有层淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性细胞、肥大细胞、单核细胞、中性粒细胞等炎性细胞浸润. 上皮变扁平、缺失或分离, 表面完整性破坏. 隐窝结构轻度变形或正常, 继发的黏蛋白缺失和黏膜萎缩, 通常不累及直肠[34].

3.3.2 CC的病理组织学特征: 表层上皮内淋巴细胞增生、浸润和固有层炎性细胞浸润均与LC类似, 但每100个表层上皮细胞间淋巴细胞数不一定>20个. 其特征性的表现为上皮下胶原带呈弥漫性、不连续分布增厚, 上皮下胶原带增厚厚度多>10 μm(正常为7.0-8.0 μm), 以近端结肠为主. 胶原带内可见炎性细胞和成纤维细胞浸润及蜷曲的毛细血管. 免疫组织化学显示上皮下胶原带为Ⅵ型胶原和黏蛋白组成[34].

3.3.3 特殊类型的MC的病理组织学特征、分型: 文献报道[34,36]的一些特殊类型MC, 除了有常见MC的临床和病理特征外, 另有其独特的病理组织学特点. 目前对特殊类型MC的组织学特征、分型存在一定的争议. 分型有(1)肉芽肿性MC: 特点为位于黏膜表层或深层肠黏膜急性或慢性肉芽肿炎症, 常散布于隐窝周围;

(2)巨细胞性MC: 特点为上皮下出现多核巨细胞, CD68呈阳性; (3)假膜性CC: 特点为胶原性结肠炎患者结肠黏膜的上皮缺损部位出现由纤维素和中性粒细胞组成的假膜; (4)隐窝型MC: 特点为隐窝表层上皮内淋巴细胞数量明显增多, 淋巴细胞CD3、CD8阳性, 与经典LC相似; (5)少细胞型LC: 有MC相似的临床症状和内镜特征, 上皮内淋巴细胞仅轻度升高, 每100个表层上皮细胞间淋巴细胞数常少于20个; (6)儿童MC: 发生于儿童, 特征为结肠黏膜固有层出现大量单核透明细胞.

3.4 MC的临床诊断问题

3.4.1 MC的诊断: MC的诊断主要基于结肠黏膜病理组织学特征性改变, 但并非诊断的“金标准”. 炎症性结肠病、药物性结肠炎、乳糜泻、Brainerd腹泻患者也可出现类似MC的病理组织学表现, MC诊断需结合临床表现、内镜特点及病理组织学特征进行综合判断. 结肠镜检查结肠黏膜通常完全正常或轻度异常及结肠黏膜典型的病理组织学特征性改变, 通常是诊断MC的重要的2个依据. MC的病灶可能是呈跳跃性的, 单一结肠黏膜的活检极难获得MC的100%阳性组织学特征. 建议从随机全结肠各部位取2块活组织检查, 提高MC的诊断率. 有研究[36]报道, 仅从直肠取活组织检查以诊断MC的漏诊率为18%-25%.

3.4.2 LC与CC是否是同一种疾病: 有相关文献报道[37], 淋巴细胞性结肠炎与胶原性结肠炎可以相互转化, 这种相互转化却相当少见, 尚无确切证据认为两者可能是同一疾病的不同发展阶段. 目前多数学者倾向于认为两者是有联系的相对独立的疾病, 证据为淋巴细胞性结肠炎与胶原性结肠炎各自存在不同的性别比.

3.4.3 胶原性结肠炎中胶原带增厚是的临床意义: 有研究结果[38]显示, 胶原性结肠炎上皮下增厚的胶原带由Ⅵ型胶原和黏蛋白构成, MC的症状与上皮下胶原的厚度无关, 却与固有层炎性细胞浸润程度相关. 故有学者建议诊断“MC综合征”可能更为合理、慎重.

3.4.4 MC与炎症性肠病: MC患者中有骨密度降低, 骨重吸收增加表现, 机制尚不明了, 与克罗恩病相似, 少数MC(多数为CC)有可能进展至炎性肠病, 故有学者认为MC可能是炎症性肠病的一个成员或是发展的过程、或进展之一, 但尚存争论[39].

3.4.5 MC与肠易激综合征: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠病中的之一, IBS的诊断有明确共识的罗马标准. 有研究[40]表明, 基于功能性胃肠疾病罗马Ⅲ临床症状诊断标准, 诊断的IBS患者中不能特异性排除MC, 多项研究[40]提示两者之间存在着高达50%以上的重叠. 因此, 建议诊断的IBS患者应在结肠镜检查时, 随机从结肠各肠段部位取2块活组织检查, 除外MC可能.

3.4.6 MC与乳糜泻: 有研究[41]提示MC发病机制可能与乳糜泻类似, 证据为MC患者中Th1细胞因子IFNγ上调、iNOS和IFNγ相关连接蛋白下调. 但尚未在MC患者中寻找到与MC相关的肠腔抗原或上皮抗原证据支持, 二者应为各自独立疾病.

■创新盘点

目前尚未有达成统一共识的MC的相关临床、结肠镜诊断、病理组织学诊断及治疗标准, 本文做了比较完善的概括与分析.

4 治疗

MC治疗的主要目的是获得临床缓解, 提高患者生活质量. 目前有少量针对MC的止泻剂、次水杨酸铋、美沙拉嗪, 洛哌丁胺、地芬诺酯等证据质量不高的非随机对照试验的对症治疗报告. Olesen等[2]的研究发现止泻剂是安全有效的, 不能维持临床缓解. Narla等[42]的研究发现, 使用次水杨酸铋治疗儿童MC, 有部分病例获得完全缓解. Calabrese等[43]对41例LC和23例CC患者随机给予美沙拉嗪或考来烯胺联合美沙拉嗪进行治疗研究结果表明, 6 mo后, LC的缓解率无显著性改变, 美沙拉嗪联合考来烯胺治疗CC有效.

基于MC与自身免疫有着密切关系, 多项高质量的随机对照研究[44-51]显示糖皮质激素布地奈德对MC有效, 但停用布地奈德后复发率较高. Baert等[44]于2002年首次对28例CC患者进行布地奈德治疗的随机对照试验, 结果提示, 布地奈德治疗组, 结肠镜下肠黏膜固有层炎性细胞浸润显著减少, 获得组织学缓解. 另有2项随机空白对照试验[46,47]结果证实, 布地奈德治疗MC患者可获得临床缓解. Miehlke等[48], 比较了布地奈德组、美沙拉嗪组和空白对照组治疗CC患者8 wk后的临床缓解率, 结果显示布地奈德较美沙拉嗪8 wk后的临床缓解率具有显著性, 短期治疗效果更佳, 是MC短期治疗安全有效的药物. 两项随机对照研究[47,49]显示, CC患者服用布地奈德持续6 mo可达维持缓解, 缓解应答率为83%, 病理证实可获得组织学缓

应用要点

本文从MC的流行病学、病因学、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展做了比较完善的概括与分析. 探讨MC的相关临床、病理组织学诊断及治疗标准, 对规范和指导临床对MC的诊疗具有重要意义.

解, 布地奈德停药后复发率高达60%-80%, 多数患者需再次药物治疗[47]. 美国一项队列研究[51], 中长效糖皮质激素亦可有效治疗MC, 研究结果认为, 布地奈德组与泼尼松龙组相比, 完全缓解率更高(82.5% *vs* 52.9%), 复发率低, 不良反应小. 国外的布地奈德治疗MC对照研究涉及布地奈德吸入剂、结肠灌肠剂和口服结肠定位释放制剂等不同的给药方式. 一定程度上揭示布地奈德口服胶囊结肠定位释放剂治疗MC疗效好, 不良反应小. 2012年欧洲MC学会提出了MC的布地奈德治疗建议[52].

目前, 尚未见有国内机构关于布地奈德胶囊制剂治疗MC的随机对照试验报告. 国家食药监局尚未批准布地奈德结肠定位释放制剂上市, 已有少量相关研究报告出现[53].

部分学者尝试免疫抑制剂, 抗肿瘤坏死因子, 益生菌等, 对布地奈德治疗无效的, 难治性MC, 均取得一定的临床缓解率[54-58]. 外科手术干预是对任何药物治疗都无效的MC患者的最后治疗选择[59].

5 总结与展望

MC是目前病因及发病机制尚未明确、可能由多因素综合致病的疾病, 逐年升高的MC发病率引发关注. MC的基础研究尚处于初级阶段, 临床诊断标准尚未达成统一共识, 临床治疗上的多中心、前瞻性、随机对照临床试验等高质量证据报告不多, 对MC的认识不够充分与深入. 因此, 应重视对MC的相关诊疗研究, 除加强基础研究外, 应探讨MC的相关临床、病理组织学诊断及治疗标准, 达成诊疗共识, 规范和指导临床对MC的诊疗.

6 参考文献

1 Lindström CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea--a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87-89 [PMID: 934705]

2 Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004; 53: 346-350 [PMID: 14960513 DOI: 10.1136/gut.2003.014431]

3 Williams JJ, Beck PL, Andrews CN, Hogan DB, Storr MA. Microscopic colitis-a common cause of diarrhoea in older adults. *Age Ageing* 2010; 39: 162-168 [PMID: 20065357 DOI: 10.1093/ageing/afp243]

4 Wickbom A, Bohr J, Eriksson S, Udumyan R, Nyhlin N, Tysk C. Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Örebro, Sweden, 1999-2008: a continuous epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2387-2393 [PMID: 23945183 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ed8cd]

5 Gentile NM, Khanna S, Loftus EV, Smyrk TC, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Kammer PP, Pardi DS. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 838-842 [PMID: 24120840 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.066]

6 Liu X, Xiao SY, Plesec TP, Jiang W, Goldblum JR, Lazenby AJ. Collagenous colitis in children and adolescents: study of 7 cases and literature review. *Mod Pathol* 2013; 26: 881-887 [PMID: 23348901 DOI: 10.1038/modpathol.2012.227]

7 Gu HX, Zhi FC, Huang Y, Li AM, Bai Y, Jiang B, Zhang YL. Microscopic colitis in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings in Southern China. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1167-1173 [PMID: 22430889 DOI: 10.1007/s00384-012-1449-z]

8 伦伟建, 梁晓燕, 贾柳萍, 黄鹤. 显微镜下肠炎的研究进展. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 257-259

9 吕丽媛, 刘懿. 显微镜下结肠炎的研究进展. 国际消化病杂志 2016; 36: 28-30

10 陈一铭, 葛文松, 范建高. 显微镜下结肠炎研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 605-608

11 徐晓敏, 黄光明. 显微镜下结肠炎的治疗进展. 胃肠病学 2015; 20: 45-48

12 马许辉, 索智敏, 康玉华. 显微镜结肠炎21例临床分析. 临床研究 2013; 20: 25-26

13 Fine KD, Do K, Schulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L, McCormack J. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1974-1982 [PMID: 10950045 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02255.x]

14 Fernández-Bañares F, Esteve M, Farré C, Salas A, Alsina M, Casalots J, Espinós J, Forné M, Viver JM. Predisposing HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes of coeliac disease and associated enteropathy in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1333-1338 [PMID: 16292086 DOI: 10.1097/00042737-200512000-00011]

15 LaSala PR, Chodosh AB, Vecchio JA, Schned LM, Blaszyk H. Seasonal pattern of onset in lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 891-893 [PMID: 16208113 DOI: 10.1097/01.mcg.0000180634.84689.c2]

16 Bjørnbak C, Engel PJ, Nielsen PL, Munck LK. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1225-1234 [PMID: 21967618 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04865.x]

17 Ung KA, Kilander A, Nilsson O, Abrahamsson H. Long-term course in collagenous colitis and the impact of bile acid malabsorption and bile acid sequestrants on histopathology and clinical features. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 601-609 [PMID: 11424318 DOI: 10.1080/00365520175016303]

18 Vigren L, Sjöberg K, Benoni C, Tysk C, Bohr J, Kilander A, Larsson L, Ström M, Hjortswang H. Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1334-1339 [PMID: 21854096 DOI: 10.3109/00365521.2011.610005]

19 Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, Gisbert JP, Lobo B, Puig-Diví V, García-Planella E, Ordás I, Andreu M, Calvo M, Montoro M, Esteve M, Viver JM. Impact of current smoking on the clinical course of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1470-1476 [PMID: 23552765 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f3cc]

20 Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, de Kort S, Scholtes B, Engels LG, Masclee AA. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1124-1128 [PMID: 21039674 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04453.x]

21 Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós JC, Rosinach M, Forné M, Salas A, Viver JM. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 324-330 [PMID: 17100977 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00902.x]

22 Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, Gisbert JP, Lobo B, Puig-Diví V, García-Planella E, Ordás I, Andreu M, Calvo M, Montoro M, Esteve M, Viver JM. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 411-417 [PMID: 23344243 DOI: 10.1002/ibd.23009]

23 Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, Zaninelli A, Di Mario F, Seripa D, Rengo F. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2816-2823 [PMID: 18721240 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02107.x]

24 Chetty R, Govender D. Lymphocytic and collagenous colitis: an overview of so-called microscopic colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 209-218 [PMID: 22349169 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.16]

25 Roth B, Gustafsson RJ, Ohlsson B. Autoantibodies and their association with clinical findings in women diagnosed with microscopic colitis. *PLoS One* 2013; 8: e66088 [PMID: 23776613 DOI: 10.1371/journal.pone.0066088]

26 Aigner T, Neureiter D, Müller S, Küspert G, Belke J, Kirchner T. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 136-143 [PMID: 9207271 DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70088-X]

27 Günther U, Schuppan D, Bauer M, Matthes H, Stallmach A, Schmitt-Gräff A, Riecken EO, Herbst H. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am J Pathol* 1999; 155: 493-503 [PMID: 10433942 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65145-0]

28 Yen EF, Pardi DS. Review of the microscopic colitides. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 458-464 [PMID: 21773709 DOI: 10.1007/s11894-011-0207-7]

29 Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1155-1165 [PMID: 21303675 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.003]

30 Schiller LR. Diagnosis and management of microscopic colitis syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: S27-S30 [PMID: 15115926 DOI: 10.1097/01.mcg.0000123990.55626.ee]

31 Tontini GE, Pastorelli L, Spina L, Fabris F, Bruni B, Clemente C, de Nucci G, Cavallaro F, Marconi S, Neurath MF, Neumann H, Tacconi M, Vecchi M. Microscopic colitis and colorectal neoplastic lesion rate in chronic nonbloody diarrhea: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 882-891 [PMID: 24681653 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000030]

32 Offner FA, Jao RV, Lewin KJ, Havelec L, Weinstein WM. Collagenous colitis: a study of the distribution of morphological abnormalities and their histological detection. *Hum Pathol* 1999; 30: 451-457 [PMID: 10208468 DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90122-3]

33 Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 318-326 [PMID: 10699778 DOI: 10.1016/S0016-5107(00)70362-2]

34 顾红祥, 张亚历. 显微镜结肠炎临床病理诊断进展及相关问题. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 55-58

35 Temmerman F, Baert F. Collagenous and lymphocytic colitis: systematic review and update of the literature. *Dig Dis* 2009; 27 Suppl 1: 137-145 [PMID: 20203510 DOI: 10.1159/000268134]

36 Fraser AG, Warren BF, Chandrapala R, Jewell DP. Microscopic colitis: a clinical and pathological review. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1241-1245 [PMID: 12465719 DOI: 10.1080/00365520276102048 9]

37 Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease - microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 79-90 [PMID: 22670660 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05166.x]

38 Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Microscopic colitis: a common and an easily overlooked cause of chronic diarrhoea. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 181-186 [PMID: 18395161 DOI: 10.1016/j.ejim.2008.01.001]

39 Calabrese C, Fabbri A, di Febo G. Colitis evolving into ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 1347-1348 [PMID: 16099809 DOI: 10.1136/gut.2005.065763]

40 Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenson JK, Cash BD. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 859-865 [PMID: 20179696 DOI: 10.1038/ajg.2010.55]

41 Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol* 2007; 60: 382-387 [PMID: 16775121 DOI: 10.1136/jcp.2005.036376]

42 Narla NP, Smyrk TC, Pardi DS, Tung J. Clinical features and treatment responses in pediatric lymphocytic and collagenous colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 557-561 [PMID: 23820404 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a1df59]

43 Calabrese C, Fabbri A, Areni A, Zahlane D, Scialpi C, Di Febo G. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 809-814 [PMID: 17565633 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04511.x]

44 Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F,

名词解释

布地奈德属新型糖皮质激素: 有多种不同剂型, 其吸入剂常用于呼吸道疾病治疗. 国外已有布地奈德胶囊制剂上市.

同行评价

本文介绍了MC的流行病学、病因学、临床症状、结肠镜诊断、病理学诊断及治疗方面的研究进展, 具有一定新颖性和创新性, 文章设计合理, 证据应用准确, 文字表达清楚.

Louis E, Cabooter M, De Vos M, Fontaine F, Naegels S, Schurmans P, Stals H, Geboes K, Rutgeerts P. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122: 20-25 [PMID: 11781276 DOI: 10.1053/gast.2002.30295]

45 Miehlke S, Madisch A, Voss C, Morgner A, Heymer P, Kuhlisch E, Bethke B, Stolte M. Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1115-1119 [PMID: 16305725 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02688.x]

46 Miehlke S, Heymer P, Bethke B, Bästlein E, Meier E, Bartram HP, Wilhelms G, Lehn N, Dorta G, DeLarive J, Tromm A, Bayerdörffer E, Stolte M. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 978-984 [PMID: 12360457 DOI: 10.1053/gast.2002.36042]

47 Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, Christensen LA, Fallingborg JF. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009; 58: 68-72 [PMID: 18669576 DOI: 10.1136/gut.2008.156513]

48 Drug VL, Antoniu SA. Efficacy of budesonide in collagenous colitis Evaluation of: Miehlke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. Gastroenterology 2014; 15: 1222-1230 e1222. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 2277-2279 [PMID: 25164577 DOI: 10.1517/14656566.2014.955468]

49 Miehlke S, Madisch A, Bethke B, Morgner A, Kuhlisch E, Henker C, Vogel G, Andersen M, Meier E, Baretton G, Stolte M. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1510-1516 [PMID: 18926826 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.081]

50 Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E, Fischer Hansen B. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 606-610 [PMID: 12825868 DOI: 10.1080/00365520310002210]

51 Gentile NM, Abdalla AA, Khanna S, Smyrk TC, Tremaine WJ, Faubion WA, Kammer PP, Sandborn WJ, Loftus EV, Pardi DS. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 256-259 [PMID: 23295275 DOI: 10.1038/ajg.2012.416]

52 Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswang H, Madisch A, Munck LK, Ström M, Tysk C, Miehlke S. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 932-945 [PMID: 22704658 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.014]

53 刘云, 张钧寿, 胡林森. 布地奈德结肠定位微丸的制备及释药特性研究. 中国药科大学学报 2003; 34: 33-36

54 Riddell J, Hillman L, Chiragakis L, Clarke A. Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1589-1593 [PMID: 17845686 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05128.x]

55 Münch A, Fernandez-Banares F, Munck LK. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 795-798 [PMID: 23432370 DOI: 10.1111/apt.12261]

56 Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, Rodriguez E, Salas A, Fernández-Bañares F. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 612-618 [PMID: 22115383 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.001]

57 Münch A, Ignatova S, Ström M. Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 59-63 [PMID: 22149977 DOI: 10.3109/00365521.2011.639079]

58 Tromm A, Niewerth U, Khoury M, Baestlein E, Wilhelms G, Schulze J, Stolte M. The probiotic E. coli strain Nissle 1917 for the treatment of collagenous colitis: first results of an open-label trial. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 365-369 [PMID: 15136935 DOI: 10.1055/s-2004-812709]

59 Järnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; 109: 449-455 [PMID: 7615194 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90332-1]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1279-1286

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1279

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

文献综述 REVIEW

肠道杯状细胞及其功能研究进展

刘玥宏, 丁 悦, 徐敬东

刘玥宏, 丁悦, 徐敬东, 首都医科大学病理生理学系 北京市 100069

刘玥宏, 在读本科生, 主要从事消化生理学与临床医学方面的学习与研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81274173, 81673671; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7122017.

作者贡献分布: 本文综述由刘玥宏、丁悦及徐敬东完成; 徐敬东审校.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 硕士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系.
xujingdong@163.com
电话: 010-83911469

收稿日期: 2017-03-11
修回日期: 2017-03-28
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-18

Goblet cells and their functions

Yue-Hong Liu, Yue Ding, Jing-Dong Xu

Yue-Hong Liu, Yue Ding, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81274173 and No. 81673671; Beijing National Science Foundation, No. 7122017.

Correspondence to: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, 10 Xitoutiao You'anmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2017-03-11
Revised: 2017-03-28
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-18

Abstract

Intestinal goblet cells originate from intestinal basal stem cells, and they acquired their name for their typical goblet-like appearance. A goblet cell contains numerous mucus vesicles, which are composed of mucins. MUC2 is a kind of important mucin with a special net-like structure. Goblet cells secrete mucus to fill intercellular spaces. The mucus layer makes goblet cells play an important role in resisting the invasion of internal and external pathogens into the intestinal mucosa, especially separating the epithelium from intestinal bacteria so that commensal bacteria can friendly coexist with the host. In addition, goblet cells can participate in immune regulation. What's more, the defect of goblet cells and mucin secretion is closely related to many kinds of intestinal diseases.

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

Key Words: Goblet cell; Mucus secretion; Immune regulation; Function; Intestinal disease

Liu YH, Ding Y, Xu JD. Goblet cells and their functions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1279-1286
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1279.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1279

摘要

杯状细胞(goblet cell, GC)由肠黏膜基底干细胞分化而来, 形似高脚杯, 内含黏液颗粒, 黏液颗粒的组成成分主要为黏蛋白. MUC2是一种重要的拥有特殊网状结构的黏蛋白. GC分泌黏液到肠上皮细胞形成黏液层填补细胞间隙. 黏液层使得GC能在肠黏膜抵御内外源侵袭时发挥重要作用, 尤其是将上皮

背景资料

杯状细胞(goblet cell, GC)作为一种单分泌腺分布于人体呼吸道、消化道、生殖道等部位, 肠GC由肠上皮基底多能干细胞分化而来, 分泌高度加工的黏蛋白至细胞外与水和其他物质结合形成黏液, 黏液在肠道黏膜上皮表面形成黏液屏障, 起着润滑和保护上皮的作用. GC无疑是机体的"保护者", 其结构、功能以及与炎性肠病等多种肠道疾患的关系一直以来都是众多生命科学研究者的探索方向.

同行评议者

耿明, 主任医师, 济南军区总医院医技楼10楼病理科

研发前沿

大量研究证实肠道黏液层是防止肠道细菌入侵的第一道防线. 这一发现很大程度上改变了人们对于肠道黏液层生物学作用的看法, 开创了一个全新的研究领域. 此后有关黏液的生成、分泌、破坏等各个过程的研究, 深化了生命科学研究者们对于肠道菌群与机体互动机制的认识, 而这些过程的异常变化与炎性肠病的相关性成为目前的研究热点, 其中的细节问题包括分子机制, 及其能为炎性肠病尤其是溃疡性结肠炎的发病机制和治疗方法带来的突破性思路还亟待研究.

与肠道菌分离, 从而能维持肠道微生态平衡. 除此之外, GC还能接受和参与免疫调节. 更重要的是GC及其分泌黏蛋白的缺陷与肠道多种疾病密切相关. 总之, GC对肠道健康的作用不容小视.

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

关键词: 杯状细胞; 功能; 黏液分泌; 免疫调节; 肠道疾病

核心提要: 肠杯状细胞(goblet cell, GC)是散分布于肠黏膜上皮中的黏液分泌细胞, 其主要功能是分泌黏蛋白, 在肠道的固有屏障中发挥重要作用. 黏蛋白的分泌受到多种因素、多途径调节. 除了黏液分泌之外, GC还以多种方式参与机体的免疫调节, GC数量、结构、功能的缺陷及其分泌的黏蛋白的缺陷都会对肠道微生态及免疫的平衡产生不利影响, 与机体多种疾病发病机制相关. 于机体而言, GC扮演了一个强有力的“保护者”角色.

刘玥宏, 丁悦, 徐敬东. 肠道杯状细胞及其功能研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1279-1286 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1279.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1279

0 引言

杯状细胞(goblet cell, GC)作为单细胞腺在人体扮演了重要的保护者的角色. 肠GC分泌黏蛋白, 建立肠黏膜上皮屏障, 分离肠道菌与黏膜上皮细胞, 使数以亿计的肠道共生菌能与正常宿主互利共生, 在肠道微生态平衡中发挥了不可替代的作用, 除此之外, GC还调节肠道免疫. 本文基于近年对GC结构和功能的研究进展, 对GC的角色重要性予以综述.

1 GC的分化和形态学研究

迄今为止发现肠上皮基底多能干细胞可分化为吸收细胞, GC, 潘氏细胞, 肠内分泌细胞和丛细胞, 并且每3-7天更新一次. GC出现得最早(可在人类9-10 wk妊娠的胎儿小肠中发现[1,2]). 有研究[1,3]表明结肠GC的分化与转录因子Hath1、KLF4等及Notch、Wnt/β-catenin、成骨蛋白、PI3-激酶/Akt信号肽介导的信号转导通路的相互作用有关, 尤其重要的是Notch通路, 其激活了Heth1基因转录因子. Notch通路的抑制导致肠上皮细胞向分泌细胞族系的细胞快速而完全的转化如GC、潘氏细胞、肠内分泌细胞, 并伴随Math1的活化(人类为Hath1). 除此之外, Klf4和Elf3与GC的终末分化相关(KLF4突变的小鼠其结肠GC的数目较正常小鼠减少约90%). 但遗憾的是这些具体的分化机制尚未在人体得到充分明确的证明[4].

肠道GC散在分布于吸收细胞之间, 形似高脚杯(小鼠GC因缺少*MUC2*基因而缺乏典型GC形态). GC从十二指肠至回肠末端逐渐增多, 结肠近端数目少于远端[5], 而肠道内的细菌数量在不同部位为: 十二指肠约为10^2 cfu/mL, 空肠约为10^2 cfu/mL, 近端回肠约为10^3 cfu/mL, 远端回肠约为10^7-10^8 cfu/mL, 结肠约为10^{11}-10^{12} cfu/mL[6], 可见GC的数量分布与肠道菌保持一致. GC顶部膨大, 胞质底部细窄, 位于基膜上, 核较小, 位基底, 呈三角形或扁圆形, 着色较深. 电镜观察GC游离面有少量微绒毛, 基部含有丰富的粗面内质网和游离核糖体. GC为单分泌腺, 分泌高度加工的黏蛋白至细胞外与水结合成黏液, 作为肠道黏膜上皮屏障, 在上皮细胞表面起着润滑和保护上皮的作用[7].

2 肠GC分泌的黏蛋白

GC的特征性结构为细胞顶部的黏蛋白颗粒. 黏蛋白由黏蛋白基因转录翻译而来, 在GC内质网和高尔基体进行聚合, 修饰, 糖基化和折叠, 再分泌到细胞外, 与水及肠腔内一些物质混合形成黏液凝胶. 迄今共发现21种黏蛋白基因, 以发现的先后顺序予以命名[8], 而根据黏蛋白的结构和定位将黏蛋白分为两类: 分泌型和膜结合型, 形成黏液凝胶的分泌型黏蛋白由5种寡聚体黏蛋白(MUC2、MUC5AC、MUC5B[9]、MUC6、MUC19)及一种非寡聚体黏蛋白(MUC7)组成[4,10].膜结合性蛋白主要包括: MUC1、MUC3A、MUC3B、MUC4、MUC12、MUC13、MUC16、MUC17、MUC20[4]. 除黏蛋白之外, GC分泌颗粒内还包括其他黏液组分[11].

MUC2黏蛋白为高度糖基化的蛋白, 蛋白骨架与多种O-型寡糖侧链结合. MUC2单体主要由两个PTS区域和一些vwD区域(von Willebrand D domain)组成. 单体形成之后, 在内质网通过C-末端远端的CK区域的分子内二硫键两两连接形成二聚体[12-15]. 在内质网加

工完成的蛋白产物抵达高尔基体进行糖基化. 定位于高尔基体内的半乳糖胺类调控着O-型糖基化蛋白生物合成, PTS区域与O-型寡糖侧链结合, 高尔基体内多肽α-N-乙酰半乳糖胺转移酶家族转移尿苷二磷酸半乳糖胺(UDP-GalNAc)中α-GalNAc至丝氨酸、苏氨酸残基多肽受体合成半乳糖胺α1-O型丝氨酸/苏氨酸(GalNacα1-O-Ser/Thr)[4,16]. 此后, 在GC的分泌囊泡中, 可视化电镜显示MUC2黏蛋白二聚体进一步形成三聚体, 并自发的以延长的蛋白结构域形成铰链般的环状结构, 通过C-末端尾对尾的连接其他MUC2蛋白分子. 近期, 对MUC2黏蛋白N-末端D3结构域的研究[17]表明: 每秒MUC2蛋白环旋转180度使环状结构的N-末端得以相遇, 从而形成复杂网状结构[11]. 在GC的分泌颗粒中, 由于低pH环境和高钙离子浓度[18], MUC2黏蛋白被包装的相当紧密, 当黏蛋白从分泌颗粒中排出后, 迅速展开空间骨架, 体积可扩大千倍[11,19].

3 肠GC功能

3.1 黏液分泌

3.1.1 黏液分泌过程: 在GC在临近分泌之时, 被紧密包装的黏蛋白扩展千倍以上, 成为一张“巨网”. 一种蛋白质水解酶——甲基氨脂β(meprin β)使MUC2分开, 助MUC2黏蛋白从GC顶端释放[20], 这个过程依赖pH的上升和N-末端移动来联结游离钙离子[18]. 黏液的分泌需要高碳酸氢盐的转运[21], 实验表明IL-4能提高钙离子和cAMP活化的氯化物或碳酸氢盐的分泌, 使碳酸氢盐浓度提高并升高上皮表面pH, 这一机制在对气道GC的研究中较为清晰[22]. 理论上黏蛋白扩展的过程快速而有序, 但GC黏蛋白包装模型表示: 这一过程缺乏秩序, 并且该模型发现钙离子的作用犹如一个盾牌, 以抵抗大多数黏蛋白所带负电荷糖基的静电排斥. 这一模型并未观察到上述迅速而高度有序的黏蛋白伸展过程[11].

GC分泌时, 胞内高钙离子浓度和钙离子动员媒介如乙酰胆碱和新斯的明等能触发GC黏蛋白分泌, 乙酰胆碱被证明为鼠、兔的小肠和大肠及人类结肠[23]黏蛋白的促分泌剂, 实验表明乙酰胆碱、卡巴胆碱等胆碱能物质能提高黏蛋白分泌率, 但分泌率会在30 min内回到基线水平. 小肠较结肠对卡巴胆碱更为敏感. 乙酰胆碱的作用靶点在小肠隐窝的GC, 但小肠绒毛和结肠表面GC对胆碱能促分泌剂反应不佳[24]. 研究[25]表明前列腺素E_2(prostaglandin E_2, PGE_2)也能促进鼠小肠和兔结肠的黏蛋白分泌, 但在人类结肠只能促进液体分泌, 这种不同物种对PGE_2反应的差异可能取决于在依赖环磷酸腺苷和钙离子的信号通路中不同受体的表达.

黏蛋白的分泌至少有两种方式: 普通的囊泡分泌和复合胞吐. 普通囊泡分泌过程与气道黏膜的GC分泌机制相似[26]: 典型囊泡胞吐相关蛋白如突触融合蛋白(Syntaxins)、Munc18蛋白、突触小泡缔合性膜蛋白和突触小体相关蛋白介导的膜融合. 还有一些研究表明GC黏蛋白颗粒的胞吐与内吞、自噬、活性氧的产生及免疫祖细胞的聚集和活化有关. 而复合胞吐迄今没有清晰地分子学研究, 但形态学研究发现了细胞在复合胞吐时的“爆炸”, 从而推测复合胞吐应该是GC的更为剧烈的内容物排空过程[11], 并且Grootjans等[27]研究表明结肠隐窝GC复合胞吐的触发在肠道黏膜屏障维持中非常重要.

3.1.2 内黏液层的结构、性质和功能: 在胃肠上皮细胞表面覆盖有板层状的黏液层, 小肠只有一层黏液层[24], 而胃和结肠黏液层分内外两层, 结肠GC分泌的MUC2黏蛋白网状结构展开, 与水和其他GC产物如小肠三叶因子、抵抗素样分子β[28,29]、Fcγ免疫球蛋白IgG结合蛋白抗体、抗菌肽以及分泌性IgA等混合, 如胶冻般平铺在肠黏膜上皮细胞表面, 形成内黏液层. GC持续分泌黏液, 在体研究[1,15]显示: 大鼠结肠末端的黏液层每1-2个小时更新一次, 随着黏液持续分泌, 内黏液层向外黏液层移动, 形成板层状结构. 大鼠结肠末端内黏液层厚约50 μm, 人类的约厚200 μm[11,25], 并且胃、回肠和结肠的黏液层厚于空肠[30], 这可能与各部位肠道抵御肠道中外源刺激, 尤其是抵御肠道细菌侵袭的能力相关.

MUC2黏蛋白的网状结构赋予其选择透过的性质, 其以分子大小作为选择透过的机制[25], 像大分子的细菌和细菌产物便无法透过结构完整的内黏液层从而接触肠黏膜上皮细胞. 而外黏液层由于蛋白微孔的扩大, 可使一些细菌及其产物轻易透过, 由于有这样的性质, 内黏液层成为肠黏膜上皮的“护盾”, 除此之外,

相关报道

肠道的GC分泌的黏液形成的黏液层在维持肠道上皮的完整性具有不可替代的作用. 当黏液减少时, 出现黏膜受损、细菌感染, 诱发肠道炎性反应. 由此可见GC在肠道保护和免疫调节中扮演重要的角色. 一旦有细菌穿过黏液层, 这种类型的GC便会立即感知并通知周围的GC, 使其迅速“喷”出大量的黏液, 将细菌冲出黏液层. 这一重要发现发表于2017年的Gut Microbes期刊上, 这些研究揭示了GC与肠道细菌易位后诱发疾病的机制, 从而有望为这些疾病的研究和治疗带来新的思路.

创新盘点

本文从GC分化、功能及对某些肠道疾病的影响等方面作出逻辑上较为完整的叙述; 配图并重点阐述了GC作为单分泌腺的黏液分泌功能; 对该领域上最新进的研究结果包括肠道黏膜上皮GC上的TLR感知肠道微生物的刺激, 并激活相应信号转导通路, 募集邻近的GC共同分泌大量黏液, 有力地将入侵的细菌冲回到肠腔的过程, 以及GC参与机体免疫调节的研究进展进行了总结.

还为肠道黏膜上皮细胞“站岗放哨”, 在受到肠道菌的刺激之后, 可激活相应信号转导通路, 募集邻近的GC并触发MUC2黏蛋白的共同分泌, 有力地将入侵的细菌冲回到肠腔[31], 并且结构和功能完整的内黏液层将上皮与细菌分离[11,15,32,33], 从而不至于引起肠道过度免疫反应, 实现宿主与肠道共生菌的和平共处.

3.2 GC参与肠道免疫

3.2.1 GC的抗原呈递功能: 研究[34]表明GC另一个重要功能是能将小肠腔的抗原呈递给小肠固有层$CD103^+$的树突状细胞. 在常规喂养的鼠中, 只在小肠观察到自发的抗原呈递, 结肠却没有发现, 但将该鼠置于无菌环境中并且经口饲喂抗生素后, 便在结肠中发现了抗原呈递过程. 这表明, 结肠的抗原呈递可能被结肠共生菌群所抑制. 而与黏液分泌类似, 小肠GC抗原呈递也能被胆碱能激动剂诱发, 其抗原呈递性在小肠比大肠敏感, 其固有的和激动剂诱导的抗原呈递都能被毒蕈碱样受体4(muscarinic receptor 4, MR4)介导. 肠GC能捕获肠腔内抗原的能力与MR4等受体表达程度相关[35,36], MR4在小肠的表达高于结肠, 并且抗生素能上调受体表达, 这或许就能进一步解释在常规喂养的鼠结肠中没有发现抗原呈递过程的原因.

3.2.2 GC参与免疫调节: 研究[37,38]表明, 多种免疫调节因子能促进GC的分化和成熟以及黏蛋白的分泌. IL-13能促进GC的增殖[39-41]. 外源促IL-9和IL-25过表达能诱导GC的增殖并通过IL-13依赖的通路提高黏蛋白的表达[11]. SPDEF(SAM pointed domain ETS factor)与气道及小肠GC的成熟相关, 其能调节GC的增殖[42-44]. Th17和IL-22一样在GC分化成熟和黏蛋白表达中起到重要作用, IL-22缺陷的小鼠出现MUC2异常表达, GC增殖度降低, 从而比野生型小鼠更易感染巴西钩虫和鼠鞭虫[45]. IL-33被证实在鼻黏膜能促进GC增殖[46].

3.3 肠GC参与肠损伤表面重建 在失血性休克达一定程度时, 肠道黏膜遭受较重损害, 但仍然能够在短期内大部分恢复其黏膜细胞的连续性. 形态学观察表明: 损伤后的肠黏膜表面GC数量增多, 在休克复苏后3 h就非常明显, 12 h时发现因为部分绒毛脱落形成的缺损面上几乎完全由GC所替代, 实验表明GC的强黏附力和黏蛋白分泌的增加在肠黏膜损伤重建中起到着关键作用[47].

4 GC与肠道疾病

4.1 炎症性肠病中黏蛋白缺陷与免疫调节 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种原因不明的累及肠道的慢性炎症性疾病. 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是IBD的一种, 病理特点为结肠黏膜炎症, 直肠大多受累, 炎症以不同程度连续性向近端扩展(无跳跃区域); 组织学特征包括上皮损害、炎症、隐窝脓肿、GC减少或消失和异形增生[48], UC患者隐窝上1/3减少最为明显[49], GC的减少消失与*hath1*基因的表达受抑相关[50].而同样属于IBD的克罗恩病(Crohn's disease, CD)却有所不同[51], 相同水平的炎症促进CD患者肠GC的分化, 这可能与CD的炎症诱导Hath1及KLF4表达有关[52].在对MUC2黏蛋白缺陷[53]的小鼠的研究[19,54]中发现, 这些小鼠表现出类似UC的便血、体质量下降、脱肛等症状, 由GC分泌的黏蛋白MUC2结构和功能的缺陷与UC发病密切相关: MUC2黏蛋白糖基和网状结构的破坏会导致肠黏膜上皮在细菌环境下的广泛暴露, 长期如此便会触发机体强烈的免疫反应而致病. MUC2的折叠与其分子伴侣ERN2(又称IRE1b)密切相关, ERN2是MUC2黏蛋白折叠的专用蛋白[55]. 几个错误折叠的蛋白能触发一个非折叠蛋白(unfolded protein response, UPR), 反过来与炎症相关联. *MUC2*基因的单一突变可以导致内质网积聚, 从而触发UPR反应, 使免疫调节因子水平上调. 当大量细菌侵袭上皮, MUC2的需求量大大增加, 将会进一步对内质网的折叠加工系统形成挑战, 触发UPR反应而加重炎症[55-57]. 然而研究[58]发现IL-22和IL-10能够限制这种对机体有害的过程. 除此之外, 一些膜结合蛋白(如MUC1、MUC13、MUC17)的表达异常也会增加IBD的易感性[4].

另有研究[59]表明炎性体作为一种潜在的因子调控GC的分泌. 炎性体是细胞内的一类多蛋白复合物, 由一种NOD样受体(NOD-like receptor, NLR)[60]家族成员通过与一种受体蛋白ASC(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)相互作用联结半胱天冬酶, 能在感受刺激信号后激活半胱天冬酶-1, 活化的半胱天冬酶-1能调控IL-1β、IL-18、IL-33的加工分泌. NLRPs被认为是多种内源性损伤和病原相关分子以及各种危险信号的感受器, NLRPs对维持肠道微生态的平衡作用明显,

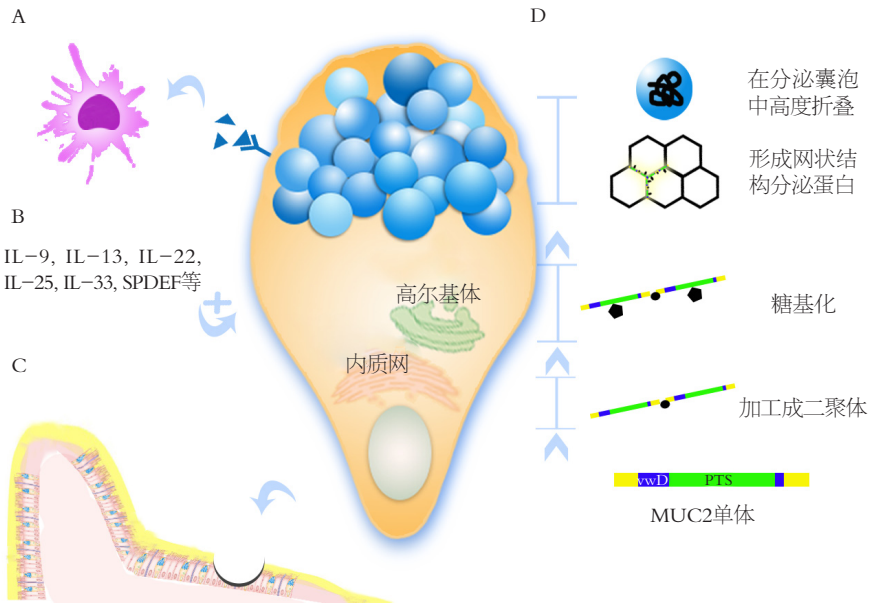


图 1　杯状细胞功能示意图. A: 杯状细胞将捕获的抗原呈递给CD103$^+$的树突状细胞; B: 杯状细胞参与免疫调节, 多种细胞因子促进杯状细胞的成熟和增殖; C: 杯状细胞增殖填补肠损伤缺损面; D: MUC2黏蛋白在杯状细胞的合成和加工过程.

应用要点

肠道共生的细菌易位归因于“泄漏”, 或肠道上皮细胞的屏障破坏, 允许活细菌渗透入肠黏膜屏障. 大量研究显示GC通过抗原呈递的作用将信息传递给树突状细胞, 引发肠道固有免疫和获得性免疫反应. 肠道共生的细菌的易位导致轻度炎症反应, 以应对并发的上皮损伤和黏膜损害. 结肠黏液在结肠共生细菌的生长和相关疾病的发生中越来越引起科学家的关注, 同时也有望成为肠道疾病的研究和治疗新靶点.

NLRP6[31,61]缺乏的小鼠对葡糖硫酸盐和柠檬酸杆菌属[19]诱导的结肠炎易感性增加[62].

4.2 黏蛋白与结肠癌 新近研究表明异常表达的黏蛋白与机体多种肠道癌症相关. MUC系列黏蛋白影响肿瘤细胞的黏附力、免疫识别、转移和预后. MUC2黏蛋白异常表达的小鼠极易发展为结肠腺癌, 特别是MUC2缺陷的小鼠可自发发展为结肠炎、结肠腺癌甚至是侵袭性腺癌, MUC2分子表面的Sialyl-Lewsx和Sialyl-Lewsa是黏附分子选择素的配体, 故可参与细胞与血管内皮的黏附还参与癌细胞的转移[52]; IL-6和膜结合蛋白MUC1的表达促进癌细胞转移; MUC1的过度表达可致小鼠肠道IBD样炎症恶化, 甚至导致结肠炎相关结肠癌; 膜结合蛋白MUC3A和MUC4异常表达与癌组织中, 可提示预后不良[4].

4.3 GC与肠道寄生虫感染 肠道寄生虫感染是一个全球性的卫生问题. 宿主通过2型免疫应答[63]诱导IL-4、IL-13等细胞因子促进GC的增殖和黏液产生[39], 对感染的寄生虫作出防御. 近期Gerbe等[64]对如何诱发2型免疫应答的研究提示: 在肠道黏膜上皮基底部有一种由隐窝基底干细胞分化而来的特殊细胞-丛细胞. 丛细胞有Th2相关基因的表达标记, 并且该基因在寄生虫感染时会发生IL-4Rlapha依赖的重复广泛扩增. 该研究还发现Pou2f3基因对丛细胞功能至关重要: Pou2f3基因缺陷的鼠缺乏肠丛细胞并且在肠黏膜2型免疫应答中有缺陷.

5 结论

总之, GC并不是一个简单的单分泌腺, 其分泌多种黏蛋白, 尤其是拥有特殊网状结构的分泌蛋白MUC2, 在肠黏膜上皮细胞表面凭借其“分子筛”样的作用使细菌与上皮分离, 加上GC的免疫调节机制, 通过多种免疫调节因子如IL-13、IL-22、SPDEF、IL-10等与其他免疫机制协同将机体的肠道免疫功能调整得恰到好处[65], 使机体能够与数以亿计的肠道共生菌和平共处, 当遇到有害物质侵袭时, 正常结构和功能的GC的作用也不容小觑(图1). 反之, GC数量、结构、功能的缺陷及其分泌的黏蛋白的缺陷都会对肠道微生态及免疫的平衡产生不利影响[66]. 由此可见, GC为人体肠道名副其实的有力“保护者”. 然而, GC分泌黏蛋白的过程尤其是黏蛋白的伸展过程及免疫调节功能当中的更多细节问题还有待发现、研究和探讨.

6 参考文献

1 Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 319-330 [PMID: 20703838 DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2]
2 Agawa S, Muto T, Sawada T, Saito Y, Adachi M, Kubota Y, Sugihara K, Konishi F, Kamiya J, Morioka Y. [A histochemical study of goblet cell

名词解释

杯状细胞: 分散在黏膜中孤立的细胞, 但具有显著的分泌机能, 所以也把这种细胞称为单细胞腺. 胞质内充满粗大的嗜碱性颗粒, 颗粒中含有黏蛋白, 黏蛋白分泌入肠腔后, 与水及多种物质结合形成黏液, 润滑肠腔和参与肠道免疫.

mucin in ulcerative colitis with special reference to time sequence]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1985; 82: 58-64 [PMID: 2581006]

3 Clevers H. The intestinal crypt, a prototype stem cell compartment. *Cell* 2013; 154: 274-284 [PMID: 23870119 DOI: 10.1016/j.cell.2013.07.004]

4 胡艳艳, 刘小伟. 肠道杯状细胞结构和功能的研究进展. 国际病理科学与临床杂志 2013; 33: 424-430

5 郎尉雅, 贾琴, 张敏, 崔梦卿, 李良平, 张琳. 胚胎时期小鼠小肠的组织发生. 中国临床解剖学杂志 2013; 31: 275-277

6 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]

7 高英茂, 李和. 组织学与胚胎学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 192-201

8 Dekker J, Rossen JW, Büller HA, Einerhand AW. The MUC family: an obituary. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 126-131 [PMID: 11893509 DOI: 10.1016/S0968-0004(01)02052-7]

9 Ridley C, Kouvatsos N, Raynal BD, Howard M, Collins RF, Desseyn JL, Jowitt TA, Baldock C, Davis CW, Hardingham TE, Thornton DJ. Assembly of the respiratory mucin MUC5B: a new model for a gel-forming mucin. *J Biol Chem* 2014; 289: 16409-16420 [PMID: 24778189 DOI: 10.1074/jbc.M114.566679]

10 马卉, 董蕾, 赵平. 杯状细胞在溃疡性结肠炎中的研究进展. 世界核心医学期刊文摘·胃肠病学 2005; 1: 1-5

11 Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 712-719 [PMID: 25872481 DOI: 10.1038/mi.2015.32]

12 Lang T, Hansson GC, Samuelsson T. Gel-forming mucins appeared early in metazoan evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16209-16214 [PMID: 17911254 DOI: 10.1073/pnas.0705984104]

13 Godl K, Johansson ME, Lidell ME, Mörgelin M, Karlsson H, Olson FJ, Gum JR, Kim YS, Hansson GC. The N terminus of the MUC2 mucin forms trimers that are held together within a trypsin-resistant core fragment. *J Biol Chem* 2002; 277: 47248-47256 [PMID: 12374796 DOI: 10.1074/jbc.M208483200]

14 Hansson GC, Johansson ME. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Gut Microbes* 2010; 1: 51-54 [PMID: 21327117 DOI: 10.4161/gmic.1.1.10470]

15 Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15064-15069 [PMID: 18806221 DOI: 10.1073/pnas.0803124105]

16 Bennett EP, Mandel U, Clausen H, Gerken TA, Fritz TA, Tabak LA. Control of mucin-type O-glycosylation: a classification of the polypeptide GalNAc-transferase gene family. *Glycobiology* 2012; 22: 736-756 [PMID: 22183981 DOI: 10.1093/glycob/cwr182]

17 Nilsson HE, Ambort D, Bäckström M, Thomsson E, Koeck PJ, Hansson GC, Hebert H. Intestinal MUC2 mucin supramolecular topology by packing and release resting on D3 domain assembly. *J Mol Biol* 2014; 426: 2567-2579 [PMID: 24816392 DOI: 10.1016/j.jmb.2014.04.027]

18 Ambort D, Johansson ME, Gustafsson JK, Nilsson HE, Ermund A, Johansson BR, Koeck PJ, Hebert H, Hansson GC. Calcium and pH-dependent packing and release of the gel-forming MUC2 mucin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 5645-5650 [PMID: 22451922 DOI: 10.1073/pnas.1120269109]

19 Johansson ME, Hansson GC. Mucus and the goblet cell. *Dig Dis* 2013; 31: 305-309 [PMID: 24246979 DOI: 10.1159/000354683]

20 Schütte A, Ermund A, Becker-Pauly C, Johansson ME, Rodriguez-Pineiro AM, Bäckhed F, Müller S, Lottaz D, Bond JS, Hansson GC. Microbial-induced meprin β cleavage in MUC2 mucin and a functional CFTR channel are required to release anchored small intestinal mucus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12396-12401 [PMID: 25114233 DOI: 10.1073/pnas.1407597111]

21 Gorrieri G, Scudieri P, Caci E, Schiavon M, Tomati V, Sirci F, Napolitano F, Carrella D, Gianotti A, Musante I, Favia M, Casavola V, Guerra L, Rea F, Ravazzolo R, Di Bernardo D, Galietta LJ. Goblet Cell Hyperplasia Requires High Bicarbonate Transport To Support Mucin Release. *Sci Rep* 2016; 6: 36016 [PMID: 27786259 DOI: 10.1038/srep36016]

22 Gustafsson JK, Ermund A, Ambort D, Johansson ME, Nilsson HE, Thorell K, Hebert H, Sjövall H, Hansson GC. Bicarbonate and functional CFTR channel are required for proper mucin secretion and link cystic fibrosis with its mucus phenotype. *J Exp Med* 2012; 209: 1263-1272 [PMID: 22711878 DOI: 10.1084/jem.20120562]

23 Ermund A, Gustafsson JK, Hansson GC, Keita AV. Mucus properties and goblet cell quantification in mouse, rat and human ileal Peyer's patches. *PLoS One* 2013; 8: e83688 [PMID: 24358305 DOI: 10.1371/journal.pone.0083688]

24 Ermund A, Schütte A, Johansson ME, Gustafsson JK, Hansson GC. Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. I. Gastrointestinal mucus layers have different properties depending on location as well as over the Peyer's patches. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G341-G347 [PMID: 23832518 DOI: 10.1152/ajpgi.00046.2013]

25 Gustafsson JK, Ermund A, Johansson ME, Schütte A, Hansson GC, Sjövall H. An ex vivo method for studying mucus formation, properties, and thickness in human colonic biopsies and mouse small and large intestinal explants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G430-G438 [PMID: 22159279 DOI: 10.1152/ajpgi.00405.2011]

26 Adler KB, Tuvim MJ, Dickey BF. Regulated mucin secretion from airway epithelial cells. *Front Endocrinol* (Lausanne) 2013; 4: 129 [PMID: 24065956 DOI: 10.3389/fendo.2013.00129]

27 Grootjans J, Hundscheid IH, Lenaerts K, Boonen B, Renes IB, Verheyen FK, Dejong CH, von Meyenfeldt MF, Beets GL, Buurman WA. Ischaemia-induced mucus barrier loss and bacterial penetration are rapidly counteracted by increased goblet cell secretory activity in human and rat colon. *Gut* 2013; 62: 250-258 [PMID:

22637697 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301956]
28 Bergstrom KS, Morampudi V, Chan JM, Bhinder G, Lau J, Yang H, Ma C, Huang T, Ryz N, Sham HP, Zarepour M, Zaph C, Artis D, Nair M, Vallance BA. Goblet Cell Derived RELM-β Recruits CD4+ T Cells during Infectious Colitis to Promote Protective Intestinal Epithelial Cell Proliferation. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1005108 [PMID: 26285214 DOI: 10.1371/journal.ppat.1005108]
29 Busch RA, Heneghan AF, Pierre JF, Neuman JC, Reimer CA, Wang X, Kimple ME, Kudsk KA. Bombesin Preserves Goblet Cell Resistin-Like Molecule β During Parenteral Nutrition but Not Other Goblet Cell Products. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 1042-1049 [PMID: 25934045 DOI: 10.1177/0148607115585353]
30 Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G922-G929 [PMID: 11292601]
31 Birchenough GM, Nyström EE, Johansson ME, Hansson GC. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science* 2016; 352: 1535-1542 [PMID: 27339979 DOI: 10.1126/science.aaf7419]
32 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariaz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]
33 McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 265-278 [PMID: 21407243 DOI: 10.1038/nrmicro2538]
34 McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, Wang B, Konjufca V, Knoop KA, Newberry RD, Miller MJ. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature* 2012; 483: 345-349 [PMID: 22422267 DOI: 10.1038/nature10863]
35 Howe SE, Lickteig DJ, Plunkett KN, Ryerse JS, Konjufca V. The uptake of soluble and particulate antigens by epithelial cells in the mouse small intestine. *PLoS One* 2014; 9: e86656 [PMID: 24475164 DOI: 10.1371/journal.pone.0086656]
36 Knoop KA, McDonald KG, McCrate S, McDole JR, Newberry RD. Microbial sensing by goblet cells controls immune surveillance of luminal antigens in the colon. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 198-210 [PMID: 25005358 DOI: 10.1038/mi.2014.58]
37 Xia W, Bai J, Wu X, Wei Y, Feng S, Li L, Zhang J, Xiong G, Fan Y, Shi J, Li H. Interleukin-17A promotes MUC5AC expression and goblet cell hyperplasia in nasal polyps via the Act1-mediated pathway. *PLoS One* 2014; 9: e98915 [PMID: 24892823 DOI: 10.1371/journal.pone.0098915]
38 Lan A, Andriamihaja M, Blouin JM, Liu X, Descatoire V, Desclée de Maredsous C, Davila AM, Walker F, Tomé D, Blachier F. High-protein diet differently modifies intestinal goblet cell characteristics and mucosal cytokine expression in ileum and colon. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 91-98 [PMID: 25459886 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.09.007]
39 Marillier RG, Michels C, Smith EM, Fick LC, Leeto M, Dewals B, Horsnell WG, Brombacher F. IL-4/IL-13 independent goblet cell hyperplasia in experimental helminth infections. *BMC Immunol* 2008; 9: 11 [PMID: 18373844 DOI: 10.1186/1471-2172-9-11]
40 Oeser K, Schwartz C, Voehringer D. Conditional IL-4/IL-13-deficient mice reveal a critical role of innate immune cells for protective immunity against gastrointestinal helminths. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 672-682 [PMID: 25336167 DOI: 10.1038/mi.2014.101]
41 Lee JJ, Kim D, Pyo KH, Kim MK, Kim HJ, Chai JY, Shin EH. STAT6 expression and IL-13 production in association with goblet cell hyperplasia and worm expulsion of Gymnophalloides seoi from C57BL/6 mice. *Korean J Parasitol* 2013; 51: 589-594 [PMID: 24327788 DOI: 10.3347/kjp.2013.51.5.589]
42 Park KS, Korfhagen TR, Bruno MD, Kitzmiller JA, Wan H, Wert SE, Khurana Hershey GK, Chen G, Whitsett JA. SPDEF regulates goblet cell hyperplasia in the airway epithelium. *J Clin Invest* 2007; 117: 978-988 [PMID: 17347682 DOI: 10.1172/JCI29176]
43 McCauley HA, Liu CY, Attia AC, Wikenheiser-Brokamp KA, Zhang Y, Whitsett JA, Guasch G. TGFβ signaling inhibits goblet cell differentiation via SPDEF in conjunctival epithelium. *Development* 2014; 141: 4628-4639 [PMID: 25377551 DOI: 10.1242/dev.117804]
44 Liu Z, Chen X, Wu Q, Song J, Wang L, Li G. miR-125b inhibits goblet cell differentiation in allergic airway inflammation by targeting SPDEF. *Eur J Pharmacol* 2016; 782: 14-20 [PMID: 27112664 DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.044]
45 Turner JE, Stockinger B, Helmby H. IL-22 mediates goblet cell hyperplasia and worm expulsion in intestinal helminth infection. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003698 [PMID: 24130494 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003698]
46 Ishinaga H, Kitano M, Toda M, D'Alessandro-Gabazza CN, Gabazza EC, Shah SA, Takeuchi K. Interleukin-33 induces mucin gene expression and goblet cell hyperplasia in human nasal epithelial cells. *Cytokine* 2017; 90: 60-65 [PMID: 27776277 DOI: 10.1016/j.cyto.2016.10.010]
47 常建星, 陈双, 蒋龙元, 马丽萍, 常瑞明, 黄子通. 小

同行评价
本文作者阅读大量文献复习回顾了肠GC形态及其功能研究进展, 具有一定的创新性, 语言流畅.

肠杯状细胞在大鼠休克后肠黏膜重建中的作用. 中华胃肠外科杂志 2005; 8: 510-512
48 Harrison TR, Longo DL. Harrison's manual of medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2013: 1003-1004
49 Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, Thornton DJ, Png CW, Crockford TL, Cornall RJ, Adams R, Kato M, Nelms KA, Hong NA, Florin TH, Goodnow CC, McGuckin MA. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008; 5: e54 [PMID: 18318598 DOI: 10.1371/journal.pmed.0050054]
50 Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M. Suppression of hath1 gene expression directly regulated by hes1 via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2251-2260 [PMID: 21987298 DOI: 10.1002/ibd.21611]
51 Gersemann M, Becker S, Kübler I, Koslowski M, Wang G, Herrlinger KR, Griger J, Fritz P, Fellermann K, Schwab M, Wehkamp J, Stange EF. Differences in goblet cell differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Differentiation* 2009; 77: 84-94 [PMID: 19281767 DOI: 10.1016/j.diff.2008.09.008]
52 董文逍, 曹海龙, 王邦茂. 杯状细胞在肠道疾病发病中作用的研究进展. 国际消化病杂志 2015; 35: 244-269
53 Boland CR, Lance P, Levin B, Riddell RH, Kim YS. Abnormal goblet cell glycoconjugates in rectal biopsies associated with an increased risk of neoplasia in patients with ulcerative colitis: early results of a prospective study. *Gut* 1984; 25: 1364-1371 [PMID: 6510769 DOI: 10.1136/gut.25.12.1364]
54 Vaiphei K, Saha M, Sharma BC, Bhasin DK, Singh K. Goblet cell status in idiopathic ulcerative colitis--implication in surveillance program. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47: 16-21 [PMID: 15471116]
55 Martino MB, Jones L, Brighton B, Ehre C, Abdulah L, Davis CW, Ron D, O'Neal WK, Ribeiro CM. The ER stress transducer IRE1β is required for airway epithelial mucin production. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 639-654 [PMID: 23168839 DOI: 10.1038/mi.2012.105]
56 Eri RD, Adams RJ, Tran TV, Tong H, Das I, Roche DK, Oancea I, Png CW, Jeffery PL, Radford-Smith GL, Cook MC, Florin TH, McGuckin MA. An intestinal epithelial defect conferring ER stress results in inflammation involving both innate and adaptive immunity. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 354-364 [PMID: 21107311 DOI: 10.1038/mi.2010.74]
57 Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 89-102 [PMID: 22251901 DOI: 10.1038/nrm3270]
58 Begue B, Verdier J, Rieux-Laucat F, Goulet O, Morali A, Canioni D, Hugot JP, Daussy C, Verkarre V, Pigneur B, Fischer A, Klein C, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1544-1555 [PMID: 21519361 DOI: 10.1038/ajg.2011.112]
59 Johansson ME, Hansson GC. Is the intestinal goblet cell a major immune cell? *Cell Host Microbe* 2014; 15: 251-252 [PMID: 24629330 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.014]
60 Wang H, Kim JJ, Denou E, Gallagher A, Thornton DJ, Shajib MS, Xia L, Schertzer JD, Grencis RK, Philpott DJ, Khan WI. New Role of Nod Proteins in Regulation of Intestinal Goblet Cell Response in the Context of Innate Host Defense in an Enteric Parasite Infection. *Infect Immun* 2015; 84: 275-285 [PMID: 26527214 DOI: 10.1128/IAI.01187-15]
61 Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang JP, Brown EM, Frankel G, Levy M, Katz MN, Philbrick WM, Elinav E, Finlay BB, Flavell RA. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 2014; 156: 1045-1059 [PMID: 24581500 DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.026]
62 Chen GY, Liu M, Wang F, Bertin J, Núñez G. A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis. *J Immunol* 2011; 186: 7187-7194 [PMID: 21543645 DOI: 10.4049/jimmunol.1100412]
63 Grainger JR, Wohlfert EA, Fuss IJ, Bouladoux N, Askenase MH, Legrand F, Koo LY, Brenchley JM, Fraser ID, Belkaid Y. Inflammatory monocytes regulate pathologic responses to commensals during acute gastrointestinal infection. *Nat Med* 2013; 19: 713-721 [PMID: 23708291 DOI: 10.1038/nm.3189]
64 Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ, Ohmoto M, Matsumoto I, Dardalhon V, Cesses P, Garnier L, Pouzolles M, Brulin B, Bruschi M, Harcus Y, Zimmermann VS, Taylor N, Maizels RM, Jay P. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature* 2016; 529: 226-230 [PMID: 26762460 DOI: 10.1038/nature16527]
65 Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal Ecological Network of Epithelium and Immune Cells for Gut Homeostasis and Tissue Healing. *Annu Rev Immunol* 2017; *[Epub ahead of print]* [PMID: 28125357 DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424]
66 刘玥宏, 徐敬东. 内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 77-83

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1287-1291

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1287

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

FibroScan、APRI及二者联合对肝硬化食管胃底静脉曲张出血的预测

王 帅, 张 威, 张 帆, 钱 珍, 王黎锋, 任乐杰, 杨 松

王帅, 张威, 张帆, 王黎锋, 任乐杰, 杨松, 河南科技大学第三附属医院消化内科 河南省洛阳市 471003

钱珍, 河南科技大学第一附属医院 河南省洛阳市 471003

王帅, 在读硕士, 主要从事肝病的临床和基础研究.

基金项目: 2016年洛阳市科技计划基金资助项目, No. 1603003A-6; 河南省中青年卫生科技创新人才基金资助项目.

作者贡献分布: 王帅与张帆对此文所作贡献均等; 课题设计与论文写作由王帅、张威及张帆完成; 研究过程由王帅、张威、钱珍、任乐杰及杨松操作完成; 研究所用分析工具由王黎锋提供; 数据分析由王帅、钱珍及王黎锋完成.

通讯作者: 张帆, 教授, 主任医师, 471003, 河南省洛阳市涧西区西苑路36号, 河南科技大学第三附属医院消化内科.
zf77361@aliyun.com
电话: 0379-64960155

收稿日期: 2017-03-05
修回日期: 2017-04-05
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-18

Value of FibroScan and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, alone or in combination, in predicting esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis

Shuai Wang, Wei Zhang, Fan Zhang, Zhen Qian, Li-Feng Wang, Le-Jie Ren, Song Yang

Shuai Wang, Wei Zhang, Fan Zhang, Li-Feng Wang, Le-Jie Ren, Song Yang, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Zhen Qian, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Supported by: 2016 Luoyang City Science and Technology Project, No. 1603003A-6; He'nan Young and Middle-aged Health Science and Technology Innovation Talent Fund.

Correspondence to: Fan Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, 36 Xiyuan Road, Jianxi District, Luoyang 471003, He'nan Province, China. zf77361@aliyun.com

Received: 2017-03-05
Revised: 2017-04-05
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-05-18

Abstract

AIM

To investigate the value of FibroScan and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI), alone or in combination, in predicting the risk of esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis.

METHODS

Two hundred and ten patients with posthepatitic cirrhosis were divided into a non-bleeding group (n = 153) and a bleeding group (n = 57) according to the presence of esophagogastric variceal bleeding or not. FibroScan values (LSM values) and APRI values were obtained within a week and compared between the two groups using t-tests. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was used to assess the accuracy of LSM alone, APRI alone, and LSM + APRI in predicting the risk of esophagogastric variceal bleeding.

背景资料
病毒性肝炎肝硬化最常见的并发症是食管胃底静脉曲张, 其一旦破裂出血, 出血量大, 死亡率高, 而诊断食管胃底静脉曲张的金标准是胃镜, 但胃镜属于有创的检查, 随访率低, 因此急需寻找一种无创的方法来部分代替有创的胃镜检查.

同行评议者
汪安江, 副主任医师, 南昌大学第一附属医院消化科; 颜学兵, 教授, 主任医师, 徐州医学院附属医院感染性疾病科; 张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科; 朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染病科

研发前沿
天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)对肝硬化、肝纤维都有明显辅助诊断和预测作用, FibroScan根据目前研究对肝纤维有明显的诊断和预测价值, 二者联合对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血风险的报道未检索到.

RESULTS
The LSM values of the patients with and without bleeding were 28.49 kPa ± 9.46 kPa and 22.87 kPa ± 6.95 kPa, respectively, and the APRI values were 2.99 ± 1.11 and 2.13 ± 1.01, respectively, both of which showed a significant difference between the two groups. The AUCs of LSM alone, APRI alone, and LSM + APRI in predicting the risk of bleeding were 0.669, 0.727 and 0.722, respectively, suggesting that APRI alone and LSM + APRI had good diagnostic value in esophagogastric variceal bleeding.

CONCLUSION
APRI alone and FibroScan combined with APRI have good predictive value for the risk of esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis.

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

Key Words: Esophagogastric variceal bleeding; Liver cirrhosis; Viral hepatitis; FibroScan; APRI

Wang S, Zhang W, Zhang F, Qian Z, Wang LF, Ren LJ, Yang S. Value of FibroScan and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, alone or in combination, in predicting esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1287-1291 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1287.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1287

摘要

目的
探讨瞬时弹性成像技术(FibroScan)、天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)及其二者联合检测肝硬化患者合并食管胃底静脉曲张破裂出血风险的相关性和诊断预测价值.

方法
将210例病毒性肝炎肝炎后肝硬化患者根据2015年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》分为无、有出血组, 分别为153、57例; 搜集患者在1 wk内的FibroScan值[肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)]和APRI值. 组间比较采用*t*检验, 利用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析LSM、APRI、LSM+APRI对肝硬化患者出血风险的预测价值, 并比较LSM、APRI及LSM+APRI的ROC曲线下面积(area under curve, AUC).

结果
有、无出血组的LSM值分别是28.49 kPa±9.46 kPa, 22.87 kPa±6.95 kPa, APRI值分别是2.99±1.11, 2.13±1.01, 有明显的统计学意义. 有无出血风险的LSM、APRI、LSM+APRI的AUC分别是0.669、0.727、0.722, 表明APRI、LSM+APRI对食管胃底静脉曲张破裂出血具有良好的诊断效果.

结论
APRI及FibroScan联合APRI对肝硬化患者合并食管胃底静脉曲张破裂出血风险存在有效的预测价值.

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

关键词: 食管胃底静脉曲张破裂出血; 病毒性肝炎; 肝硬化; FibroScan; APRI

核心提要: 病毒性肝炎肝硬化食管胃底静脉曲张患者, 当FibroScan值≥20 kPa且天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)≥2时, 往往提示存在出血风险, 在资源有限的情况下, 当APRI≥2.5时, 也往往提示存在出血风险, 临床医生应高度警惕, 积极采取有效的预防措施及内镜下治疗, 防止破裂出血.

王帅, 张威, 张帆, 钱珍, 王黎锋, 任乐杰, 杨松. FibroScan、APRI及二者联合对肝硬化食管胃底静脉曲张出血的预测. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1287-1291 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1287.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1287

0 引言

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化最常见的并发症[1], 也是首位死亡原因[2]. 在临床上, 肝硬化食管胃底静脉曲张患者出血风险高, 在食管胃底静脉曲张破裂出血前能及早预测, 积极采取干预性治疗是降低死亡率的重要手段[3].

1 材料和方法

1.1 材料 选取河南科技大学第三附属医院于2013-01/2015-10行胃镜检查的病毒性肝炎肝炎后肝硬化患者210例, 其中男性104例, 女性106例, 年龄31-82岁, 平均年龄为55.14岁±12.87岁. 将210例患者根据2015年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》诊断标准, 分为无出血组和有出血组. 其中无

相关报道
王俐琼等研究显示, 随着静脉曲张程度的加重, APRI数值也在不断增大, 差异具有统计学意义, 表明该模型对预测食管静脉曲张破裂出血具有重要的临床价值, 本研究的结论同该文一致且进行了深一步的研究.

出血组153例, 男性75例, 女性78例, 年龄56.05岁±13.52岁; 有出血组57例, 男性29例, 女性28例, 年龄52.72岁±10.64岁. 两组之间性别及年龄差异均无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)210例病毒性肝炎肝炎后肝硬化患者, 均符合2015年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》诊断标准, 即存在慢性病毒性肝炎病史, 已发展至肝硬化阶段, 同时出现肝功能失代偿的化学指标的异常: 胆红素升高; 门静脉高压的表现; 肝功能减退; 凝血酶原时间延长; 血清白蛋白下降等. 在彩超或CT提示肝硬化或电子胃镜提示食管胃底静脉曲张, 肝组织活检见假小叶形成是诊断的金标准; (2)患者在行胃镜检查同一时期内(1 wk内)也进行过FibroScan、肝功能、血常规的检查.

1.2.2 排除标准: (1)存在孤立性胃底静脉曲张瘤及其出血的患者; 肝癌及合并其他恶性肿瘤患者; 引起血小板异常的其他非肝病的患者; 行肝脏或者脾脏介入术的患者; 行门体分流术或者经颈静脉肝内门体静脉分流术的患者; 消化性溃疡出血等非肝硬化引起的食管胃底静脉曲张破裂出血; (2)1 wk内进行过血液透析、腹膜透析、输血或应用血制品, 收集肝功能、血常规1 wk内使用过影响机体凝血机制、天冬氨酸转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血小板(blood platelet, PLT)的药物等.

1.2.3 肝脏硬度检查收集标准: 收集采用由法国Echosens公司生产的型号为FibroScan 502瞬时弹性扫描仪, 进行肝脏硬度检测, 检测方法参照FibroScan用户手册, 操作医师均受过专业培训, 均有同一操作医师完成, FibroScan值[肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)]最终结果是十次测量数据的中位数, 单位为kPa, 当LSM>17.5 kPa有肝硬化可能.

1.2.4 血液学检查收集标准: 由河南科技大学第三附属医院检验科使用西门子ADVIA 2400全自动生化分析仪进行肝功能检测, 血常规由西门子ADVIA 2120全自动五分类血细胞分析仪进行检测, 肝功能、血常规均有同一操作技师完成. 并根据公式计算出天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)评分值:

APRI评分 = AST/ULN/PLT×100(ULN为AST的正常值上限, AST: 0-50 U/L, PLT: 100-300 10^9/L)

1.2.5 电子胃镜检查收集标准: 收集采用Olympus 260电子胃镜检查的, 观察有无食管胃底静脉曲张, 对于有出血组符合2015年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》诊断标准.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件, 计量资料用mean±SD描述, 两组定量资料的比较使用*t*检验, 相关性分析采用Spearman相关分析; 以胃镜检查诊断结果为金标准绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC), 选取最佳阈值即灵敏度和特异度之和最大值所对应的值, 根据ROC曲线下的面积(area under curve, AUC)评价其诊断结果的准确性: 一般认为: AUC>0.9时表明有较高的诊断效果, AUC在0.7-0.9时表明有良好的诊断效果, AUC在0.5-0.7时表明诊断效果较差, 当AUC = 0.5时即为诊断方法完全对样本不起任何作用, 说明该诊断方法无诊断价值; 当AUC<0.5时不符合真实情况, 在实际情况中极少出现. 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 Fibroscan、APRI的分析与比较 与食管静脉曲张无出血患者相比较, 有出血组患者的LSM明显高于, 无出血组患者(28.49 kPa±9.46 kPa *vs* 22.87 kPa±6.95 kPa), 有出血组患者的APRI值明显高于无出血组患者(2.99±1.11 *vs* 2.13±1.01), 且有明显的统计学意义(P<0.01, 表1). 从此数据中能推出食管胃底静脉曲张破裂出血风险的LSM和APRI的临界值, 来指导临床.

2.2 各指标对出血风险的预测性能 从ROC曲线的AUC、阈值、灵敏度、特异度、95%可信区间分别评估LSM、APRI、LSM+APRI对食管胃底静脉曲张破裂出血风险诊断和预测的效果(表2). 并根据LSM、APRI、LSM+APRI的ROC曲线的AUC分别是0.669、0.727、0.722, 绘制出血风险的LSM、APRI、LSM+APRI的ROC曲线图, 从图1中并根据其统计学意义可以看出, APRI及LSM+APRI对食管胃底静脉曲张破裂出血有良好的诊断效果.

3 讨论

在肝硬化门脉高压中食管胃底静脉曲张破裂出血是严重的并发症, 起病迅猛, 病死率高[4,5]. 早期预测食管胃底静脉曲张破裂出血风险的高低对于一级预防极其重要. 胃镜检查可明确

■创新盘点

FibroScan联合APRI对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血风险的报道, 经查阅相关数据库, 未检索到相关文章; FibroScan、APRI对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血风险已有少数报道, 本文在既往的基础上, 进行了二者联合的研究, 能更好地指导临床.

■应用要点

本研究为临床无创预测出血风险方法的应用提供科学依据, 对避免肝硬化患者接受不必要的有创内镜检查和肝硬化患者出血的防治具有重要的临床意义, 可以有效地减轻患者的痛苦, 提高随访率, 降低死亡率, 同时也减轻患者家庭和社会的负担, 节约大量的医疗资源和费用.

名词解释
受试者工作特征曲线(ROC): 是根据一系列不同的二分类方式(分界值或决定阈), 以真阳性率(灵敏度)为纵坐标, 假阳性率(1-特异度)为横坐标绘制的曲线. 其评价方法可以把试验结果划分为多个有序分类, 适用范围广泛.

表 1　无出血组、有出血组的Fibroscan、APRI的分析与比较 (mean ± SD)

分组	*n*	LSM值(kPa)	APRI值
无出血组	153	22.87 ± 6.95	2.13 ± 1.01
有出血组	57	28.49 ± 9.46[b]	2.99 ± 1.11[b]
*t*值		4.707	5.309
*P*值		<0.01	<0.01

[b]*P*<0.01 *vs* 无出血组. LSM: 肝脏硬度值; APRI: 天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数.

表 2　各指标对食管胃底静脉曲张破裂出血的预测性能

指标	AUC	阈值	灵敏度	特异度	95%CI
LSM	0.669	37.70	0.298	0.013	0.584–0.754
APRI	0.727	1.605	0.491	0.105	0.648–0.806
LSM + APRI	0.722		0.596	0.190	0.640–0.803

AUC: 曲线下面积; LSM: 肝脏硬度值; APRI: 天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数.

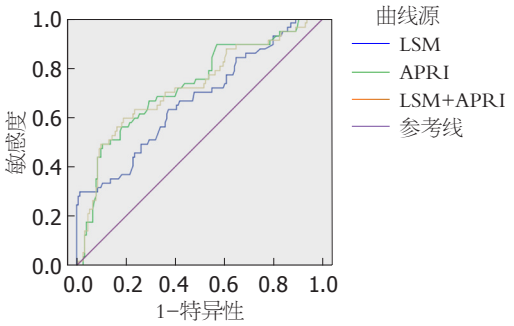


图 1　有无出血风险的LSM、APRI、LSM + APRI的ROC曲线图. APRI: 天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数; LSM: 肝脏硬度值; ROC: 受试者工作特征曲线.

食管静脉曲张状态[6], 但胃镜属侵入性检查, 部分患者不能接受, 依从性差, 不能定期复查, 继而延误了诊疗, 因此迫切需要寻找一种无创性方法来及早的预测肝硬化患者合并食管胃底静脉曲张破裂出血的风险.

本研究的依据主要基于世界卫生组织乙型肝炎防治指南围绕肝纤维化的无创检查给出了推荐建议: 在资源有限的情况下, 推荐使用AST/PLT比率指数作为无创肝纤维化评估的首选检测; 在设备且经济条件允许的情况下, 则推荐FibroScan作为无创肝纤维化评估的首选检测[7]. 疾病的发展往往是一个从轻到重的过程, 对每个环节进行合理控制均会干预疾病的发展. 大量研究[8]已经证实, 疾病的早期干预可有效地延缓甚至阻断疾病的进展. 有研究显示FibroScan在预测肝纤维方面优于APRI[9], 从本研究来看APRI在预测肝硬化合并食管胃底静脉曲张出血的风险优于FibroScan(图1), 因为肝硬化患者出现腹水、黄疸、肝功能异常等并发症时, 对FibroScan的检测结果干扰较大.

FibroScan测得的LSM与门静脉高压(以肝静脉压力梯度为金标准)显著相关[10-12], 可辅助诊断门静脉高压及判断静脉曲张破裂出血的风险[13,14]. 有关研究[15]报道LSM值越高, 食管静脉曲张发生的风险就越大. 本研究所得的食管胃底静脉曲张破裂出血的LSM临界值大概在28 kPa左右(表1). APRI是近年来国外用于肝硬化/肝纤维化的无创诊断模型, 具有较高灵敏度与特异性[16]. 有关研究[17]报道, 随着静脉曲张程度的加重, APRI数值也在不断增大, 差异具有统计学意义, 表明该模型对预测食管静脉曲张破裂出血具有重要的临床价值.

本研究是在既往研究的基础上, 进一步了解应用FibroScan、APRI及其二者联合对病毒性肝炎肝硬化患者食管胃底静脉曲张出血风险的诊断和预测价值. 回顾性研究210例病毒性肝炎肝硬化患者的电子胃镜、血常规、肝功能、进行FibroScan检查测量的肝脏硬度结果, 有无出血组的统计分析比较总结: 病毒性肝炎肝硬化食管胃底静脉曲张患者, 当FibroScan值≥20 kPa且APRI≥2时, 往往提示存在出血风险, 在资源有限的情况下, 当APRI≥2.5时, 也往往提示存在出血风险, 临床医生应高度警惕, 积极采取有效的预防措施及内镜

下治疗, 防止破裂出血.

总之, APRI及FibroScan联合APRI作为一种无创性检查指标, 对于食管胃底静脉曲张破裂出血的诊断有一定的预测价值, 诊断效率可, 有助于早期识别需行一级预防的肝硬化患者, 以提高预后效果[18].

4 参考文献

1 Biecker E. Gastrointestinal Bleeding in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension. *ISRN Hepatol* 2013; 2013: 541836 [PMID: 27335828 DOI: 10.1155/2013/541836]

2 Rockey DC, Elliott A, Lyles T. Prediction of esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *J Investig Med* 2016; 64: 745-751 [PMID: 26912006 DOI: 10.1136/jim-2015-000047]

3 Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S54-S68 [PMID: 12591186 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00430-0]

4 孙树申, 向慧玲, 刘芳, 王茂军, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛. 瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值. 世界华人消化杂志 2015; 23: 456-461

5 Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 467-475 [PMID: 26804426 DOI: 10.1185/03007995.2015.1124846]

6 Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fonkalsrud L, Jue T, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-227 [PMID: 25034836 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.023]

7 Castera L. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Dig Dis* 2015; 33: 498-503 [PMID: 26159265 DOI: 10.1159/000374097]

8 Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 85-91 [PMID: 23451000 DOI: 10.3238/arztebl.2013.0085]

9 Castera L, Winnock M, Pambrun E, Paradis V, Perez P, Loko MA, Asselineau J, Dabis F, Degos F, Salmon D. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfected patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV Med* 2014; 15: 30-39 [PMID: 24007567 DOI: 10.1111/hiv.12082]

10 Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Schwabl P, Stift J, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. Noninvasive screening for liver fibrosis and portal hypertension by transient elastography--a large single center experience. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 395-402 [PMID: 22699260 DOI: 10.1007/s00508-012-0190-5]

11 Sánchez-Conde M, Miralles P, Bellón JM, Rincón D, Ramírez M, Gutiérrez I, Ripoll C, López JC, Cosín J, Clemente G, Lo Iacono O, Bañares R, Berenguer J. Use of transient elastography (FibroScan®) for the noninvasive assessment of portal hypertension in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011; 18: 685-691 [PMID: 21914085 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01371.x]

12 Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, Zheng MH. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 62-71 [PMID: 22973991 DOI: 10.1111/liv.12003]

13 Hu Z, Li Y, Li C, Huang C, Ou Z, Guo J, Luo H, Tang X. Using Ultrasonic Transient Elastometry (FibroScan) to Predict Esophageal Varices in Patients with Viral Liver Cirrhosis. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 1530-1537 [PMID: 25817781 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.02.005]

14 Abd El Rihim AY, Omar RF, Fathalah W, El Attar I, Hafez HA, Ibrahim W. Role of fibroscan and APRI in detection of liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol* 2013; 14: 44-50 [PMID: 23820499 DOI: 10.1016/j.ajg.2013.05.002]

15 Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, Couzigou P, de Lédinghen V. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009; 50: 59-68 [PMID: 19013661 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.018]

16 Snyder N, Gajula L, Xiao SY, Grady J, Luxon B, Lau DT, Soloway R, Petersen J. APRI: an easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 535-542 [PMID: 16825937 DOI: 10.1097/00004836-200607000-00013]

17 王俐琼, 张玮. APRI与肝硬化食管静脉曲张相关性研究. 肝脏 2010; 15: 323-325

18 Chang CJ, Hou MC, Lin HC, Lee HS, Liao WC, Su CW, Lee SD. The safety and probable therapeutic effect of routine use of antibiotics and simultaneously treating bleeding gastric varices by using endoscopic cyanoacrylate injection and concomitant esophageal varices with banding ligation: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1141-1149 [PMID: 20362285 DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.010]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

同行评价

本文逻辑性较强, 论据充分, 结果合理, 研究内容有一定新颖性, 且有重要的临床实用价值, 结论详实可靠, 有利于基层医生对FibroScan和APRI的认识, 特别是提高大家对出血提前预防的意识有一定的帮助.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1292-1296

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1292

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

急性胰腺炎并发肝功能异常的影响因素

陈 乔, 杨聪玲

背景资料
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床较为常见的恶性危急重症, 由于病发率及病死率逐年升高, 引起医学界的广泛关注. 由于AP的病因多样, 且主要的临床表现为急性上腹痛、恶心、血胰酶增高等, 因此严重影响患者的预后, 在临床中及时寻找到AP并发肝功能异常的影响因素对于预防及治疗AP并发肝功能异常的意义重大.

陈乔, 杨聪玲, 镇海区中医医院消化内科 浙江省宁波市 330211

陈乔, 主治医师, 主要从事肝功能异常方面的研究.

作者贡献分布: 陈乔主要负责课题的设计、管理工作、研究过程的组织及试剂的提供; 杨聪玲主要负责论文的写作与数据的处理.

通讯作者: 陈乔, 主治医师, 330211, 浙江省宁波市镇海区招宝山街道环城西路51号, 镇海区中医医院消化内科.
chenwei123qwe@126.com
电话: 0574-86274337

收稿日期: 2017-03-06
修回日期: 2017-04-01
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-18

Factors associated with liver dysfunction in patients with acute pancreatitis

Qiao Chen, Cong-Ling Yang

Qiao Chen, Cong-Ling Yang, Department of Gastroenterology, Zhenhai Traditional Chinese Medicine Hospital, Ningbo 330211, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qiao Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Zhenhai Traditional Chinese Medicine Hospital, 51 Huancheng West Road, Zhaobaoshan Street, Zhenhai District, Ningbo 330211, Zhejiang Province, China. chenwei123qwe@126.com

Received: 2017-03-06
Revised: 2017-04-01
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-18

Abstract

AIM

To identify the factors associated with liver dysfunction in patients with acute pancreatitis (AP).

METHODS

One hundred and twenty-six patients with AP admitted to our hospital were selected from March 2014 to March 2015 and divided into three groups according to the severity of liver dysfunction: a mild group, a moderate group, and a liver failure group. Clinicla data of patients, including disease etiology, CT examination results, and biochemical indexes, were collected to calculate the modified computed tomography severity index (MCTSI) score, Ranson score and bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) score, which were then compared among the three groups.

RESULTS

The percentages of patients with severe AP, moderately severe AP, and mild AP differed significantly maong the three groups ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed a positive correlation between the severity of AP and that of liver dysfunction ($r = 0.271$, $P = 0.017$). Ranson, BISAP, and MCTSI scores differed significantly maong the three groups ($P < 0.05$). Biliary AP was the most common etiology, followed by alcoholic AP. There was no significant difference in the distribution of biliary AP, alcoholic AP, and hypertriglyceridemia among the three groups.

CONCLUSION

Liver dysfunction in AP patients is caused by many factors, and the severity of AP is positively related to the degree of abnormal liver function. BISAP scoring system can accurately predict the occurrence of liver dysfunction in patients with AP.

同行评议者
黄坚, 副主任医师, 苏州大学附属第一医院急诊科; 倪俊, 副主任医师, 浙江省湖州市中心医院普通外科

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

Key Words: Acute pancreatitis; Liver dysfunction; Influencing factors

Chen Q, Yang CL. Factors associated with liver dysfunction in patients with acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1292-1296 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1292.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1292

摘要

目的

探究急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)并发肝功能异常的影响因素.

方法

选取2014-0/2015-03在镇海区中医医院收治的AP患者126例, 按照患者肝功能异常情况的不同, 将患者分为轻度异常组, 中度异常组、肝衰竭组; 收集3组患者的一般资料, 主要包括患者患病病因, 腹部增强CT检查结果、实验室生化指标等, 对3组患者的数据分别进行改良CT严重指数(modified computed tomography severity index, MCTSI)评分、Ranson评分和急性胰腺炎严重程度床边指数(bedside indexfor severity in acute pancreatitis, BISAP)评分.

结果

3组患者在重症AP、中度重症AP、轻症AP的数据比较中, 3组患者的数据差异具有统计学意义(P<0.05); 采用Spearman进行相关性分析, 结果显示AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关(r = 0.271, P = 0.017); 轻度异常组, 中度异常组及肝衰竭组的Ranson、BISAP、MCTSI评分差异较为显著, 3组数据相比差异具有统计学意义(P<0.05); 胆源性AP为最常见的病因, 其次为酒精性AP, 3组患者在胆源性、酒精性、高三酰甘油血症性的病因比较中, 差异不具有统计学意义.

结论

AP并发肝功能异常为多种因素所致, AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关; BISAP评分体系能否准确地预测AP发生肝功能损害, 还需更进一步的探究.

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

关键词: 急性胰腺炎; 肝功能异常; 影响因素

核心提要: 本文探究急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)并发肝功能异常的影响因素, 结果显示AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关, 胆源性AP为最常见的病因, 其次为酒精性AP, AP并发肝功能异常为多种因素所致, AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关, 急性胰腺炎严重程度床边指数评分体系能否准确地预测AP发生肝功能损害, 还需更进一步的探究.

陈乔, 杨聪玲. 急性胰腺炎并发肝功能异常的影响因素. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1292-1296 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1292.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1292

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床较为常见的恶性危急重症, 由于病发率及病死率逐年升高, 引起医学界的广泛关注. 由于AP的病因多样, 且主要的临床表现为急性上腹痛、恶心、血胰酶增高等, 因此严重影响患者的预后[1,2]. 血胰酶增高能够引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死, 因此极易累及AP患者的肝脏器官, 肝脏器官的异常病理生理改变, 增加患者的病死率[3]. 因此在临床中及时寻找到AP并发肝功能异常的影响因素对于预防及治疗AP并发肝功能异常的意义重大. 本文探究AP并发肝功能异常的影响因素, 取得相应的成果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-10/2016-10在镇海区中医医院收治的AP患者126例, 其中男77例, 女49例, 年龄分布为22-76岁, 平均年龄为51.35岁±5.76岁. 按照李飞等[4]研究报道的肝功能异常的评估标准, 将患者分为肝功能正常或轻度异常组(Ⅰ组), 中度异常组(Ⅱ组)、肝衰竭组(Ⅲ组). 轻度异常组: 共67例, 其中男38例, 女29例, 年龄分布为23-75岁, 平均年龄为51.45岁±5.52岁; 中度异常组: 共40例, 其中男27例, 女13例, 年龄分布为22-75岁, 平均年龄为51.64岁±5.74岁; 肝衰竭组: 共19例, 其中男12例, 女7例, 年龄分布为24-76岁, 平均年龄为50.85岁±5.84岁.

1.2 方法

1.2.1 收集资料: 收集患者的一般资料, 主要包括患者患病病因, 腹部增强CT检查结果、实验室生化指标等, 对3组患者的数据分别进行改

研发前沿

AP的病因多样, 且主要的临床表现为急性上腹痛、恶心、血胰酶增高等, 因此严重影响患者的预后. 血胰酶增高能够引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死, 因此极易累及AP患者的肝脏器官, 肝脏器官的异常病理生理改变, 增加患者的病死率, 临床中主要以急性胰腺炎严重程度床边指数(bedside indexfor severity in acute pancreatitis, BISAP)、Ranson评分、改良CT严重指数评分体系进行预测AP严重程度及住院患者风险病死率.

相关报道

郑吉敏等相关研究表明, BISAP评分、急性生理和慢性健康评估评分、Ranson's评分和Balthazar CT严重指数均可应用于各种病因AP的分级及预测预后, BISAP评分方法简便, 容易获得. 周慧慧, 林连捷等相关学者研究表明, BISAP是临床判断AP轻重程度的简单有效的指标, 将BISAP与D-dimer联合应用使得对AP严重程度的评估更为准确.

应用要点

AP是常见的消化系统急性病症之一, 病程较长, 病死率较高, 严重影响患者的预后, 临床中AP的治疗不及时能够导致患者的多种器官衰竭及全身的炎症反应, 肝功能异常为AP的并发症之一, 本文探究AP并发肝功能异常的影响因素, 旨在为临床治疗及预防AP并发肝功能异常提供相应的经验.

表 1 Ⅰ组、Ⅱ组及Ⅲ组AP严重程度比较及相关性分析 *n*(%)

分组	*n*	SAP	MASP	MAP
Ⅰ组	67	6(8.96)	13(19.40)	48(71.64)
Ⅱ组	40	5(12.50)	10(25.00)	25(62.50)
Ⅲ组	19	6(31.58)	8(42.11)	5(26.32)
χ^2值		8.954	7.549	7.297
*P*值		0.024	0.028	0.032

AP: 急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; MAP: 轻症急性胰腺炎.

良CT严重指数(modified computed tomography severity index, MCTSI)评分、Ranson评分和急性胰腺炎严重程度床边指数(bedside indexfor severity in acute pancreatitis, BISAP)评分.

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)被宁波市镇海区中医医院按照《中国急性胰腺炎诊治指南(2013版)》[5]确诊为AP并发肝功能异常患者; (2)患者自愿参加本次调查研究, 并签署同意书, 经宁波市镇海区中医医院伦理委员会批准通过. 排除标准: (1)患者在交流、沟通方面有明显的障碍; (2)肾功能严重不健全的患者.

1.2.3 观察指标: (1)BISAP评分系统[6]: AP的严重程度通过BISAP评分得以体现. 主要包括尿素氮>25 mg/dL(11.67 mmol/L); 意识障碍(格拉斯哥昏迷量表评分<15分); 全身炎症反应综合征; 年龄>60岁; 影像学检查显示存在胸膜渗出. 以上5项, 24 h内出现1项记1分, 分数越高患者的病情越严重; (2)Ranson评分系统[7]: 采用Ranson评分系统评估AP严重程度, 按照病因为胆源性和酒精性不同评分, 非胆源性亦非酒精性或2种病因并存者采用酒精性病因评分标准; (3)MCTSI评分系统: MCTSI评分系统主要包括胰腺炎性反应分级、胰腺坏死分级及胰腺外并发症3个项目, 评分≥4分可诊断为中重度急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)或重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者; 评分<4分轻度急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP).

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行分析, 采用Spearman进行相关性分析, AP严重程度Ranson、BISAP、MCTSI评分、AP病因等数据采用χ^2检验. 以*P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 Ⅰ组、Ⅱ组及Ⅲ组的AP严重程度比较及相关性分析 数据显示, 3组患者在SAP、MASP、MAP的数据比较中, 3组患者的数据差异具有统计学意义(*P*<0.05); 采用Spearman进行相关性分析, 结果显示AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关($r=0.271$, $P=0.017$, 表1).

2.2 Ⅰ组、Ⅱ组及Ⅲ组的Ranson、BISAP、MCTSI评分比较 实验结果显示, Ⅰ组、Ⅱ组及Ⅲ组的Ranson、BISAP、MCTSI评分差异较为显著, 3组数据相比差异具有统计学意义(*P*<0.05, 表2).

2.3 Ⅰ组、Ⅱ组及Ⅲ组的AP病因比较 实验结果表明, 胆源性AP为最常见的病因, 其次为酒精性AP, 3组患者在胆源性、酒精性、高三酰甘油血症性的病因比较中, 差异无统计学意义(表3).

3 讨论

AP是常见的消化系统急性病症之一, 病程较长, 病死率较高, 严重影响患者的预后[8,9]. 临床中AP的治疗不及时能够导致患者的多种器官衰竭及全身的炎症反应, 肝功能异常为AP的并发症之一, 且20%-30%患者极易发展为SAP, 严重提高了患者的病死率[10]. 因此本文探究AP并发肝功能异常的影响因素, 旨在为临床治疗及预防AP并发肝功能异常提供相应的经验.

在本次实验中, 3组患者的SAP、MASP、MAP的数据差异具有统计学意义(*P*<0.05); 采用Spearman进行相关性分析, 结果显示AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关, 实验结果表明, AP程度越严重, 肝功能异常程度将会随之增加, 进一步说明, AP可严重累及患者的肝功能. 原因可能是: (1)肝脏距胰腺较近, 胰腺局部所产生其他炎症介质进入肝脏, 肝脏具有巨大的固定巨噬细胞群, 极易导致AP释放的细胞因子和其他炎症介质在肝脏部位逗留, 累及患者的肝脏[11]; (2) 当AP发生时能够导致患者的胰

表 2　Ⅰ组、Ⅱ组及Ⅲ组的Ranson、BISAP、MCTSI评分比较 *n*(%)

分组	*n*	BISAP		MCTSI		Ranson	
		<3分	≥3分	<3分	≥3分	<3分	≥3分
Ⅰ组	67	50(74.63)	17(25.37)	47(70.15)	20(29.85)	48(71.64)	19(28.36)
Ⅱ组	40	23(57.50)	17(42.50)	21(52.50)	19(47.50)	25(62.50)	15(37.50)
Ⅲ组	19	4(21.05)	15(78.95)	5(26.32)	14(73.68)	5(26.32)	14(73.68)
χ^2值		9.654		10.022		8.245	
*P*值		0.024		0.014		0.026	

BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数; MCTSI: 改良CT严重指数.

表 3　Ⅰ组、Ⅱ组及Ⅲ组的AP病因比较 *n*(%)

分组	*n*	胆源性	酒精性	高三酰甘油血症性	其他	合计
Ⅰ组	67	25(37.31)	26(68.81)	13(19.40)	3(4.48)	67(100.00)
Ⅱ组	40	23(57.50)	10(25.00)	5(12.50)	2(5.00)	40(100.00)
Ⅲ组	19	8(42.11)	6(31.58)	3(15.79)	2(10.53)	19(100.00)
合计	126	56(44.44)	42(33.33)	21(16.67)	7(5.56)	126(100.00)
χ^2值		2.319	2.269	2.167	2.016	–
*P*值		0.156	0.106	0.098	0.876	–

AP: 急性胰腺炎.

腺发生水肿, 其对患者的胆道有堵塞作用, 可直接损伤患者的肝脏系统.

在本次实验中, Ⅰ组、Ⅱ组及Ⅲ组的Ranson、BISAP、MCTSI评分差异具有统计学意义, 实验结果与相关学者研究相似[12]. 在本次研究中, 宁波市镇海区中医医院采取了Ranson、BISAP及MCTSI的3种评分系统, 不同的评分系统检测的结果相比差异不显著, 进一步得出Ranson、BISAP及MCTSI的3种评分系统与AP患者发生肝功能异常具有相关性. BISAP、Ranson、MCTSI评评分体系是一种能够预测AP严重程度及住院患者风险病死率的准确、便捷的评分体系[13-15]. 相关学者研究表明, BISAP评分体系在对AP患者病情严重度及预后评估中, 具有重要价值. 但临床实验中, BISAP评分体系用于AP患者合并肝功能异常的研究尚少, 因此BISAP评分体系能否准确地预测AP发生肝功能损害, 还需更进一步的探究.

在本次研究中, 胆源性AP为最常见的病因, 其次为酒精性AP, 3组患者在胆源性、酒精性、高三酰甘油血症性的病因比较中, 差异无统计学意义. 实验结果表明胆源性AP患者、酒精性AP患者、高三酰甘油血症性AP患者极易发生肝功能异常的状况, 因此在临床中应着重预防胆源性AP、酒精性AP、高三酰甘油血症性AP的发生.

总之, AP并发肝功能异常为多种因素所致, AP严重程度与肝功能异常程度呈正相关; BISAP评分体系能否准确地预测AP发生肝功能损害, 还需更进一步的探究.

名词解释

急性胰腺炎(AP): 是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应.

4　参考文献

1 郝晨钧, 薛东波, 张伟辉. 急性胰腺炎胰酶激活机制的研究进展. 哈尔滨医科大学学报 2012; 46: 192-194
2 郭树彬. 急性胰腺炎的诊断、分型及评估. 中华消化杂志 2012; 32: 579-582
3 李世刚. 急性胰腺炎的发病机制研究与针对性综合治疗. 中国实用医药 2012; 7: 243-245
4 李飞, 陆伦根. 肝功能异常的评估及临床意义. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1543-1546
5 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
6 Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, Mortele KJ, Conwell DL, Banks PA. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 966-971 [PMID: 19293787 DOI: 10.1038/ajg.2009.28]

同行评价
本文探究AP并发肝功能异常的影响因素, 具有一定的新颖性, 数据处理方法得当, 表述明确, 具备较好的科学性, 结论具有一定的指导意义.

7 Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 633-638 [PMID: 7051819]
8 于清霞, 夏永宏, 王静. 急性胰腺炎严重程度和预后与降钙素原、C反应蛋白、高迁移率族蛋白B1的关系. 中华实验外科杂志 2014; 31: 2036-2038
9 黄玲, 徐萍, 史先芳. 三种评分标准对急性胰腺炎病情和预后的评估作用. 中华消化杂志 2012; 32: 400-403
10 吴东, 芦波, 杨红. 重症急性胰腺炎三分类的单中心探索研究. 中华内科杂志 2014; 53: 937-940
11 于洪海, 冯志杰. 急性胰腺炎肝损伤的发病机制和治疗. 世界华人消化杂志 2008; 16: 385-391
12 付丹. 急性胰腺炎伴肝功能异常的危险因素分析. 华西医学 2016; 31: 1329-1333
13 周慧慧, 林连捷, 郑长青, 林艳, 张静洁, 张立伟. BISAP联合凝血指标对急性胰腺炎严重程度评估的意义. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1638-1643
14 郑吉敏, 高俊荼, 赵红伟, 王玉珍. 四种评分系统对急性胰腺炎预后评估价值的比较. 天津医药 2015; 43: 217-220
15 张嘉, 赵涛, 曹荣格, 陈东, 卢华东, 高传书. BISAP、APACHEⅡ和Ranson评分在预测急性胰腺炎严重程度的比较. 中国普通外科杂志 2014; 23: 1176-1181

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1297-1305

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1297 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

5616例回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者特征及生存分析

杨 婷, 王冠华, 张 瑞, 杨 明, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨静文, 杨文君

杨婷, 张瑞, 张宏飞, 杨静文, 杨文君, 宁夏医科大学生育力保持教育部重点实验室 总医院肿瘤研究所 宁夏回族自治区银川市 750004

杨婷, 杨静文, 杨文君, 宁夏医科大学公共卫生学院 宁夏回族自治区银川市 750004

王冠华, 宁夏医科大学总医院心胸外科 宁夏回族自治区银川市 750002

杨明, 山东大学山东肿瘤研究所肿瘤中心 山东省济南市 250117

王宁菊, 宁夏医科大学总医院肿瘤内科 宁夏回族自治区银川市 750004

杨少奇, 阮继刚, 宁夏医科大学总医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750004

杨婷, 在读硕士, 主要从事肿瘤与营养的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160249, 81460434.

作者贡献分布: 此课题由杨文君设计; 数据收集由王冠华、张宏飞、张瑞、杨静文及杨婷完成; 数据处理由杨婷与张瑞完成; 意见建议由杨明、王宁菊、杨少奇、阮继刚及杨文君完成; 本论文写作由杨婷与杨文君完成.

通讯作者: 杨文君, 教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利街1160号, 宁夏医科大学生育力保持教育部重点实验室, 总医院肿瘤研究所. yw001@nxmu.edu.cn
电话: 0951-6980092

收稿日期: 2017-02-28
修回日期: 2017-03-21
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-18

Epidemiological characteristics and survival analysis of three types of upper gastrointestinal cancer in hospitalized Chinese Hui and Han patients

Ting Yang, Guan-Hua Wang, Rui Zhang, Ming Yang, Ning-Ju Wang, Hong-Fei Zhang, Shao-Qi Yang, Ji-Gang Ruan, Jing-Wen Yang, Wen-Jun Yang

Ting Yang, Rui Zhang, Hong-Fei Zhang, Jing-Wen Yang, Wen-Jun Yang, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education), Cancer Institute of the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Ting Yang, Jing-Wen Yang, Wen-Jun Yang, College of Public Health, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Guan-Hua Wang, Department of Cardio-Thoracic Surgery, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Ming Yang, Cancer Center, Shandong Cancer Institute, Shandong University, Ji'nan 250117, Shandong Province, China

Ning-Ju Wang, Department of Oncology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Shao-Qi Yang, Ji-Gang Ruan, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160249 and No. 81460434.

Correspondence to: Wen-Jun Yang, Professor, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education), Cancer Institute of the General Hospital of Ningxia Medical University, 1160 Shengli Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. yw001@nxmu.edu.cn

Received: 2017-02-28
Revised: 2017-03-21
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-18

背景资料
宁夏地处我国西北, 是我国回族聚居区, 回族人口占宁夏总人口的34.77%, 同时宁夏也是我国胃癌的高发区, 在全国三次死因调查报告中, 宁夏胃癌、食管癌的标化死亡率均高于或接近全国同期水平, 但是目前关于宁夏地区回汉族上消化道肿瘤发病及分布特征的流行病学报道还很缺乏, 特别是回族患者的发病特点的流行病学资料非常有限.

同行评议者
陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科

研发前沿

近些年来, 恶性肿瘤无论在农村还是城市地区都是居民死亡原因的首位, 我国在世界范围内新增癌症病例高居. 我国是胃癌高发区, 同时宁夏也是我国胃癌的高发区之一. 但是目前针对回、汉族上消化道肿瘤患者发病及分布特征的报道较少. 本研究将针对5616例回汉族上消化道肿瘤患者的流行病学特征及预后随访进行分析, 以探讨回汉族上消化道肿瘤患者发病及预后特点, 为上消化道肿瘤患者开展防治工作提供参考依据.

Abstract

AIM

To retrospectively analyze the epidemiological characteristics and survival of Chinese Hui and Han patients with three types of upper gastrointestinal cancer in Ningxia.

METHODS

A total of 5616 hospitalized Hui and Han patients with upper gastrointestinal cancer (esophageal cancer, cardia cancer or gastric cancer) treated at the General Hospital of Ningxia Medical University from January 1, 2003 to December 31, 2012 were included in this study. The date of diagnosis was set as a starting point for observation and the date of death due to upper gastrointestinal cancer was set as the end of the observation, with a calculated survival time as of January 26, 2016. All patients who underwent surgery for upper gastrointestinal cancer (3634 cases) were followed by telephone, and a final successful follow-up was achieved in 1454 patients. A database was created to analyze the clinical characteristics including patients' age, sex, ethnicity, hospitalization time, outcome variables, and survival time by descriptive statistical method. The 1-, 3-, and 5-year survival rates were calculated using the life-table method. The median survival time was calculated by Kaplan-Meier method. Survival rates were compared using the Log-rank test.

RESULTS

Of the 5616 hospitalized patients included, 4695 (83.5%) were Han Chinese, and 921 (16.5%) were Hui Chinese. The ratio of Han to Hui patients was 5.10:1. There were 4325 male patients (77.0%) and 1291 female patients (23.0%). The ratio of male to female patients was 3.35:1. There were 1563 (27.8%) cases of esophageal cancer, 1478 (26.3%) cases of cardia cancer, and 2575 (45.9%) cases of gastric cancer. Esophageal cancer and cardiac cancer were mainly seen in patients aged ≥ 60 years (67.7% and 63.9%, respectively). Gastric cancer was mainly seed in patients aged 40-60 years (45.9%) and ≥ 60 years (45.1%). Of 3634 patients who underwent surgery for upper gastrointestinal cancer, 794 had esophageal cancer, in which the median survival time of Hui and Han patients was 29 mo *vs* 38 mo, and the 1-, 3-, and 5-year survival rates of Hui and Han patients were 72.3% *vs* 74.7%, 46.8% *vs* 50.9%, and 23.4% *vs* 30.9%, respectively; 734 had cardia cancer, in which the median survival time of Hui and Han patients was 62 mo *vs* 33 mo, and the 1-, 3-, and 5-year survival rates of Hui and Han patients were 73.9% *vs* 76.3%, 58.7% *vs* 48.0%, and 54.3% *vs* 39.9%, respectively; 2106 had gastric cancer, in which the median survival time of Hui and Han patients was 98 mo *vs* 81 mo, and the 1-, 3-, and 5-year survival rates of Hui and Han patients were 77.3% *vs* 77.0%, 50.7% *vs* 48.1%, and 24.7% *vs* 22.7%, respectively. There was no significant difference in the 1, 3, 5-year survival rates between Hui and Han patients with esophageal cancer, cardia cancer or gastric cancer ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The distribution of sex and age in patients with the three types of upper gastrointestinal cancer in Ningxia is similar to that in other regions of China. The number of patients with gastric cancer and cardia cancer had an increasing trend during the past years. The 5-year survival rate of patients with gastric cancer in the northern regions including Ningxia is lower than that of the southern population.

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

Key Words: Upper gastrointestinal cancer; Ethnic group; Distribution characteristics

Yang T, Wang GH, Zhang R, Yang M, Wang NJ, Zhang HF, Yang SQ, Ruan JG, Yang JW, Yang WJ. Epidemiological characteristics and survival analysis of three types of upper gastrointestinal cancer in hospitalized Chinese Hui and Han patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1297-1305 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1297.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1297

摘要

目的

回顾性分析宁夏地区回、汉族三种上消化道肿瘤患者的流行特征, 为更好地开展肿瘤防治工作提供参考依据.

方法

收集整理2003-01-01/2012-12-31十年间在宁夏医科大学总医院住院治疗的5616例回、汉族上消化道肿瘤(食管癌、贲门癌、胃癌)患者临床资料. 以患者确诊日期作为观察起点, 以因上消化道肿瘤死亡的日期作为观察终点, 对上消化道肿瘤手术患者(3634例)进

行电话随访, 随访成功1454例患者, 生存时间的计算截止到2016-01-26. 建立数据库, 采用描述性统计方法分析患者年龄、性别、民族、入院时间、结局变量、生存时间等指标的分布特征, 用寿命表法分时期和民族求出1年、3年和5年的生存率. 用Kaplan-Meier法计算中位生存时间, 生存率比较用Log-rank检验.

结果

共有5616例患者资料纳入分析, 其中汉族患者4695例(83.5%), 回族921例(16.5%), 汉族 *vs* 回族比例为5.10 *vs* 1; 男性患者共计4325例(77.0%), 女性患者1291例(23.0%), 男性 *vs* 女性比例为3.35 *vs* 1; 食管癌患者1563例(27.8%), 贲门癌患者1478例(26.3%), 胃癌患者2575例(45.9%); 食管癌与贲门癌均以≥60岁组(67.7% *vs* 63.9%)患者为主, 胃癌以40-60岁组(45.9%)及≥60岁组(45.1%)患者为主. 上消化道肿瘤手术患者3634例, 其中食管癌手术患者794例, 回、汉族中位生存时间分别为29 mo *vs* 38 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为72.3% *vs* 74.7%、46.8% *vs* 50.9%、23.4% *vs* 30.9%. 贲门癌手术患者734例, 回、汉族中位生存时间分别为62 mo *vs* 33 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为73.9% *vs* 76.3%、58.7% *vs* 48.0%、54.3% *vs* 39.9%. 胃癌手术患者2106例, 回、汉族中位生存时间分别为98 mo *vs* 81 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为77.3% *vs* 77.0%、50.7% *vs* 48.1%、24.7% *vs* 22.7%, 食管癌、贲门癌、胃癌患者回、汉族间1、3、5年生存率差异均无统计学意义(P>0.05).

结论

宁夏地区三种上消化道肿瘤患者在性别与年龄的分布与我国其他区域相同病种患者的分布近似; 宁夏地区胃癌与贲门癌患者数量呈现逐年递增趋势; 包括宁夏在内的几个北方地区的胃癌人群5年生存率低于南方地区人群.

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

关键词: 上消化道肿瘤; 民族; 分布特征

核心提要: 回顾性分析宁夏5616例回汉族上消化道肿瘤患者的流行病学特征及预后随访. 具有一定的地域及民族特点. 为更好的开展肿瘤防治工作提供依据.

杨婷, 王冠华, 张瑞, 杨明, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨静文, 杨文君. 5616例回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者特征及生存分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1297-1305 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1297.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1297

0 引言

恶性肿瘤自上世纪70年代以来, 一直是严重威胁我国居民健康的慢性疾病[1-4]. 据《2010年中国卫生统计年鉴》报道, 无论在我国城市还是农村地区, 恶性肿瘤均位居居民死因首位[5,6]. 其中, 胃癌与食管癌的死亡率分别位居我国恶性肿瘤的第3、第4位[6-8]. 宁夏地处我国西北, 是我国回族聚居区, 回族人口占宁夏总人口的34.77%[7], 但是目前关于宁夏地区回汉族上消化道肿瘤发病及分布特征的流行病学报道还很缺乏. 宁夏医科大学总医院是宁夏最大的综合型三级甲等医院, 全年开放床位3233张. 本课题拟通过对宁夏医科大学总医院2003-2012年经胃镜或病理证实的所有回汉族食管癌、贲门癌、胃癌患者的分布特征进行分析, 以初步明确宁夏地区上消化道肿瘤的流行特征, 为宁夏地区上消化道肿瘤的防治提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 *研究对象*: 选择于2003-01-01/2012-12-31十年间在宁夏医科大学总医院住院治疗的5616例回汉族上消化道肿瘤患者为研究对象, 进行回顾性描述分析. 纳入标准: 所有患者均为经胃镜或病理证实的上消化道肿瘤住院患者, 对于混合肿瘤(例如胃癌合并食管癌), 以其原始病发灶为分类标准, 按照肿瘤生长位置的解剖结构分类. 排除标准: 排除其他肿瘤转移至上消化道的肿瘤患者, 排除可疑、误诊、复诊及重复的患者.

1.1.2 *诊断依据*: 上消化道肿瘤(食管癌、贲门癌、胃癌)诊断标准以胃镜加病理组织学检查为依据. 从宁夏医科大学总医院病案室数据库中抽取国际疾病分类-10编码为C15-C16.9的食管癌、贲门癌、胃癌患者数据纳入分析.

1.2 *方法* 以患者确诊日期作为观察起点, 以因上消化道肿瘤死亡的日期作为观察终点, 对所有上消化道肿瘤手术患者(3634例)进行电话随访, 随访成功1454例患者, 生存时间的计算截止

相关报道

邹文斌等对全国及不同地区胃癌发病及死亡情况进行研究分析发现宁夏是我国胃癌高发区之一, 陶可胜等关于食管癌的流行病学和控制策略发现哈萨克族食管癌的发病率最高, 但是目前针对回、汉族上消化道肿瘤患者发病及预后特点还鲜有报道.

创新盘点

宁夏地区三种上消化道肿瘤患者在性别与年龄的分布与我国其他区域相同病种患者的分布近似; 宁夏地区胃癌与贲门癌患者数量呈现逐年递增趋势; 包括宁夏在内的几个北方地区的胃癌人群5年生存率低于南方地区人群.

到2016-01-26, 在该时间段内死于其他原因患者的均视为删失值, 生存率的计算以年为单位.

统计学处理 收集整理包括年龄、性别、民族、入院时间、结局变量、生存时间等指标, 输入Excel表格, 建立数据库. 采用SPSS18.0统计软件对各项指标进行描述性统计方法分析, 用寿命表法分时期和民族求出1年、3年和5年的生存率. 用Kaplan-Meier法计算中位生存时间, 生存率比较用Log-rank检验.

2 结果

2.1 回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者病例数分布情况 2003-2012年十年间宁夏医科大学总医院上消化道肿瘤住院患者共计5616例, 其中食管癌1563例(27.8%), 贲门癌1478例(26.3%), 胃癌2575例(45.9%)(表1).

2.2 回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者民族分布情况 2003-2012年十年间宁夏医科大学总医院上消化道肿瘤住院患者汉族4695例(83.5%), 回族921例(16.5%), 汉族：回族为5.10：1. 食管癌汉族患者为1332例(85.2%), 回族患者为231例(14.8%), 汉族：回族为5.77：1; 贲门癌汉族患者为1214例(82.1%), 回族患者为264例(17.9%), 汉族：回族为4.60：1; 胃癌汉族患者为2149例(83.5%), 回族患者为426例(16.5%), 汉族：回族为5.04：1(表2).

2.3 回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者性别分布情况 2003-2012年十年间宁夏医科大学总医院上消化道肿瘤住院患者男性4325例(77.0%), 女性1291例(23.0%), 男女比例为3.35：1. 三种肿瘤总体汉族患者男性3631例(64.7%), 女性1064例(18.8%), 男女比例为3.41：1; 三种肿瘤总体回族患者男性694例(12.3%), 女性227例(4.2%), 男女比例为3.06：1. 食管癌患者男性1173例(75.0%), 女性390例(25.0%), 男女比例为3.01：1; 贲门癌患者男性1283例(86.8%), 女性195例(13.2%), 男女比例为6.58：1; 胃癌患者男性1869例(72.6%), 女性706例(27.4%), 男女比例为2.65：1(表3).

2.4 回、汉族三种上消化道肿瘤住院患者年龄分布情况 2003-2012年十年间宁夏医科大学总医院上消化道肿瘤住院患者≤40岁组294例(5.2%), 40-60岁组2156例(38.4%), ≥60岁组3166例(56.4%). 食管癌患者≤40岁组25例(1.6%), 40-60岁组480例(30.7%), ≥60岁组1058例(67.7%); 贲门癌患者≤40岁组38例(2.6%), 40-60岁组495例(33.5%), ≥60岁组945例(63.9%); 胃癌患者≤40岁组231例(9.0%), 40-60岁组1181例(45.9%), ≥60岁组1163例(45.1%)(表4).

2.5 回、汉族三种上消化道肿瘤住院手术患者生存情况 上消化道肿瘤手术患者3634例, 手术率为64.7%(3634/5616), 电话回访到1454例, 占40.0%(1454/3634), 其中回族289例, 汉族1165例, 死亡例数分别为回族137例(66.0%), 汉族599例(60.0%). 食管癌手术患者794例, 手术率为50.8%(794/1563), 电话回访到316例, 占39.8%(316/794), 其中回族47例, 汉族269例, 死亡例数分别为回族31例(66.0%), 汉族162例(60.0%), 回、汉族中位生存时间分别为29 mo *vs* 38 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为72.3% *vs* 74.7%、46.8% *vs* 50.9%、23.4% *vs* 30.9%, 回、汉族间1、3、5年生存率差异均无统计学意义(χ^2 = 0.0119, P = 0.730; χ^2 = 0.272, P = 0.602; χ^2 = 1.063, P = 0.303). 贲门癌手术患者734例, 手术率为49.7%(734/1478), 电话回访到265例, 占36.1%(265/734), 其中回族92例, 汉族173例, 死亡例数分别为回族42例(45.7%), 汉族104例(60.1%), 回、汉族中位生存时间分别为62 mo *vs* 33 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为73.9% *vs* 76.3%、58.7% *vs* 48.0%、54.3% *vs* 39.9%, 回、汉族间1、3年生存率差异均无统计学意义(χ^2 = 0.185, P = 0.667; χ^2 = 2.763, P = 0.096); 回、汉族间5年生存率差异有统计学意义(χ^2 = 5.078, P = 0.024). 胃癌手术患者2106例, 手术率81.8%(2106/2575), 电话回访到873例, 占41.5%(873/2106), 其中回族150例, 汉族723例, 死亡例数分别为回族64例(42.7%)、汉族333例(46.1%), 回、汉族中位生存时间分别为98 mo *vs* 81 mo, 回、汉族1、3、5年生存率分别为77.3% *vs* 77.0%、50.7% *vs* 48.1%、24.7% *vs* 22.7%, 回、汉族间1、3、5年生存率差异均无统计学意义(χ^2 = 0.006, P = 0.938; χ^2 = 0.319, P = 0.572; χ^2 = 0.276, P = 0.600)(表5).

3 讨论

2012年全国肿瘤登记资料显示, 我国胃癌、食管癌的发病率分别位居恶性肿瘤的第2和第5位[8]. 我国胃癌发病率存在明显的地区差异, 从西北黄土高原向东至东北辽东半岛, 沿海南下

表 1　5616例回、汉族上消化道肿瘤患者病例数分布 *n*(%)

疾病种类	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	合计	总合计
食管癌	113(7.2)	132(8.4)	118(7.6)	127(8.1)	155(9.9)	164(10.5)	189(12.1)	207(13.2)	160(10.3)	198(12.7)	1563(100.0)	1563(27.8)
贲门癌	81(5.5)	117(7.9)	119(8.0)	138(9.4)	152(10.3)	160(10.8)	161(10.9)	161(10.9)	179(12.1)	210(14.2)	1478(100.0)	1478(26.3)
胃癌	172(6.6)	175(6.8)	156(6.1)	180(7.0)	225(8.7)	246(9.6)	298(11.6)	337(13.1)	344(13.3)	442(17.2)	2575(100.0)	2575(45.9)
合计[1]	366(6.5)	424(7.5)	393(7.0)	445(7.9)	532(9.5)	570(10.2)	648(11.5)	705(12.6)	683(12.2)	850(15.1)	—	5616(100.0)
合计[2]	2601(14.1)	2987(14.2)	3022(13.0)	3350(13.3)	3800(14.0)	4339(13.1)	4680(13.8)	5568(12.7)	5609(12.2)	6271(13.6)	—	42227(13.3)

[1]表示食管癌、贲门癌、胃癌总合计; [2]表示所有恶性肿瘤总合计, 包括肝癌、肺癌、胃癌、贲门癌、食管癌、乳腺癌、宫颈癌等.

表 2　5616例回、汉族上消化道肿瘤患者民族分布 *n*(%)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	合计
上消化道肿瘤											
汉族	311(5.5)	377(6.8)	349(6.2)	377(6.7)	436(7.7)	477(8.5)	540(9.6)	572(10.2)	553(9.8)	703(12.5)	4695(83.5)
回族	55(1.0)	47(0.8)	44(0.8)	68(1.3)	96(1.8)	93(1.7)	108(1.9)	133(2.3)	130(2.3)	147(2.6)	921(16.5)
食管癌											
汉族	96(6.1)	127(8.1)	110(7.0)	106(6.7)	123(7.9)	129(8.3)	159(10.2)	180(11.5)	133(8.6)	169(10.8)	1332(85.2)
回族	17(1.1)	5(0.3)	8(0.6)	21(1.4)	32(2.0)	35(2.2)	30(1.9)	27(1.7)	27(1.7)	29(1.9)	231(14.8)
贲门癌											
汉族	70(4.8)	93(6.3)	101(6.8)	122(8.4)	128(8.7)	138(9.3)	132(8.9)	118(8.0)	144(9.7)	168(11.4)	1214(82.1)
回族	11(0.7)	24(1.6)	18(1.2)	16(1.0)	24(1.6)	22(1.5)	29(2.0)	43(2.9)	35(2.4)	42(2.8)	264(17.9)
胃癌											
汉族	145(5.6)	157(6.1)	138(5.4)	149(5.8)	185(7.2)	210(8.2)	249(9.7)	274(10.6)	276(10.7)	366(14.2)	2149(83.5)
回族	27(1.0)	18(0.7)	18(0.7)	31(1.2)	40(1.5)	36(1.4)	49(1.9)	63(2.5)	68(2.6)	76(3.0)	426(16.5)

应用要点
本研究将5616例回汉族上消化道肿瘤患者的流行病学特征及预后随访进行对比分析，为更好地开展肿瘤防治工作提供参考.

同行评价
文章回顾性分析宁夏地区回、汉族上消化道肿瘤患者的流行病学特征及预后随访. 具有一定的地域及民族特点.

表 3　5616例回、汉族上消化道肿瘤患者性别分布 *n*(%)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	合计
上消化道肿瘤											
男性	281(5.0)	318(5.7)	309(5.5)	346(6.2)	425(7.6)	448(8.0)	489(8.7)	553(9.8)	514(9.1)	642(11.4)	4325(77.0)
女性	85(1.5)	106(1.9)	84(1.5)	99(1.8)	107(1.9)	122(2.2)	159(2.8)	152(2.7)	169(3.0)	208(3.7)	1291(23.0)
汉族											
男性	243(5.2)	282(6.0)	274(5.8)	298(6.3)	349(7.5)	380(8.1)	403(8.6)	448(9.5)	424(9.0)	530(11.3)	3631(77.3)
女性	68(1.4)	95(2.0)	75(1.6)	79(1.7)	87(1.9)	97(2.1)	137(3.0)	124(2.6)	129(2.7)	173(3.7)	1064(22.7)
回族											
男性	38(4.1)	36(3.9)	35(3.8)	48(5.2)	76(8.3)	68(7.4)	86(9.3)	105(11.4)	90(9.8)	112(12.2)	694(75.4)
女性	17(1.8)	11(1.2)	9(1.0)	20(2.2)	20(2.2)	25(2.7)	22(2.4)	28(3.0)	40(4.3)	35(3.8)	227(24.6)
食管癌											
男性	83(5.3)	94(6.0)	86(5.5)	88(5.6)	124(7.9)	128(8.2)	130(8.3)	170(10.8)	116(7.5)	154(9.9)	1173(75.0)
女性	30(1.9)	38(2.4)	32(2.1)	39(2.5)	31(2.0)	36(2.3)	59(3.8)	37(2.4)	44(2.8)	44(2.8)	390(25.0)
贲门癌											
男性	71(4.8)	99(6.7)	106(7.1)	121(8.2)	128(8.7)	137(9.3)	140(9.5)	142(9.6)	154(10.4)	185(12.5)	1283(86.8)
女性	10(0.7)	18(1.2)	13(0.9)	17(1.2)	24(1.6)	23(1.5)	21(1.4)	19(1.3)	25(1.7)	25(1.7)	195(13.2)
胃癌											
男性	127(4.9)	125(4.9)	117(4.6)	137(5.3)	173(6.7)	183(7.1)	219(8.5)	241(9.4)	244(9.4)	303(11.8)	1869(72.6)
女性	45(1.7)	50(1.9)	39(1.5)	43(1.7)	52(2.0)	63(2.5)	79(3.1)	96(3.7)	100(3.9)	139(5.4)	706(27.4)

胶东半岛至江、浙、闽地区为高发区, 而广东、广西等省份的发病率很低[9,10]. 少数民族中回族、藏族人群的胃癌发病率显著高于汉族人群[9,11,12]. 在我国西北的甘肃、新疆和宁夏地区, 胃癌均居恶性肿瘤死亡原因首位[10,13]. 我国食管癌的高发地区为河北、河南、福建和重庆, 其次为新疆、江苏、山西、甘肃和安徽[9]. 少数民族中, 食管癌的发病率以哈萨克族最高(33.90/10万), 苗族最低(1.09/10万)[9,14]. 在我国西北, 新疆地区的食管癌死亡率居恶性肿瘤中位居第5[15], 宁夏地区居民食管癌在1994-2000年间位居恶性肿瘤死因的第3位[13], 源自宁夏2002-2014年恶性肿瘤住院患者的病种分布及变化趋势分析数据显示, 胃癌与食管癌分别位居该地区恶性肿瘤构成的第1和第7位[16].

本研究资料仅来源于宁夏医科大学总院, 虽然不能代表整个宁夏地区恶性肿瘤住院患者的分布情况. 但该医院作为宁夏最大的综合型三级甲等医院, 同时还建立了全区唯一的一所肿瘤专科医院, 收治来自宁夏各地区的患者, 在肿瘤诊疗领域有着独特的专业优势, 具有一定的权威性和代表性, 因此可以在一定程度上反映

表 4　5616例回、汉族上消化道肿瘤患者年龄分布 *n*(%)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	合计
上消化道肿瘤不同年龄组											
≤40	19(0.3)	30(0.5)	30(0.5)	20(0.4)	20(0.4)	28(0.5)	40(0.7)	35(0.6)	25(0.4)	47(0.8)	294(5.2)
40-60	151(2.7)	157(2.8)	136(2.4)	169(3.0)	224(4.0)	226(4.0)	235(4.2)	266(4.7)	273(4.9)	319(5.7)	2156(38.4)
≥60	196(3.5)	237(4.2)	227(4.0)	256(4.6)	288(5.1)	316(5.6)	373(6.6)	404(7.2)	385(6.9)	484(8.6)	3166(56.4)
食管癌不同年龄组											
≤40	3(0.2)	5(0.3)	3(0.2)	3(0.2)	1(0.1)	2(0.1)	5(0.3)	2(0.1)	—	1(0.1)	25(1.6)
40-60	42(2.6)	36(2.3)	34(2.2)	41(2.6)	58(3.7)	54(3.5)	60(3.8)	59(3.8)	48(3.1)	48(3.1)	480(30.7)
≥60	68(4.4)	91(5.8)	81(5.2)	83(5.3)	96(6.1)	108(6.9)	124(8.0)	146(9.3)	112(7.2)	149(9.5)	1058(67.7)
贲门癌不同年龄组											
≤40	—	6(0.4)	3(0.2)	3(0.2)	4(0.3)	4(0.3)	5(0.4)	3(0.2)	6(0.4)	4(0.3)	38(2.6)
40-60	27(1.8)	40(2.7)	42(2.8)	47(3.2)	54(3.7)	50(3.4)	50(3.4)	49(3.3)	65(4.4)	71(4.8)	495(33.5)
≥60	54(3.7)	71(4.8)	74(5.0)	88(6.0)	94(6.4)	106(7.1)	106(7.1)	109(7.4)	108(7.3)	135(9.1)	945(63.9)
胃癌不同年龄组											
≤40	16(0.6)	19(0.7)	24(1.0)	14(0.5)	15(0.6)	22(0.9)	30(1.2)	30(1.2)	19(0.7)	42(1.6)	231(9.0)
40-60	82(3.2)	81(3.2)	60(2.4)	81(3.2)	112(4.3)	122(4.7)	125(4.8)	158(6.1)	160(6.2)	200(7.8)	1181(45.9)
≥60	74(2.8)	75(2.9)	72(2.7)	85(3.3)	98(3.8)	102(4.0)	143(5.6)	149(5.8)	165(6.4)	200(7.8)	1163(45.1)

出宁夏地区恶性肿瘤住院患者的分布特征.

本研究数据显示, 宁夏医科大学总医院2003-2012年十年间回、汉族食管癌、贲门癌、胃癌住院治疗患者共计5616例, 占同期总医院全部恶性肿瘤患者的13.3%; 其中胃癌患者人数占主导, 占三种肿瘤总体患者的45.9%. 三种肿瘤患者病例数均逐年增加, 胃癌患者、贲门癌患者病例数增长幅度较快; 食管癌患者病例数增长幅度较为平缓, 呈现波动式增长. 多年来, 许多学者把贲门癌归于食管癌或者胃癌的范畴内, 但是, 贲门癌因其独特的解剖学结构, 近年来越来越多的学者把他作为一种独立疾病进行研究[17]. 本研究将贲门癌独立进行研究, 数据显示, 贲门癌与胃癌的发病年龄不同, 胃癌患者以40岁以上患者为主, 40-60岁组与≥60岁组患者病例数之比为1∶1; 贲门癌、食管癌患者60岁以上(包括60岁)患者为主, 是≤40岁组与40-60岁组患者病例数之和的2倍, 以上统计与来自西北的陕西、甘肃、青海地区的报道结果一致[18,19]. 本研究还显示：三种肿瘤患者男女性别构成比为3.35∶1, 与来自我国其他区域或民族的报道一致[8,9,18-23]. 此外, 据第6次全国人口统计数据表明, 2010年宁夏回族人口约占全区人口的1/3[7], 我们的数据显示回族患者约是汉族患者的1/5, 由于回族人口大部分聚居在南部山区, 这些地区经济相对落后, 回族居民, 特别是经济条件差的居民, 往往选择就近就诊治疗; 另外, 由于回族信仰伊斯兰教, 有些回族患者不愿切除身体的器官, 所以放弃住院手术治疗. 因此, 本研

表 5　1454例回、汉族上消化道肿瘤手术患者生存情况

	n	中位生存时间(mo)	1年生存率(%)	χ^2_1/*P*	3年生存率(%)	χ^2_2/*P*	5年生存率(%)	χ^2_3/*P*
食管癌								
回族	47	29	72.3	0.119/0.730	46.8	0.272/0.602	23.4	1.063/0.303
汉族	269	38	74.7		50.9		30.9	
贲门癌								
回族	92	62	73.9	0.185/0.667	58.7	2.763/0.096	54.3	5.078/0.024
汉族	173	33	76.3		48.0		39.9	
胃癌								
回族	150	98	77.3	0.006/0.938	50.7	0.319/0.572	24.7	0.276/0.600
汉族	723	81	77.0		48.1		22.7	

χ^2_1代表回、汉族1年生存率比较; χ^2_2代表回、汉族3年生存率比较; χ^2_3代表回、汉族5年生存率比较.

究并未能全面的反应回族患者住院治疗情况.

来自我国南北方几个不同区域的数据显示：我国汉族食管癌1年生存率波动于74.7%-78.0%, 3年生存率波动于47.0%-50.9%, 5年生存率波动于24.87%-38.0%[24-27], 其中北方人群(山西、新疆、宁夏)的5年生存率(29.7%-38.0%)略高于南方人群(浙江)(27.08%); 与之对比, 我国汉族胃癌人群1年生存率波动于77.0%-83.0%, 3年生存率波动于43.8%-58.29%, 5年生存率波动于9.8%-50.29%[25,26,28,29], 其中北方人群(河南、新疆、宁夏)的5年生存率(9.8%-23.02%)明显低于南方人群(浙江、上海)(39.03%-50.29%), 特别是来自新疆的数据显示：该地区汉族胃癌人群5年生存率最低(9.8%). 少数民族中, 宁夏回族食管癌和胃癌患者1、3、5年生存率分别与北方汉族食管癌和胃癌患者接近; 新疆维吾尔族胃癌患者1年生存率也与北方汉族以及宁夏回族胃癌患者近似, 但是5年生存率为0%, 是所有报道数据中最低值.

由于我们的研究数据中关于化疗方案的记录不全, 故本研究未将放化疗情况进行统计研究, 可能会高估了手术治疗对上消化道肿瘤患者生存的影响, 但是, 手术治疗仍是提高上消化道肿瘤患者生存时间的有效手段.

总之, 基于我们十年的统计数据显示: 宁夏地区三种肿瘤患者在性别与年龄的分布与我国其他区域相同病种患者的分布近似, 但是该地区由于回族人群聚集, 具有民族特性. 另外, 宁夏地区胃癌与贲门癌患者数量呈现逐年递增趋势, 包括宁夏在内的几个北方地区的胃癌人群5年生存率低于南方地区人群, 该现象及其深层的原因值得我们关注.

4　参考文献

1 中华人民共和国卫生部. 全国第三次死因回顾抽样调查报告. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 16-18
2 金海英, 全贞玉, 韩春姬. 12年恶性肿瘤住院患者的疾病构成特征及变化趋势分析. 中国卫生统计 2013; 30: 393-394
3 屈若祎, 周宝森. 2004-2010年中国肺癌死亡分布及趋势分析. 中国卫生统计 2014; 31: 932-935
4 柴玉英, 张向阳, 李勇. 我国人口主要疾病死因构成变化的影响因素. 中国全科医学 2010; 13: 1025-1027
5 国家卫生和计划生育委员会. 2010中国卫生统计年鉴. 2014-07-30. Available from: URL: http://www.moh.gov.cn/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2010/index2010.html
6 陈万青, 郑荣寿, 张思维. 中国恶性肿瘤的动态变化. 科技导报 2014; 32: 65-71
7 杨文笔. 西海固回族穆斯林朝觐实践的调查与研究. 北方民族大学学报 2014; 1: 115-122
8 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2016; 25: 1-8
9 董颖, 杨文君. 消化道恶性肿瘤流行病学特征与发病现状分析. 医学综述 2014; 20: 429-431
10 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 408-415
11 姬发祥, 赵久达, 沈国双, 曹成珠, 贺菊香, 马新福, 王丽娟, 李进章, 耿排力. 藏、回、汉族胃癌患者发病特征分析1165例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1993-1995
12 葛云叶, 杨晓辉, 蔡慧珍, 葛箭. 回、汉族饮食习惯与胃癌关系的对比研究. 中国老年保健医学 2011; 9: 13-15
13 刘贺荣, 宋辉, 赵建华, 芦晓红, 刘秀英. 宁夏居民主要恶性肿瘤潜在寿命损失分析. 宁夏医学杂志 2003; 25: 596-598
14 陶可胜, 黄蕾. 食管癌的流行病学和控制策略. 中国社区医师 2012; (9): 5
15 张国强, 蒋海华, 杜峥, 刘倩倩, 敬文, 李述刚, 李凡卡. 2008-2012年新疆生产建设兵团居民恶性肿瘤死亡分析. 现代预防医学 2015; 42: 1247-1250
16 杨霞, 王学伟, 李吴萍. 宁夏2002年-2014年恶性肿瘤住院患者的病种分布及变化趋势分析. 中国病案 2016; 17: 62-66

17 刘巍, 郝希山, 陈勇, 李海欣, 王士杰, 王培忠, 范倩, 晋颖, 关丽云, 宋丽楠, 平育敏, 孟宪利, 王瑞, 刘俊锋, 王小玲. 1526例胸段食管癌及贲门癌淋巴结转移状况分析. 中国肿瘤临床 2008; 35: 601-605
18 赵丽珍, 张军, 高君, 范力宏. 西安地区12年间胃镜检出上消化道癌症分析. 西安交通大学学报(医学版) 2005; 26: 498-501
19 张蓉, 张军, 高麦仓, 沈强, 杨力, 周永宁, 王学红. 近10年来西北地区四所医院上消化道肿瘤住院患者人口学特征分析. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 220-222
20 赵琳, 王侠, 杨妍, 于波. 1998-2007年沈阳城区居民恶性肿瘤死亡趋势分析. 中国卫生统计 2008; 25: 527-529
21 阿丽亚·阿不都卡德尔, 古丽娜尔, 刘超, 穆振诺, 玛依努尔·艾力. 4928例维吾尔族恶性肿瘤住院患者的疾病构成分析. 现代肿瘤医学 2015; 23: 1456-1460
22 夏依木拉提·夏依马尔旦, 夏力哈尔·阿勒塔依, 阿依恒·曲库尔汗. 新疆阿勒泰地区2055例哈萨克族、汉族恶性肿瘤构成特点分析. 新疆医科大学学报 2015; 38: 158-165
23 袁建青, 李兰英, 赵明臻. 青海地区近十年胃癌构成分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1763-1765
24 李国栋. 1510例食管癌患者术后生存率及预后影响因素分析. 太原: 山西医科大学, 2016
25 马雅婷. 河南省林州市人群食管癌、胃癌现时生存率分析. 郑州: 郑州大学, 2009
26 罗胜兰. 浙江省常见恶性肿瘤生存分析. 宁波: 宁波大学, 2014
27 再依奴尔·阿不都外力, 赵婷, 刘志云, 米热古丽·哈米提, 阿布都沙拉木·依米提. 2010-2014年新疆医科大学附属肿瘤医院住院病例主要恶性肿瘤生存分析. 中华肿瘤防治杂志 2016; 23: 699-703
28 韩雪, 赵佳, 黄辰曦, 谢梦, 丁一波, 马立业, 张宏伟, 曹广文. 2002-2012年上海市杨浦区原发性胃癌发病及生存情况分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 8169-8175
29 马玉花. 164例胃癌术后患者预后因素分析. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1306-1310

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1306

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

16层螺旋CT在消化系统实质器官检查技术及其在不同病变诊断中应用价值

许燕塔, 姜聪明, 施 武

背景资料
新技术的发展与应用, 对计算机断层扫描(computed tomography, CT)在消化系统器官的疾病诊断方面有了很大的提高. 消化系统的实质器官包含脾脏、胰腺和肝脏, 多层螺旋CT在消化器官的检测方面已经很成熟了, 但16层螺旋CT来讲目前尚无一致性的意见.

许燕塔, 姜聪明, 施武, 厦门大学附属第一医院放射科 福建省厦门市 361022

许燕塔, 副主任技师, 主要从事CT在消化系统的应用研究.

作者贡献分布: 此文由许燕塔设计; 研究过程由许燕塔、姜聪明及施武操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由许燕塔提供; 数据分析由许燕塔与姜聪明完成; 本论文写作由许燕塔完成.

通讯作者: 许燕塔, 副主任技师, 361022, 福建省厦门市集美区杏林街道洪埭路11号, 厦门大学附属第一医院放射科. jyyeah33@163.com

收稿日期: 2017-03-03
修回日期: 2017-04-05
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-18

Diagnostic value of 16-slice spiral computed tomography in detecting lesions in parenchymatous organs of the digestive system

Yan-Ta Xu, Cong-Ming Jiang, Wu Shi

Yan-Ta Xu, Cong-Ming Jiang, Wu Shi, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361022, Fujian Province, China

Correspondence to: Yan-Ta Xu, Associate Chief Technician, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, 11 Hongdai Road, Xinglin Street, Jimei District, Xiamen 361022, Fujian Province, China. jyyeah33@163.com

Received: 2017-03-03
Revised: 2017-04-05
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-18

Abstract

AIM

To assess the diagnostic value of 16-slice spiral computed tomography (CT) in detecting lesions in parenchymal organs of the digestive system.

METHODS

One hundred and five patients with liver lesions, 111 patients with pancreatic disease, and 84 patients with splenic lesions treated at our hospital from January 2012 to January 2017 were enrolled in this study. All patients underwent 16-slice spiral CT examinations. Patients with liver or splenic lesions underwent both plain and contrast-enhanced CT examinations, and patients with pancreatic disease underwent perfusion scans. The CT features of different lesions were analyzed.

RESULTS

Liver and spleen lesions were multiple or single and showed low density on plain CT, and the boundaries could be blurred or clear. On contrast-enhanced CT, the lesions may be enhanced or not. Q_b and V_b in pancreatic cancer patients were significantly lower than those in normal controls ($P < 0.05$), while t_{mt} and K_{ps} were significantly higher than those in normal controls ($P < 0.05$). Q_b, V_b, and K_{ps} differed significantly between patients with pancreatitis and normal controls ($P < 0.05$), while t_{mt} showed no significant difference. Q_b, V_b, and t_{mt} differed significantly between patients with pancreatic cancer and those with pancreatitis ($P < 0.05$).

同行评议者
宁守斌, 主任医师, 空军总医院消化内科; 方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科

CONCLUSION
16-slice spiral CT has high diagnostic value for hepatic, pancreatic, and splenic lesions.

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

Key Words: 16-slice spiral CT; Diagnosis; Liver disease; Pancreatic lesions; Splenic lesions

Xu YT, Jiang CM, Shi W. Diagnostic value of 16-slice spiral computed tomography in detecting lesions in parenchymatous organs of the digestive system. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1306-1310 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1306.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1306

摘要
目的
研究16层螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)在消化系统实质器官检查技术及其在不同病变诊断中应用价值.

方法
回顾性分析2012-01/2017-01在厦门大学附属第一医院接受治疗的肝脏肿瘤和肿瘤的病变患者105例, 胰腺病变患者84例, 脾脏病变患者111例; 使用16层螺旋CT对肝脏和脾脏病变患者进行平扫加增强, 对胰腺患者进行灌注扫描, 分析患者的病变特征.

结果
CT上肝脏和脾脏病变的表征是多发或单发的低密度的病灶, 边界可模糊也可清晰, 增强后可不强化也可强化; 胰腺癌患者Q_b、V_b低于正常者, t_{mt}、K_{ps}高于正常者, 两组间t_{mt}、K_{ps}、Q_b、V_b对比差异均有统计学意义(P<0.05); 胰腺炎患者的Q_b、V_b、K_{ps}与正常者对比差异有统计学意义(P<0.05), t_{mt}与正常者对比差异无统计学意义(P>0.05); 胰腺癌患者的Q_b、V_b、t_{mt}和胰腺炎患者对比差异均有统计学意义(P<0.05).

结论
16层螺旋CT对肝脏病变、胰腺病变和脾脏病变患者有较高的诊断价值, 值得在临床推广.

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

关键词: 16层螺旋CT; 诊断; 肝脏病变; 胰腺病变; 脾脏病变

核心提要: 通过研究16层螺旋计算机断层扫描在消化系统实质器官检查技术(多期增强扫描、图像重组、灌注成像)和对不同病变(肝脏病变、胰腺病变、脾脏病变)的诊断, 为临床患者的诊疗提供一些新的思路.

许燕塔, 姜聪明, 施武. 16层螺旋CT在消化系统实质器官检查技术及其在不同病变诊断中应用价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1306-1310 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1306.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1306

0 引言
近些年来计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术得到了迅猛的发展, 从1988年单排探测器的螺旋CT面世到1998年多排探测器和多层的螺旋CT在临床上的应用, 螺旋CT的检测技术有了质的飞越. 多排探测器的优点是伴随有较快移床的速度、较宽X线束和窄准直器[1,2]. 他比螺旋CT有更大容积、更快的速度、更薄准直器和更好稳定性, 所以动态和多期的扫描取代了常规增强性的扫描, 能够进行CT的血管成像. 16层螺旋的CT可以达到各个层面向同性特征, 能够从三个断面上获取较为清晰容积的图像, 从而进行模拟内镜、曲面的重建、三维重建、多平面的重建、最小和最高密度的投影, 同时还实现了功能性CT的灌注检测[3]. 以上这些新技术的发展与应用, 对CT在消化系统器官的疾病诊断方面有了很大的提高. 消化系统的实质器官包含脾脏、胰腺和肝脏, 多层螺旋CT在消化器官的检测方面已经很成熟了, 但16层螺旋CT来讲目前尚无一致性的意见, 本文通过研究16层螺旋CT在消化系统实质器官检查技术和对不同病变的诊断, 为临床患者的诊疗提供一些新的思路.

1 材料和方法
1.1 材料
1.1.1 一般资料: 回顾性随机选取2012-01/2017-01在厦门大学附属第一医院接受治疗的肝脏肿瘤和肿瘤的病变患者105例, 其中男性患者57例, 女性患者48例, 平均年龄为46.3岁±12.8岁; 患者的疾病类型包含: 局灶结节性的增生6例, 肝内胆管细胞癌45例, 肝囊肿18例, 肝转移癌30例和肝血管瘤6例.

脾脏病变患者111例, 其中男性患者63例,

研发前沿
16层螺旋的CT可以达到各个层面向同性特征, 能够从三个断面上获取较为清晰容积的图像, 从而进行模拟内镜、曲面的重建、三维重建、多平面的重建、最小和最高密度的投影, 同时还实现了功能性CT的灌注检测.

相关报道
本次研究是在其他研究的基础上展开的, 研究结果与其他文献结果一致, 充分肯定了16层螺旋CT在消化系统器官病变的诊断中发挥的重要作用, 16层螺旋CT应该广泛地应用于患者的诊断当中.

创新盘点
本文选取了肝脏、胰腺和脾脏不同病变患者, 通过不同的技术手段, 如增强多期扫描、图像重组和灌注成像等充分研究16层螺旋CT对不用器官不同病变类型患者的诊断.

表 1 胰腺癌患者、胰腺炎患者、和正常胰腺者CT灌注的血流参数情况对比

分组	K_{ps}(mL/100 mg/min)	Q_b(mL/100 mg/min)	t_{mt}(s)	V_b(mL/100 mg)
正常胰腺者(n = 30)	13.82 ± 7.51	187.34 ± 70.25	6.39 ± 3.61	16.02 ± 5.07
胰腺癌患者(n = 54)	26.38 ± 10.05[a]	63.11 ± 38.10[ac]	12.27 ± 6.49[ac]	7.02 ± 2.97[ac]
胰腺炎患者(n = 30)	23.97 ± 9.86[a]	112.61 ± 46.52[a]	8.50 ± 3.03	11.05 ± 3.58[a]

[a]P<0.05 *vs* 正常胰腺者; [c]P<0.05 *vs* 胰腺炎患者.

女性患者48例, 平均年龄为51.6岁±6.7岁; 其中脾血管瘤的患者12例, 脾结核的患者9例, 脾梗塞的患者18例, 脾转移瘤的患者30例, 脾囊性的淋巴管癌9例和脾囊肿的患者33例, 以上患者均经过手术证实.

胰腺病变患者84例, 其中男性患者45例, 女性患者39例, 平均年龄为48.2岁±5.5岁, 进行灌注扫描, 其中手术的病理诊断为胰腺癌患者54例, 急性水肿性的胰腺炎患者30例, 同时选取30例正常胰腺患者为对照.

1.1.2 仪器: 16层螺旋CT(型号: Brilliance 16, 由荷兰飞利浦公司生产), 扫描模式为高质量扫描, 具体参数: 管电流200 mA, 层厚为5.0 mm, 电压为120 kV, 通过拆分为1.30 mm, 螺距为0.938.

1.2 方法 肝脏病变和脾脏病变患者检测[4]: 患者在检测前4 h内禁止饮食, 扫描前3 min患者口服600 mL的清水, 扫描的层厚是5.0 mm, 如果在患者体内发现小病灶, 则进行3 mm薄层的扫描, 患者均进行平扫加增强, 增强使用三期的扫描, 用药后30 s进行动脉期的扫描, 70 s开始静脉期的扫描, 用药结束后的8 min开始延时扫描, 对比剂是320 mg/mL碘佛醇, 患者总的剂量依据体质量进行, 每千克为1.5 mL.

对胰腺病变患者进行灌注扫描[5], 先进行常规的CT扫描, 520×520的矩阵, 层厚为3 mm, 在确认灌注层后的病灶进行3 mm的灌注扫描, 采用非离子型的对比剂60 mL(规格为320 mg/mL), 对肘正中的静脉进行高压的注射器注射, 速度为3.0 mL/s, 延迟为5.0 s, 扫描的总时间是50 s.

1.3 灌注分析 使用Perfusion 3的灌注软件进行分析[6], 灌注的动脉是腹主动脉. 依据去卷积的模型法计算胰腺癌和正常胰腺患者的表面的通透性(permeability surface, PS)K_{ps}、血流量(blood flow, BF)Q_b、平均的通过时间(mean transit time, MTT)t_{mt}和血容量(blood volume, BV)V_b.

应用要点
16层螺旋CT对肝脏病变、胰腺病变和脾脏病变患者有较高的诊断价值, 值得在临床推广.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 计量资料使用mean±SD表示, 使用独立样本t检验, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝脏病变患者CT检测情况 肝脏肿瘤和肿瘤样的病变患者一般是多发的低密度病灶或者是单发病灶, 其主要CT表征是: (1)原发性的肝癌: 一般是单发, 病变的形状主要是类圆形状或者圆形, 较少患者表征是不规则图形或分叶形状. 以膨胀性的生长方式为主, 能够产生假包膜, CT的扫描表征是透亮圈, 一般是低密度, 在对其进行增强扫描时能发现斑片状或结节状的强化; (2)肝的转移癌: 一般是多发性病灶, 病变的形状以椭圆形状或圆形为主, 较少患者表征是不规则图形或分叶形状, 一般是低密度且内部不均匀, 对其进行增强扫描时发现边缘有不规则的强化出现; (3)肝内胆管细胞癌: 一般是单发性的病变, CT的平扫显示是边缘不清晰低密度的病变, 部分病变内部可发现斑片形状的钙化或不规则的点状行, 对其进行增强扫描时中晚期的患者内可发现不均匀的强化出现; (4)肝局灶性的结节增生: 一般是单发性病变, 形状为圆形, CT平扫显示是密度比较均匀肿块, 对其进行增强扫描时一般是高密度, 病灶的边缘不清楚(图1).

2.2 胰腺癌患者、胰腺炎患者、和正常胰腺者CT灌注的血流参数情况 胰腺癌患者Q_b、V_b低于正常者, t_{mt}、K_{ps}高于正常者, 两组间t_{mt}、K_{ps}、Q_b、V_b对比差异均有统计学意义(P<0.05); 胰腺炎患者的Q_b、V_b、K_{ps}与正常者对比差异有统计学意义(P<0.05), t_{mt}与正常者对比差异无统计学意义(P>0.05); 胰腺癌患者的Q_b、V_b、t_{mt}和胰腺炎患者对比差异均有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.3 脾脏病变患者CT检测情况 脾结核患者的CT表征: 患者脾内有部分不规则低密度的区

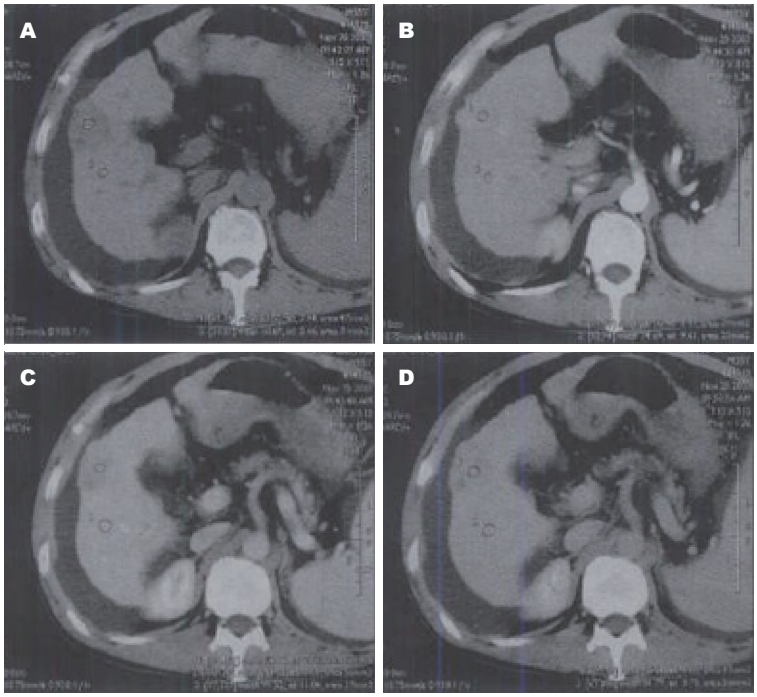


图 1　原发性肝癌的16层螺旋CT. A: 平扫肝脏右叶低密度病灶; B: 动脉期出现强化; C: 门静脉期消退; D: 延迟扫描是低密度.

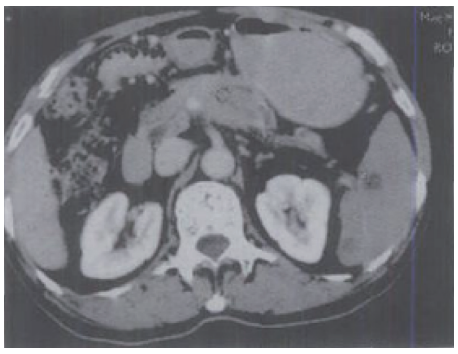


图 2　胰头癌伴随有脾脏转移图片. 脾脏内有两个低密度的转移灶, 门静脉可看到胰体部位的肿块.

域, 有部分产生钙化, 增强扫描后没有显著的强化; 脾转移瘤患者的CT表征: 体内其他的部分伴随有原发性的癌, 扫描结果为脾内有多个增大的低密度的病灶, 边界部分清晰, 部分不太清晰; 脾囊肿患者CT表征: 一把是单发的类圆形或者圆形状低密度影, 边缘比较清晰, 伴随有钙化现象, 增强扫描后无显著的强化; 脾梗塞患者CT表征: 一般是圆形状或者楔形状低密度影, 增强扫描后无显著的强化. 如图2.

3 讨论

人体肝脏血流的动力学较为复杂, 肝门静脉提供了肝脏75%以上的血供, 剩余的则来自于肝动脉[7]. 在团注造影剂后, 首先是肝动脉的流入所引起的强化, 即单纯的动脉期通常持续8-10 s; 随后出现动脉晚期/门静脉流入期的强化, 此期主要反映动脉流入及伴随很少的脾静脉向们静脉和肝实质流入的强化; 而门静脉期主要反映门静脉流入后的肝脏实质的强化. 肝脏的恶性肿瘤包含转移瘤、肝管的细胞癌和肝癌等, 良性的肿瘤包含肝腺瘤、局灶性的结节增生和肝脏的血管瘤等. 肝癌的主要特征是增强的快升快降, 直接反应出造影剂快速进入和出来, 而螺旋CT能够有效地显示出肝癌强化的特征[8-10]. 而16层螺旋CT高时间的分辨率可以能好显现增强, 使用双动脉期来收集患者图像, 患者敏感性得到显著提升, 对于<2 cm的肝癌患者效果更佳; 其分辨率的密度较大, 能够更容易地发觉患者体内的小病灶, 还可以经过多平面的重建来反应患者病灶的结节和内部的结构及胆管、血管与病灶的联系等[11-13].

胰腺患者的恶性肿瘤一般是胰腺癌, 胰腺影像学的主要挑战是能够准确地发现和分期. 目前来看, CT是胰腺患者最精准的确诊工具, 螺旋CT可以发现胰腺癌患者的间接与直接表征. 胰腺患者实质一般在增强的前期就会出现明显的强化, 他比肝脏的实质提前25 s出现峰值, 而且胰腺癌患者一般缺乏血供, 所以胰腺癌患者的动脉期扫描具有很大诊断的价值. CT

名词解释

消化系统的实质器官包含脾脏、胰腺和肝脏. 从1988年单排探测器的螺旋CT面世到1998年多排探测器和多层的螺旋CT在临床上的应用, 螺旋CT的检测技术有了质的飞越. 多排探测器的优点是伴随有较快移床的速度、较宽X线束和窄准直器. 他比螺旋CT有更大容积、更快的速度、更薄准直器和更好稳定性, 所以动态和多期的扫描取代了常规增强性的扫描, 能够进行CT的血管成像.

同行评价
本研究具有一定的实际指导价值.

胰胆管造影能够显示胰头癌侵犯胆总管、胰管的形态学改变和梗阻具体的部位, 可以为鉴别梗阻性质提供帮助. 胰头癌长出现特征性的胆道梗阻表现, 如胆总管下段不规则等, 曲面重建能够很好地显示胰管的扩张. 16层螺旋CT多平面和曲面的重建技术, 可以帮助患者得到多断面且分辨率较高的图片, 更好地展现患者体内淋巴结的转移、胰腺肿瘤的范围、血管的侵犯和局灶的转移等[14,15]. 脾脏的形状与大小容易受到周围器官影响, 所以会有较大改变, 16层螺旋CT多平面的重建可以精准地判断脾脏形状与大小. 患者腹部中闭合性的损伤较为常见的是脾脏的受损, 其血供一般比较丰富, 所以脾脏受损会致使严重出血情况的发生. 而CT可以准确地评价脾脏受损程度和血源的出处. 有外伤的患者一般使用门静脉期扫描, 脾脏实质低密度的影块则是脾脏包膜下的血肿表征, 血肿如果有分增而且密度也不一样则说明有新鲜出血发生, 脾脏受损是实质内低密度的受损, 实质内部的血肿表征在增强以后会更显著, 而血清、新鲜的、溶血或血凝块则影响血肿密度.

总之, 16层螺旋CT对肝脏病变、胰腺病变和脾脏病变患者有较高的诊断价值, 值得在临床推广.

4 参考文献

1 阚杨杨, 任克, 谢召勇. 正常肝脏、胰腺、脾脏双源CT碘含量测量的初探. 放射学实践 2015; 35: 308-312
2 李传俊. 应用多层螺旋CT与X线片诊断胸腹闭合性损伤的对比分析. 当代医药论丛 2014; 124: 40-41
3 赵宇红, 胡军, 冀一帆. 急性胰腺炎继发肝脏损害的多层螺旋CT表现. 实用医学影像杂志 2014; 43: 255-257
4 金广湖. B超在肝胆脾胰疾病检查中的诊断分析. 大家健康旬刊 2015; 16: 46-47
5 吴德红, 陈少波, 魏万清. 自身免疫性胰腺炎胰腺外病变的CT表现. 医学影像学杂志 2016; 26: 468-472
6 董孙根, 张汉良. 16层螺旋CT兼容性血管成像对胰腺癌胰周主要血管侵犯的诊断价值. 医学影像学杂志 2015; 10: 358-361
7 方权, 吴俊沛, 韩太林. 多排螺旋CT诊断胰腺实性假乳头状瘤的价值. 中国乡村医药 2015; 75: 65-67
8 王培学, 张怡, 马晶晶, 张红杰. 胶囊内镜与CT小肠造影在不明原因消化道出血中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4304-4310
9 李瑞雄, 蒋仕伍, 王俊. 多层螺旋CT动脉成像对肝硬化脾功能亢进介入治疗的价值. 中国临床研究 2016; 29: 1399-1401
10 彭霞, 李伟, 王杰. 发热伴血小板减少综合征的腹部多层螺旋CT表现及临床诊断价值. 现代医用影像学 2016; 25: 744-745
11 Xie C, Qiu XT, Guo SH. Application of 64-detector CT-enhanced Scan in the Diagnosis of lesions of Pancreatic Tail and Splenic Hilum. *Gannan Yike Daxue Xuebao* 2016; 25: 1-6
12 Zhang XA, Radiology DO, Hospital GG. Clinical Evaluation of Accuracy Rate of Multi-slice Spiral CT Enhanced Scan in Diagnosis of Focal Liver Lesions. *Zhongwai Yiliao* 2016; 38: 364-369
13 Borhani AA, Wiant A, Heller MT. Cystic hepatic lesions: a review and an algorithmic approach. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203: 1192-1204 [PMID: 25415696 DOI: 10.2214/AJR.13.12386]
14 Su X, Ge Y, Liang B, Wu M, Guo Y, Ma B. The Diagnosis Of Enhanced Multi Slice Spiral CT Virtual Endoscopy For Small Intestinal Space Occupying Lesions. Congress: ECR 2011; Poster No.: C-0141
15 Wen Z, Liu J, Zhang Z. Assessment of lesion in hepatic dome or inferior margin using curved planar reformations in 320-slice CT hepatic perfusion. Congress: ECR 2010; Poster No.: B-619

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1311-1315

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1311 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

系统饮食指导对GDM糖尿病患者的影响

周方文, 周伟元, 朱 琴

周方文, 周伟元, 朱琴, 安吉县人民医院 浙江省湖州市 313300

周方文, 副主任护师, 主要从事妇产科护理、妇幼保健、健康教育等方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由周方文设计; 研究过程由周方文、周伟元及朱琴操作完成; 本文写作由周方文完成.

通讯作者: 周方文, 副主任护师, 313300, 浙江省湖州市安吉县递铺镇天目路699号, 安吉县人民医院. wyhf093@126.com

收稿日期: 2017-03-30
修回日期: 2017-04-19
接受日期: 2017-04-24
在线出版日期: 2017-05-18

Effect of systematic diet guidance on compliance and maternal-infant outcomes in patients with gestational diabetes mellitus

Fang-Wen Zhou, Wei-Yuan Zhou, Qin Zhu

Fang-Wen Zhou, Wei-Yuan Zhou, Qin Zhu, Anji County People's Hospital, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fang-Wen Zhou, Associate Chief Nurse, Anji County People's Hospital, 699 Tianmu Road, Dipu Town, Anji County, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China. wyhf093@126.com

Received: 2017-03-30
Revised: 2017-04-19
Accepted: 2017-04-24
Published online: 2017-05-18

Abstract

AIM

To study the effect of systematic diet guidance on compliance and maternal-infant outcomes in patients with gestational diabetes mellitus (GDM).

METHODS

From January 2015 to January 2016, 112 GDM patients were included and randomly divided into two groups: a study group (n = 56) and a control group (n = 56). The study group received systematic diet guidance, and the control group received routine diet guidance. BMI, SBP, DBP, TG, TC, HDL-C, LDL-C, FPG, 2 h PG, nPG, compliance score, and maternal-infant outcomes were compared between the two groups.

RESULTS

The compliance score was significantly higher in the study group than in the control group (9.1 ± 1.4 *vs* 6.2 ± 1.8, t = 5.254, P < 0.05). After intervention, FPG, 2 hPG, nPG, HbA1c, TC and LDL-C decreased significantly (P < 0.05), and BMI increased significantly (P < 0.05) in both groups, and the improvements of these indexes were more significant in the study group than in the control group (P < 0.05). The birth weight of newborns was significantly lower in the study group than in the control group (3154 g ± 327 g *vs* 3741 g ± 478 g, t = 4.984, P < 0.05). The rates of polyhydramnios and cesarean section differed significantly between the two groups (P < 0.05).

CONCLUSION

Systematic diet guidance can help improve compliance and maternal-infant outcomes in patients with GDM.

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

背景资料

随着生活水平的提高, 妊娠期糖尿病(gestational diabetes, GDM)的发生率也同时提高, GDM是一种常见的妊娠期合并症之一, 其主要是指孕妇在妊娠期见首次诊断的不同程度的葡萄糖不耐受情况, 我国GDM的发生率超过6%. 多数GDM患者经过生活方式、饮食及运动等干预后血糖控制良好, 但是部分患者血糖控制不佳, 严重威胁母儿健康. 既往研究发现, GDM患者的依从性在血糖控制中发挥重要作用.

同行评议者

江萍, 主任护师, 上海市浦东新区人民医院护理部; 金爽, 主任护师, 福建省立医院护理部

■研发前沿
妊娠期孕妇除生理变化外, 还出现一定的心理变化, 孕妇及家属对饮食控制存在诸多误区, 主要担心营养不足影响胎儿生长发育; 患者对血糖监测存在抵触, 不愿意配合, 上述因素导致单纯的饮食运动控制不能达到良好的效果.

Key Words: Systematic diet guidance; Gestational diabetes mellitus; Compliance; Maternal-infant outcomes

Zhou FW, Zhou WY, Zhu Q. Effect of systematic diet guidance on compliance and maternal-infant outcomes in patients with gestational diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1311-1315 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1311.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1311

摘要

目的

观察系统饮食指导对妊娠期糖尿病(gestational diabetes, GDM)患者依从性及母婴结局的影响.

方法

选取2015-01/2016-01在安吉县人民医院分娩的112例GDM患者作为研究对象, 所有患者随机分为观察组和对照组. 观察组接受系统饮食指导, 对照组接受常规饮食指导. 比较2组患者干预前后的体质量指数(body mass index, BMI)、血压、血脂代谢水平、血糖控制情况(空腹血糖、餐后2 h血糖及夜间血糖)、依从性评分及母婴不良反应的发生率.

结果

观察组患者依从性评分9.1±1.4, 对照组6.2±1.8, 差异具有统计学意义(t = 5.254, P<0.05). 与干预前相比, 2组患者干预后的空腹血糖、餐后2 h血糖、夜间血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇显著降低(P<0.05), BMI上升(P<0.05), 2组患者干预后上述指标的差异具有统计学意义(P<0.05). 2组患者羊水过多及剖宫产发生率的差异具有统计学意义(P<0.05). 观察组新生儿体质量3154 g±327 g, 对照组3741 g±478 g, 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论

系统饮食指导对GDM患者的依从性及母婴结局具有明显的改善作用.

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

关键词: 系统饮食指导; 妊娠期糖尿病; 依从; 母婴结局

核心提要: 本次研究中, 观察组患者羊水过多及剖宫产的发生率显著低于对照组, 2组新生儿体质量的差异具有统计学意义, 观察组巨大儿发生率显著低于对照组.

周方文, 周伟元, 朱琴. 系统饮食指导对GDM糖尿病患者的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1311-1315 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1311.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1311

0 引言

随着生活水平的提高, 妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的发生率提高, GDM史一种常见的妊娠期合并症之一, 其主要是指孕妇在妊娠期见首次诊断的不同程度的葡萄糖不耐受情况, 我国GDM的发生率超过6%[1]. 多数GDM患者经过生活方式、饮食及运动等干预后血糖控制良好, 但是部分患者血糖控制不佳, 严重威胁母儿健康. 既往研究[2,3]发现, GDM患者的依从性在血糖控制中发挥重要作用. 本次研究旨在观察系统饮食指导对GDM患者依从性及母婴结局的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2016-01在安吉县人民医院妇产科分娩的112例GDM患者作为研究对象, 其中初次妊娠75例, 再次妊娠37例; 患者年龄23-37岁, 平均年龄为29.4岁±6.1岁; 孕龄14-27 wk, 平均孕龄为21.9 wk±5.2 wk. 将所有患者随机分为2组, 其中观察组56例, 对照组56例, 2组患者年龄、妊娠情况及孕龄的差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性如表1.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 观察组所有孕妇均符合以下标准: (1)所有产妇均符合2011年世界卫生组织的GDM诊断标准[4]; (2)所有患者均初次诊断为GDM; (3)所有患者既往无精神神经系统疾病, 可以自主配合检查. 排除标准: (1)排除胎儿发育异常和多胎妊娠的孕妇; (2)排除合并有妊娠期高血压及严重心、脑、肝、肾及其他严重原发性疾病的患者. 所有患者均签署知情同意协议, 符合医学伦理学原则.

1.2.2 干预: 所有患者均接受GDM教育及饮食控制, 每日总热量 = 理想体质量×159 kJ/kg, 其中碳水化合物40%-50%, 蛋白质30%-40%, 脂肪20%-30%, 尽量供应优质蛋白及脂肪, 并注意膳食纤维及微量元素的补充. 提倡患者少

■相关报道
大部分GDM患者可以通过饮食运动干预将血糖控制至理想水平, 但是部分患者的疗效不佳, 多数患者对饮食控制的依从性不佳. 既往研究发现, 患者的依从性主要与患者本人文化水平、家人的重视程度、对糖尿病的了解程度等多种因素有关.

表 1　2组患者的基线资料比较 (n = 56)

分组	初次妊娠/再次妊娠	年龄(岁)	孕龄(wk)
观察组	38/18	29.1±4.7	22.0±4.5
对照组	37/19	29.5±4.8	21.7±4.6
χ^2/t值	0.774	0.865	1.094

量多餐, 保持合理的运动量. 如经过饮食控制后血糖仍不理想, 空腹血糖持续高于6.6 mmol/L者加用胰岛素.

观察组患者在上述护理基础上接受系统系统指导: (1)患者建立保健档案, 由专人负责建立微信公众号并进行管理, 定期推送文章介绍GDM的发生、发展、转归及饮食调节的重要性; (2)了解孕妇孕前的身高体质量及孕期的体质量增长情况, 并询问饮食习惯、餐次及分配比例, 评价孕妇的营养状态; (3)指导患者学习食物交换份法, 帮助孕妇选择合理的事物及准确的量, 并根据孕周、血糖水平、体质量增长及胎儿发育情况合理调整饮食结构及能量摄入.

1.2.3 观察指标: (1)于营养干预前后记录患者体征的变化. 分别测量2组的身高、体质量, 连续测量3次, 取平均值并计算体质量指数(body mass index, BMI). 连续3 d清晨静息状态, 专人每天测量右臂血压, 记录患者的收缩压(systolic blood pressure, SBP)及舒张压(diastolic blood pressure, DBP); (2)患者治疗前后均进行于清晨抽取空腹血进行血生化检查(7170A全自动生化检测仪), 记录患者血脂代谢水平, 包括血浆总胆固醇(cholesterol total, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density cholesterol, HDL-C)及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平. 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG)及夜间血糖(night plasma glucose, nPG)检测通过指尖血采集进行(强生血糖仪); (3)依从性评价: 根据患者是否能接受妊娠教育、是否能够严格控制饮食、是否能够坚持运动、是否能够自行检测血糖及是否能在血糖控制不佳时及时就医六方面评价患者的依从性. 做不到评分为0、偶尔评分为1、能够坚持评分为2, 计算总分. 评分≤6分为依从性不佳; (4)母婴结局: 孕期并发症包括妊娠高血压、羊水过多、早产、胎膜早破、破宫产及产后出血; 比较2组新生儿的出生体质量, 比较巨大儿、新生儿窒息、新生儿高胆红素血症等的发生率. 对患者妊娠不良预后的相关因素进行分析.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行分析, 计量资料用mean±SD表示, 两两比较采用t检验; 计数资料采用χ^2检验, 患者不良预后的危险因素分析采用Logistic分析, P<0.05(95CI%不包含1)表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者的依从性及血糖控制情况比较 观察组患者依从性评分9.1±1.4, 对照组为6.2±1.8, 差异具有统计学意义(t = 5.254, P<0.05). 与干预前相比, 2组患者干预后的FPG、2 h PG、nPG、HbA1c、TC及LDL-C显著降低(P<0.05), BMI上升(P<0.05), 2组患者干预后上述指标的差异具有统计学意义(P<0.05). 患者干预后SBP、DBP、TG及HDL-C无明显变化(P>0.05, 表2).

2.2 2组患者的孕期并发症及分娩结局比较 2组患者羊水过多及剖宫产发生率的差异具有统计学意义(P<0.05), 妊娠期高血压、早产、胎膜早破及产后出血发生率的差异无统计学意义(P>0.05, 表3).

2.3 2组新生儿结局比较 观察组新生儿体质量3154 g±327 g, 对照组3741 g±478 g, 差异具有统计学意义(t = 4.984, P<0.05). 2组新生儿发生率的差异具有统计学意义(P<0.05), 新生儿窒息及高胆红素血症发生率的差异无统计学意义(P>0.05, 表4).

3 讨论

GDM是妊娠期间发病率较高的并发症, 目前国际上的GDM发生率为1%-14%, 我国报道的GDM发生率为1%-5%, 近些年来发病率具有明显的上升趋势[5,6]. GDM的发生机制较为复

创新盘点

本次研究对观察组患者进行系统化的、全面的饮食指导, 除指导患者摄入合理的能量及成分外, 还对患者的营养情况、妊娠状态变化等进行评估, 从而提供个体化的方案; 同时, 微信的应用有利于患者及家属与义务工作者保持联系, 增强信任; 同时, 患者之间的沟通及交流也有助于GDM饮食管理知识学习及不良情绪的改善.

应用要点

本文系统饮食指导对GDM患者依从性及母婴结局的影响, 具有一定的临床指导意义.

名词解释

妊娠期糖尿病(GDM): GDM的发生机制较为复杂, 主要与妊娠期妇女的生理特征相关: 妊娠中早期, 随着孕龄的增加, 胎儿对营养物质及能量的需求显著增加, 而来自母体的葡萄糖是胎儿的主要能量来源, 故这一阶段的孕妇血糖呈现逐渐降低的趋势; 妊娠中后期, 孕妇体内胰岛素的拮抗激素水平升高, 周围组织对胰岛素的敏感度下降, 孕妇出现胰岛素抵抗, 当机体不能分泌足量的胰岛素对上述机制进行代偿时, 孕妇出现GDM.

表 2　2组患者干预前后的依从性、体征指标及血生化检查结果比较 (n = 56, mean ± SD)

分组	观察组		对照组	
时间	干预前	干预后	干预前	干预后
BMI(kg/m^2)	23.9 ± 1.4	25.8 ± 0.5^{ab}	23.8 ± 1.5	26.6 ± 0.7^{a}
SBP(mmHg)	127.2 ± 15.8	120.6 ± 14.7	127.3 ± 17.5	124.2 ± 15.3
DBP(mmHg)	81.9 ± 12.7	82.2 ± 11.5	81.7 ± 13.5	82.5 ± 11.7
FPG	7.3 ± 1.0	5.5 ± 0.6^{ac}	7.4 ± 1.0	6.3 ± 0.7^{a}
2 h PG	12.3 ± 1.6	7.0 ± 0.8^{ac}	12.2 ± 1.7	8.7 ± 1.1^{a}
nPG	9.5 ± 0.9	6.5 ± 0.6^{ac}	9.4 ± 0.8	7.5 ± 0.8^{a}
HbA1c(%)	7.5 ± 0.5	6.1 ± 0.4^{ac}	7.5 ± 0.6	6.7 ± 0.4^{a}
TG(mmol/L)	4.25 ± 1.12	3.84 ± 1.45	4.27 ± 1.31	4.00 ± 1.82
TC(mmol/L)	3.90 ± 1.15	1.84 ± 0.87^{ac}	3.94 ± 1.20	2.59 ± 1.15^{a}
HDL-C(mmol/L)	1.12 ± 0.23	1.14 ± 0.18	1.12 ± 0.25	1.11 ± 0.22
HbA1c(%)	7.5 ± 0.5	6.1 ± 0.4^{ac}	7.5 ± 0.6	6.7 ± 0.4^{a}
TG(mmol/L)	4.25 ± 1.12	3.84 ± 1.45	4.27 ± 1.31	4.00 ± 1.82
TC(mmol/L)	3.90 ± 1.15	1.84 ± 0.87^{ac}	3.94 ± 1.20	2.59 ± 1.15^{a}
HDL-C(mmol/L)	1.12 ± 0.23	1.14 ± 0.18	1.12 ± 0.25	1.11 ± 0.22
LDL-C(mmol/L)	3.21 ± 0.42	1.87 ± 0.15^{ac}	3.27 ± 0.45	2.24 ± 0.38^{a}

^{a}P<0.05 *vs* 干预前; ^{c}P<0.05 *vs* 对照组. BMI: 体质量指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; FPG: 空腹血糖; 2 h PG: 餐后2 h血糖; nPG: 夜间血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

表 3　2组患者的孕期并发症及分娩结局比较 (n = 56, n(%))

分组	妊娠期高血压	羊水过多	早产	胎膜早破	剖宫产	产后出血
观察组	1(1.78)	2(3.57)	1(1.78)	0(0.00)	21(37.50)	1(1.78)
对照组	5(8.93)	11(19.64)	4(7.14)	1(1.78)	37(66.08)	2(3.57)
χ^2值	1.765	7.245	1.276	0.984	8.046	0.563
P值	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

表 4　2组新生儿的结局比较 (n = 56, n(%))

分组	巨大儿	新生儿窒息	高胆红素血症
观察组	4(7.14)	1(1.78)	3(5.36)
对照组	15(26.79)	2(3.57)	5(8.93)
χ^2值	6.341	0.563	0.134
P值	<0.05	>0.05	>0.05

杂, 主要与妊娠期妇女的生理特征相关: 妊娠中早期, 随着孕龄的增加, 胎儿对营养物质及能量的需求显著增加, 而来自母体的葡萄糖是胎儿的主要能量来源, 故这一阶段的孕妇血糖呈现逐渐降低的趋势; 妊娠中后期, 孕妇体内胰岛素的拮抗激素水平升高, 周围组织对胰岛素的敏感度下降, 孕妇出现胰岛素抵抗, 当机体不能分泌足量的胰岛素对上述机制进行代偿时, 孕妇出现GDM[7,8]. GDM的发生对母婴的负面影响较大, 其严重程度主要取决于血糖的控制水平. GDM患者围产期并发症及妊娠期并发症(包括高血压疾病、羊水过多、胎儿宫内窘迫等)的发生率显著升高, 主要原因高血糖导致胎盘对胎儿的血氧供应不佳, 胎儿耗氧量增加等因素增加妊娠期高血压的发生风险, 同时, 胎膜内的渗透压增加导致羊水增多; 宫内高血糖环境刺激胎儿胰岛细胞的增伤及胰岛素的分泌, 胎儿体质量增加; 巨大儿的发生提

高剖宫产率[9-11].

随着产前检查流程的完善, GDM的知晓率明显上升, 为临床干预提供条件. 大部分GDM患者可以通过饮食运动干预将血糖控制至理想水平, 但是部分患者的疗效不佳, 多数患者对饮食控制的依从性不佳. 既往研究[12,13]发现, 患者的依从性主要与患者本人文化水平、家人的重视程度、对糖尿病的了解程度等多种因素有关. 同时, 妊娠期孕妇除生理变化外, 还出现一定的心理变化, 孕妇及家属对饮食控制存在诸多误区, 主要担心营养不足影响胎儿生长发育; 患者对血糖监测存在抵触, 不愿意配合, 上述因素导致单纯的饮食运动控制不能达到良好的效果[14,15].

本次研究对观察组的患者进行系统化的、全面的饮食指导, 除指导患者摄入合理的能量及成分外, 还对患者的营养情况、妊娠状态变化等进行评估, 从而提供个体化的方案; 同时, 微信的应用有利于患者及家属与义务工作者保持联系, 增强信任; 同时, 患者之间的沟通及交流也有助于GDM饮食管理知识学习及不良情绪的改善. 研究中, 与对照组相比, 观察组依从性评分明显提高; 治疗后血糖控制情况改善, 说明系统饮食指导可以通过提高患者的依从性改善GDM患者的血糖控制情况. 血糖控制良好可以降低母婴并发症的发生风险: 本次研究中, 观察组患者羊水过多及剖宫产的发生率显著低于对照组, 2组新生儿体质量的差异具有统计学意义, 观察组巨大儿发生率显著低于对照组.

总之, 系统饮食指导对GDM患者的依从性及母婴结局具有明显的改善作用.

4 参考文献

1 周晓莹, 郑冼华, 黄瑞玉, 周才, 赖有行. 高风险初产妇妊娠期糖尿病的筛查对新生儿的影响. 中国妇幼保健 2015; 30: 2925-2927

2 郭美英, 李玉梅, 刘冬菊, 张礼, 张礼婕, 张薇. 个体化营养干预依从性对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局的影响. 医学临床研究 2015; (10): 1917-1920.

3 侯凌云, 顾成敏, 付玉, 张洁, 刘聪周, 福清. 妊娠期糖尿病患者治疗依从性分析及对妊娠结局的影响. 河北医药 2012; 34: 3421-3423

4 李畅, 史琳涛, 李广琦, 周玲, 宋晓菲, 李翔, 杜建新, 刘彦君. WHO与IADPSG诊断标准关于妊娠期糖尿病诊断率的比较. 中华糖尿病杂志 2014; 22: 385-388

5 黄和明, 马炜锋, 吴寿荣, 邢园园, 周秀兰, 阳红梅. 早期个体化综合干预在妊娠糖尿病患者中的效果评价. 中国健康教育 2016; 32: 424-426, 431

6 李艳华, 陈小梅, 陈水仙, 吴江南, 卓秀云, 郑巧玲, 危秀青, 张蓉华, 黄惠卿, 郑翠贤, 林娟. 孕前体重和孕期增重对新生儿出生结局及孕产妇围产结局的影响. 中华流行病学杂志 2014; 35: 635-640

7 曹琳, 刘超. 妊娠糖尿病诊疗的争议与共识. 国际内分泌代谢杂志 2016; 36: 176-179

8 Stanley JL, Cheung CC, Rueda-Clausen CF, Sankaralingam S, Baker PN, Davidge ST. Effect of gestational diabetes on maternal artery function. *Reprod Sci* 2011; 18: 342-352 [PMID: 21266665 DOI: 10.1177/1933719110393029]

9 Fazel-Sarjoui Z, Khodayari Namin A, Kamali M, Khodayari Namin N, Tajik A. Complications in neonates of mothers with gestational diabetes mellitus receiving insulin therapy versus dietary regimen. *Int J Reprod Biomed* (Yazd) 2016; 14: 275-278 [PMID: 27351030]

10 Chamberlain C, Fredericks B, Davis B, Mein J, Smith C, Eades S, Oldenburg B. Postpartum care for Aboriginal and non-Aboriginal women with Gestational Diabetes Mellitus across urban, rural and remote locations: a protocol for a cohort linkage study. *Springerplus* 2013; 2: 576 [PMID: 25674406 DOI: 10.1186/2193-1801-2-576]

11 Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 381231 [PMID: 24963493]

12 毛益波. 个性化护理干预对妊娠糖尿病者血糖及妊娠结局的影响. 中国计划生育学杂志 2015; 23: 112-114

13 杜献, 阮淑萍, 朱剑峰. 小组心理干预对妊娠期糖尿病患者焦虑抑郁情绪及妊娠结局的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2069-2072

14 雷春梅, 刘战捷, 闫慧, 李雪兰. GDM患者的全程健康教育对妊娠结局的影响. 中国妇幼健康研究 2013; 24: 777-778, 779

15 2015ADA糖尿病诊疗标准中有关妊娠糖尿病的诊断与管理策略. 中国全科医学 2015; 18: 1623

同行评价

本文有一定的临床指导意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1316-1320

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1316

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

病例报告 CASE REPORT

乙型肝炎合并肝脏巨大腺瘤1例

曹亚昭, 程书权

背景资料

肝细胞腺瘤(hepatocellular adenoma, HCA)是一种较为罕见的肝内良性肿瘤, 生长缓慢, 缺乏特异的临床症状, 极易被忽视或误诊, 从而延误治疗, 且临床发现时体积常较大并伴出血坏死. HCA多见于年轻女性, 常与口服避孕药有关.

曹亚昭, 程书权, 桂林市第三人民医院肝病科 广西壮族自治区 桂林市 541001

曹亚昭, 程书权, 桂林医学院研究生学院 广西壮族自治区 桂林市 541004

曹亚昭, 在读硕士, 主要从事传染性疾病研究.

作者贡献分布: 曹亚昭与程书权对此文所作贡献两均等; 此课题设计、研究过程操作、数据分析及论文写作均由曹亚昭与程书权完成; 研究所用分析工具由程书权提供.

通讯作者: 程书权, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 541001, 广西壮族自治区桂林市秀峰区中隐路38号, 桂林市第三人民医院肝病科. csq126@sina.com
电话: 0773-2550180

收稿日期: 2017-01-15
修回日期: 2017-03-09
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-18

A case of hepatitis B with huge hepatic adenoma

Ya-Zhao Cao, Shu-Quan Cheng

Ya-Zhao Cao, Shu-Quan Cheng, Liver Disease Division, the Third People's Hospital of Guilin, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ya-Zhao Cao, Shu-Quan Cheng, Graduate School of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Shu-Quan Cheng, Professor, Chief Physician, Liver Disease Division, the Third People's Hospital of Guilin, 38 Zhongyin Road, Xiufeng District, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. csq126@sina.com

Received: 2017-01-15
Revised: 2017-03-09
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-18

同行评议者

顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科; 朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染病科

Abstract

Hepatocellular adenoma (HCA) is a rare, slow growing, benign tumor in the liver, which often has a large volume and is discovered with hemorrhage and necrosis. HCA, frequently seen in young women, is often associated with the use of oral contraceptives. Here we present a case of hepatitis B with huge hepatic adenoma.

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

Key Words: Hepatitis B; Hepatocellular adenoma; Huge

Cao YZ, Cheng SQ. A case of hepatitis B with huge hepatic adenoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1316-1320 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1316.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1316

摘要

肝细胞腺瘤(hepatocellular adenoma, HCA)是一种较为罕见的肝内良性肿瘤, 生长缓慢, 发现时体积常较大并伴出血坏死. HCA多见于年轻女性, 常与口服避孕药有关, 本文就乙型肝炎合并肝脏巨大腺瘤1例进行论述.

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

关键词: 乙型肝炎; 肝脏腺瘤; 巨大

核心提要: 肝细胞腺瘤表现缺乏特异的临床症状, 常于体检时发现, 临床常见于右上腹胀痛, 临床医师需结合病史及辅助检查, 给予正确的治疗.

曹亚昭, 程书权. 乙型肝炎合并肝脏巨大腺瘤1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1316-1320 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1316.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1316

0 引言

肝细胞腺瘤(hepatocellular adenoma, HCA)是一种较为罕见的肝内良性肿瘤, 多发于年轻女性, 与长期使用口服避孕药(oral contraceptives, OC)或合成代谢类固醇(anabolic steroids, AASS)雄激素可能有关[1-3]. 国内外报道[4]在性别统计上具有较大的差异, 这可能与我国女性使用口服避孕药下降, 男性具有患HCA的多种危险因素, 如肥胖、酗酒、糖尿病等. 又因HCA生长缓慢, 无明显不适感, 临床常见于巨大肿瘤并瘤内出血, 引起一系列并发症导致死亡, 这尤需引起临床上的重视, 本文就乙型肝炎合并肝脏巨大腺瘤1例进行论述.

1 病例报告

患者, 女, 27岁, 广西桂林籍, 汉族, 已婚, 农民. 以“乙肝病史7年, 乏力、右上腹胀痛5 d”为主诉于2015-01-03入院. 自诉7年前体检发现乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染, 乙肝五项标志为乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)和乙肝核心抗体阳性, 肝功能正常. 2年前自觉上腹部逐渐饱满, 因精神食欲与平时无异, 未就诊. 1年前无明显诱因出现乏力、厌油、恶心, 右上腹胀痛不适, 尿色深黄如浓茶水样, 在本乡医院化验功肝能ALT 345 U/L, AST 308 U/L, Tbil 38 μmol/L, 按“乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)”对症治疗后好转. 但ALT波动于80-145 U/L, 在家间断服用中药治疗(具体用药不详)至今. 经询问近5年间断服用炔诺酮类药物避孕. 5天前上述症状再次出现, 并呕吐1次, 近2 d有不规则发热, 体温最高39 ℃. 入院查体: T 39 ℃, P116次/分, R22次/分, BP 127/72 mmHg. 神智清楚, 精神一般, 发热面容. 皮肤巩膜轻度黄染, 无肝掌、蜘蛛痣, 无皮疹、出血点, 心肺无特殊. 腹部自剑突下区-右上腹部可见一均匀性异常隆起, 无腹壁静脉曲张和胃肠型. 触诊肝脏下界位于剑突下8 cm, 右肋弓下6 cm, 质地中等, 边缘钝, 轻度触痛, 墨菲氏征(-), 叩诊肝上界位于右锁骨中线第5肋间, 肝区叩击痛(+), 腹膜刺激征(-), 移动性浊音阴性, 未闻及血管杂音. 双下肢无水肿, 神经系统无异常. 实验室检查: 血常规: WBC 12.25×10^9/L, 中性粒细胞10.2×10^9/L, N 83.3%, RBC 2.98×10^{12}/L, HGB 86 g/L, PLT 303×10^9/L. 肝功能: ALT 861 U/L, AST 235 U/L, Tbil 41.7 μmol/L, TP 58.4 g/L, ALB 30.4 g/L, GLO 28.0 g/L, A/G 1.1, GGT 45 U/L, ALP 141 U/L, TBA 12.2 mmol/L, PT 16.7 s. HBV-M为HBsAg、HBeAg、抗-HBc阳性, PreS1抗原(+), HBV-DNA 6.2×10^7拷贝/mL. HBV基因B型, YMDD无变异. AFP 18 ng/L, CEA(-), 肝吸虫抗体(-). 胸片提示右侧胸腔少量积液, ECG无异常. B超: 肝脏明显肿大, 形态失常, 肝右半斜径180 mm, 前后径100 mm, 左半肝长115 mm. 肝内回声明显不均, 右肝内探及219 mm×150 mm混合性包块, 包块内可见较强回声及低回声交替, 以低回声为主. 剑突下8 cm、右肋弓下6 cm可探及肝回声, 胆囊显示不清. 脾脏厚56 mm, 无腹水. CDFI: 实质回声内血流信号不明显. CT显示: 肝脏明显增大, 上下径280 mm, 巨大实质性包块占据肝右叶, 边缘清楚. 肿块密度稍高于正常肝组织, 中间可见大片坏死区, 其内高密度者CT值60HU, 低者呈液样密度. 动脉期病灶实质部分呈明显的均匀性强化, 病灶内血管存在, 病灶和正常肝实质之间可见低密度包膜, 门脉期肿块强化略低于肝实质, 延时扫描肿块强化同正常肝实质. 肝内外胆管未见扩张, 腹膜后淋巴结无肿大. 右肾向下推移, 胰腺向对侧推移, 右胸部可见弧形条带状胸水阴影. 2015-01-06以“肝脏肿瘤性质待查”转外科, 01-19开腹探查, 手术见肝右叶呈巨大肿瘤样膨大, 肝表面血管迂曲扩张, 触之有明显波动感, 穿刺减压抽出黑褐色浑浊液体100 mL及少许米黄色异常组织, 进一步探查肿物占据整个肝右叶, 约32 cm×28 cm×22 cm, 与左叶分界清楚, 肿块呈米黄色, 组织松脆, 中央广泛坏死呈黑褐色, 可见区液化, 与肝组织间有较完整的包膜, 肿瘤表面仅有3-5 mm厚正常肝脏组织覆盖. 肝左叶代偿性增大为15 cm×10 cm×6 cm, 组织结构正常. 肿块切除后称量3000 g, 快速冰冻切片报告为非典型性增生. 病理所见: 送检物为直径约30 cm肝组织一块, 基本为被膜不完整的灰褐色实性肿物占据, 切面暗褐色有大面积出血, 边缘灰黄质软. 诊断为肝右叶

研发前沿

关于HCA研究较少, 如何引起临床对其重视, 诊断并给予正确治疗, 是亟待解决的问题.

相关报道

关于HCA的文献报道多为临床个案报道, 且多偏重临床诊断, 其分析HCA国内外性别差异、其与口服避孕药时间相关性报道少见, 在Shanbhogue等、Lin等、统计了国外男女发病率, Seo等则表明HCA与口服避孕药时间的正相关性.

创新盘点
本文报道的案例中HCA体积大且合并乙型肝炎, 并进一步分析了HCA国内外性别差异的原因及其与口服避孕药时间的相关性.

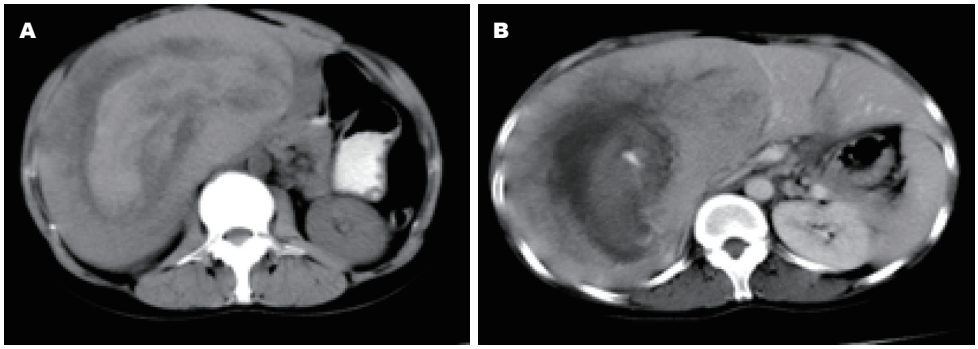


图 1　乙型肝炎合并巨大肝脏腺瘤患者CT图. A: 肝脏明显增大, 上下径280 mm, 巨大实质性包块占据肝右叶, 边缘清楚; B: 肿块密度稍高于正常肝组织, 中间可见大片坏死区, 其内高密度者CT值60 HU, 低者呈液样密度. 动脉期病灶实质部分呈明显的均匀性强化, 病灶内血管存在, 病灶和正常肝实质之间可见低密度包膜, 门脉期肿块强化略低于肝实质, 延时扫描肿块强化同正常肝实质.

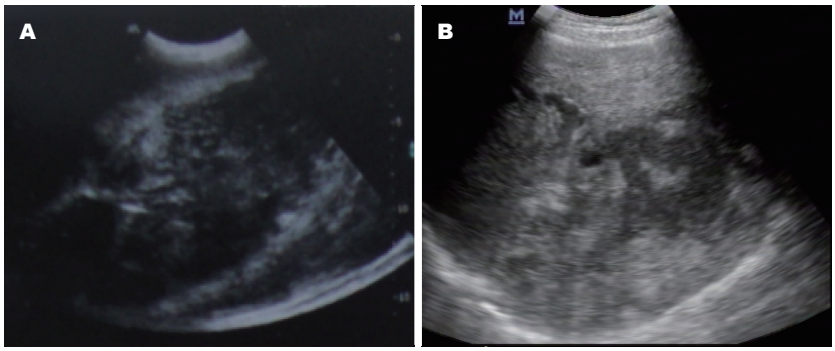


图 2　乙型肝炎合并巨大肝脏腺瘤患者B超图. A: 肝脏明显肿大, 形态失常, 肝右半斜径180 mm, 前后径100 mm, 左半肝长115 mm; B: 肝内回声明显不均, 右肝内探及219 mm × 150 mm混合性包块, 包块内可见较强回声及低回声交替, 以低回声为主. 剑突下8 cm、右肋弓下6 cm可探及肝回声, 胆囊显示不清.

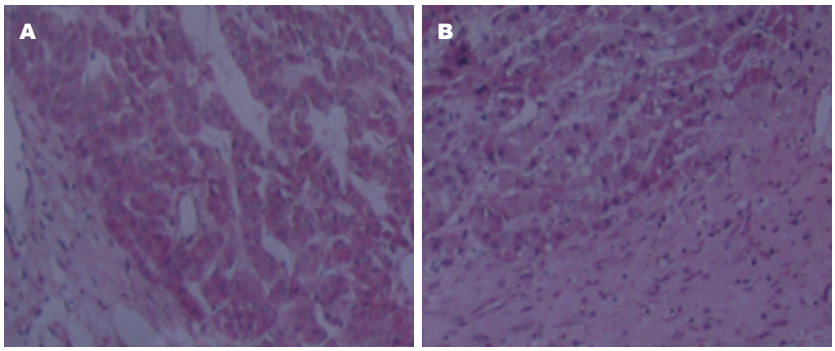


图 3　乙型肝炎合并巨大肝脏腺瘤患者肝脏组织病理所见. A: 送检物为直径约30 cm肝组织一块, 基本为被膜不完整的灰褐色实性肿物占据, 切面暗褐色有大面积出血, 边缘灰黄质软; B: 诊断为肝右叶巨大肝细胞腺瘤合并合并广泛出血坏死(出血性梗死)及感染.

巨大肝细胞腺瘤合并合并广泛出血坏死(出血性梗死)及感染(图1-3).

应用要点
HCA生长缓慢, 缺乏特异的临床症状, 易与局灶性结节增生、肝吸虫病相混淆, 因此需要重视发病高危人群.

2 讨论

HCA是一种较为罕见的肝内良性肿瘤, 多发于年轻女性, 与长期使用OC或AASS雄激素可能有关[1,2]. 长期服用避孕药者HCA的发病率为3-4/1万, 而在不服用避孕药及服用避孕药史短于2年的妇女该病的发病率仅为1/100万. 国外报道多见于有口服避孕药史的肥胖女性, Shanbhogue等[3]研究称男女的发病比例约为1∶9, 且绝经妇女极少发生. Seo等[4]认为, 长期使用口服避孕药≥2年以上的女性HCA年发病率约为(3-4)/10万, 高于不使用或使用口服避孕药<2年女性的30-40倍. 肝腺瘤的发病率与服用避孕药的时间和剂量有直接关系. OCs

使用的时间>5年和雌激素的含量决定了肝细胞腺瘤是否继续发展, 但确切应用剂量与疗程与发生HCA的内在联系目前未见报道, 可能与本病发生率较低, 缺乏大宗病例的系列研究有关. 徐晋勋[5]发现避孕药能增加良性肝腺瘤的发生率, 随着服用时间的延长, 发生肝腺瘤的危险性增加, 特别是大剂量避孕药其发病危险性更高, 且使用避孕药有肝腺瘤者比不使用避孕药有肝腺瘤者容易发生肝破裂. 据Lin等[6]统计1998年至2008年全球356例HCA患者(其中中国报告191例), 国外以中青年女性为主, 国内以男性居多, 造成这种国内外差异的原因可能是: (1)国内口服避孕药于20世纪60年代问世, 而20世纪80年代初我国正式实行计划生育政策, 很多妇女生育第1胎之后就接受了放置宫内节育器或者行绝育手术, 不再口服避孕药; (2)由于国内肝癌高发, 特别是对男性肝癌的重视, 提高了男性HCA的检出率; (3)发生于男性的HCA其他危险因素还包括: 肥胖、酗酒、糖尿病、使用合成类固醇激素、糖原贮积病、血色素沉着症、雄激素治疗、巴比妥类药物的使用和克罗米酚的摄入等[4].

HCA的肿瘤70%为单发, 小部分多发. 其平均直径一般<50 mm, >80 mm者临床极为罕见[7], Farges等[8]报告最大者为100 mm, 国内刘丽华[9]报告1例78岁老年女性, 病史20余年, HCA 165 mm×135 mm×98 mm; 陆忠义[7]报告1例26岁男性, 病史2年, HCA 20 cm×23 cm×30 cm为临床所仅见. 一般而言, 瘤体较小者通常无明显不适, 常于体检时被发现. 仅在肿瘤增大压迫临近器官时, 出现上腹胀满、恶心, 食欲不振, 上腹牵拉感等非特异表现[1]. 由于肿瘤可持续膨胀性生长, 达一定体积后其中心部位若因缺血而发生坏死、出血, 则可表现为发作性右上腹胀痛、发热、局部压痛、血象升高等. 一旦破裂, 可呈现急腹症甚至失血性休克[10]. 临床均以急、慢性腹痛为主要表现. 目前认为, HCA具有发展慢, 病史长, 自觉症状轻, 全身状况较好, 极少恶变, 通常无病毒性肝炎、肝硬化背景等特点. Stoot等[11]检索全球157个相关系列和17例共1635例HCA报告, 肝细胞腺瘤恶化为肝癌肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)者罕见, 占4.2%. Lin等[6]的10年统计亦仅为5.6%(20/356)共存HCC.

CHB合并HCA临床罕见, Lin等[6]总结其发生率仅为1.7%. 本例患者已有CHB病史7年, 2年前右上腹已逐渐饱满隆起, 提示肿块生长较快, 因无不适感, 未到医院做进一步检查, 直至本次肝功能明显异常方被确诊. 影像学及手术所见HCA直径>30 cm, 重达3000 g之巨, 我们检索国内文献未见报道. 患者入院时发热, 白细胞升高已提示肿瘤坏死可能, 但腹痛始终不甚剧烈. 手术中发现肿瘤中心已经坏死并有液化出血, 结构极为松脆, 而瘤周仅有3-5 mm正常肝组织包被, 已濒临破裂和腹腔内出血边缘, 当为闻者所惕.

本病预后良好, 肿瘤较小者, 停止应用相应的性激素类药物, 肿瘤可自行回缩, 合并HBV感染者须规范抗病毒治疗. 据Dardenne等[12]观察37例, 未手术治疗者87.9%肿瘤减小或消失. 肿瘤较大者应用射频消融治疗亦有满意效果[13].

名词解释

肝细胞腺瘤(HCA): 一种较为罕见的肝内良性肿瘤, 多发于年轻女性, 与长期使用口服避孕药或合成代谢类固醇雄激素可能有关.

3 参考文献

1 Masuda T, Beppu T, Ikeda K, Ishiko T, Chikamoto A, Hayashi H, Okabe H, Otao R, Takamori H, Namimoto T, Iyama K, Baba H. Pigmented hepatocellular adenoma: report of a case. *Surg Today* 2011; 41: 881-883 [PMID: 21626342 DOI: 10.1007/s00595-010-4344-7]

2 Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 228-236 [PMID: 17261770 DOI: 10.1196/annals.1386.044]

3 Shanbhogue AK, Prasad SR, Takahashi N, Vikram R, Sahani DV. Recent advances in cytogenetics and molecular biology of adult hepatocellular tumors: implications for imaging and management. *Radiology* 2011; 258: 673-693 [PMID: 21339346 DOI: 10.1148/radiol.10100376]

4 Seo JM, Lee SJ, Kim SH, Park CK, Ha SY. Hepatocellular carcinoma arising from hepatocellular adenoma in a hepatitis B virus-associated cirrhotic liver. *Clin Radiol* 2012; 67: 329-333 [PMID: 22079485 DOI: 10.1016/j.crad.2011.09.003]

5 徐晋勋. 口服避孕药与恶性肿瘤. 中国实用妇科与产科杂志 2001; 17: 318-319

6 Lin H, van den Esschert J, Liu C, van Gulik TM. Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 28-35 [PMID: 21175790 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06502.x]

7 陆忠义. 肝巨大囊腺瘤1例. 黔南民族医专学报 2008; 21: 105

8 Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011; 60: 85-89 [PMID: 21148580 DOI: 10.1136/gut.2010.222109]

9 刘丽华. 肝左叶巨大肝细胞腺瘤的超声表现1例. 中

同行评价
本病例有其临床特点, 对临床医生具有警醒意义.

国超声诊断杂志 2006; 7: 787
10 Capussotti L, Ferrero A, Sgotto E, Viganò L, Muratore A, Polastri R. Right hepatectomy with anterior approach for ruptured liver cell adenoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1557-1559 [PMID: 17708298]
11 Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB* (Oxford) 2010; 12: 509-522 [PMID: 20887318 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00222.x]
12 Dardenne S, Hubert C, Sempoux C, Annet L, Jouret-Mourin A, Horsmans Y, Van Beers BE, Zech F, Gigot JF. Conservative and operative management of benign solid hepatic tumours: a successful stratified algorithm. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1337-1344 [PMID: 20683192 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833db907]
13 Kim TY, Kim BS, Hyun CL, Song BC. [Hepatocellular adenoma treated with radio-frequency ablation in young male]. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57: 384-387 [PMID: 21694493 DOI: 10.4166/kjg.2011.57.6.384]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): 1321-1326

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i14.1321 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

粪菌移植治疗溃疡性结肠炎1例

朱艳丽, 郭晓鹤, 张兰芳, 秦咏梅

朱艳丽, 郭晓鹤, 张兰芳, 秦咏梅, 新乡医学院第一附属医院消化科 河南省卫辉市 453100

朱艳丽, 副主任医师, 主要从事肠道菌群紊乱相关疾病及消化系肿瘤的研究.

作者贡献分布: 本文课题设计由朱艳丽、秦咏梅及郭晓鹤共同完成; 数据分析与论文写作主要由朱艳丽完成; 操作过程由朱艳丽、郭晓鹤及张兰芳共同完成; 仪器提供与文章指导由秦咏梅完成.

通讯作者: 朱艳丽, 副主任医师, 453100, 河南省卫辉市健康路88号, 新乡医学院第一附属医院消化科.
zhuyanlizhuyanli@163.com
电话: 0373-4404706

收稿日期: 2017-02-11
修回日期: 2017-03-19
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-18

背景资料
人体内肠道菌群数量惊人, 超过人体细胞总数. 大量研究表明, 其不仅对于消化系统本身影响巨大, 对人体免疫、代谢、神经系统、情绪、心理及肿瘤的发生都有关系. 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可增加肠道细菌丰度, 优化肠道菌群谱, 从而多方面影响机体.

A case of fecal microbiota transplantation for treatment of ulcerative colitis

Yan-Li Zhu, Xiao-He Guo, Lan-Fang Zhang, Yong-Mei Qin

Yan-Li Zhu, Xiao-He Guo, Lan-Fang Zhang, Yong-Mei Qin, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, He'nan Province, China

Correspondence to: Yan-Li Zhu, Associate Chief Physician, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, 88 Jiankang Road, Weihui 453100, He'nan Province, China. zhuyanlizhuyanli@163.com

Received: 2017-02-11
Revised: 2017-03-19
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-18

Abstract
Fecal microbiota transplantation (FMT) is a treatment developed in recent years, and its standard indication is *Clostridium difficile* infection. The in-depth research of gut bacteria and the finding that gut bacteria have a great effect on human heath have resulted in the expansion of the recommended indications for FMT. One of important recommended indications for FMT is ulcerative colitis. Here we report a case of fecal microbiota transplantation in a female patient with refractory ulcerative colitis who had a poor response to conventional treatment. During the 4 mo follow-up, all of her symptoms disappeared and intestinal mucosal inflammation was in remission as revealed by colonoscopy, without obvious adverse reaction.

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

Key Words: Fecal microbiota transplantation; Gut bacteria; Ulcerative colitis

Zhu YL, Guo XH, Zhang LF, Qin YM. A case of fecal microbiota transplantation for treatment of ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(14): 1321-1326 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1321.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1321

摘要
粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是近几年发展起来的一个治疗措施, 其标准适应证是难辨梭状芽孢杆菌感染, 随着对肠道菌群的研究, 发现肠道菌群对人体的影响很大, FMT的推荐适应证也不断增多, 其中重要的一个适应证就是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 新乡医学院第一附属医院消化内科二病区1例难治性UC患者, 在

同行评议者
江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科; 梅武轩, 教授, 湖北科技学院临床医学院

■研发前沿
肠道菌群约1000余种, 人类认识的不足1/3, 其对免疫、神经系统、肿瘤等的影响已成为国内外研究热点, 在国际顶级杂志频频发表相关研究. 此例为河南省首例FMT, 必将推动河南省学者对肠道菌群的研究.

常规治疗效果不佳的情况下, 于2016-09采用了FMT治疗1次, 随访4 mo其症状完全缓解, 复查肠镜肠黏膜炎症缓解, 无明显不良反应.

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

关键词: 粪菌移植; 肠道菌群; 溃疡性结肠炎

核心提要: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者常伴有肠道菌群的改变, 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可优化其肠道菌群, 利于病情缓解. 本例难治性UC患者仅进行了一次FMT, 却取得了很好的疗效, 症状完全缓解, 肠镜下见到黏膜愈合, 仅遗留瘢痕和假息肉形成.

朱艳丽, 郭晓鹤, 张兰芳, 秦咏梅. 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1321-1326 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1321.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1321

0 引言

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗于2013年写入美国临床医学指南, 用于复发性难辨梭状芽孢杆菌感染(clostridium difficile infection, CDI)的治疗. 此后关于FMT及肠道菌群的研究突飞猛进. 有关FMT治疗炎症性肠病、肠易激综合征、便秘等的研究取得了一定的效果. 新乡医学院第一附属医院消化内科于2016-09在河南省率先开展了此项治疗, 取得了一定的疗效, 报道如下.

1 病例报告

患者, 女, 53岁. 主诉: 间断腹痛伴黏液脓血便10年余, 加重1 mo余. 患者先后应用美沙拉嗪(进口), 糖皮质激素, 硫唑嘌呤, 沙利度胺等, 效差, 仍每日便血4-5次. 实验室检查: 血常规: 白细胞4.7×10^9/L, 红细胞3.74×10^{12}/L, 血红蛋白100 g/L, 血小板237×10^9/L; 血沉48 mm/h; C-反应蛋白3.31 mg/L; 血白蛋白35.0 g/L; 术前4项阴性. 2016-09-19结肠镜示: 末端回肠、阑尾内口未见异常. 升结肠近肝曲见大片状黏膜糜烂、黏膜下出血, 血管纹理消失, 长约5 cm, 活检2块送病理, 周边肝曲黏膜见白色瘢痕形成; 脾曲结肠见白色瘢痕. 距肛缘约22 cm乙状结肠、直肠黏膜弥漫性糜烂, 溃疡, 粗糙, 部分红褐色血栓形成, 血管纹理不清, 于直肠活检4块送病理. 肛门口见痔, 余所见各大肠黏膜光滑, 未见明显异常. 肠镜诊断: (1) 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)(慢性持续型、活动期、直肠乙状结肠并肝曲结肠、重度); (2)痔(图1).

于2016-09-24实行经胃镜中消化道FMT: 患者头高脚低位, 术前应用奥美拉唑及胃复安, 进镜观察: 食管: 上段见散在白色块状分泌物附着, 余食管黏膜基本光滑, 血管纹理清晰. 贲门: 齿状线清晰, 黏膜光滑. 胃底: 黏膜光滑, 黏液湖清. 胃体、胃角未见异常, 胃窦黏膜充血水肿. 幽门及十二指肠球部未见明显异常, 降部黏膜绒毛浑浊发白. 经活检孔道注入新鲜粪菌悬液约100 mL后退镜, 球部及胃腔未见菌液反流. 胃镜诊断: (1)真菌性食管炎? (2)慢性浅表性胃炎; (3)内镜下FMT; (4)十二指肠绒毛浑浊(图2).

供体: 女, 23岁, 在校大学生, 与受体无任何关系, 近3 mo无任何疾病及抗生素应用史; 体检: 血常规, 大便常规, 大便培养, 血沉, C-反应蛋白, 肝功能, 肾功能, 输血前8项均正常.

粪菌制备方法: 为粗滤离心富集法, 取患者新鲜粪便约100 g于豆浆机中, 加生理盐水500 mL, 搅拌混匀数次, 混合液经无菌纱布及滤网过滤, 弃去杂质, 取过滤后的液体分装试管, 置离心机中以2000 r/min的速度离心3 min后, 弃去上清, 取沉淀加生理盐水, 混匀后再次离心, 同法共离心3次后加与沉淀等量的生理盐水, 混匀后用50 mL注射器抽吸, 封闭, 即为制备好的粪菌悬液.

FMT术后情况: 术后无明显不良反应, 患者于术后4 d出院, 出院时脓血便有所减轻; 院外随访: 于术后12 d便血基本消失, 于术后18 d因大便干、排大便不顺, 自行服用泻药后出现剧烈腹痛和腹泻, 未再便血, 在当地对症治疗缓解. 术后1 mo随访未再出现便血. 术后3 mo随访患者在中医院服用中药治疗, 无明显不适. 术后4 mo余来新乡医学院第一附属医院复查, 无任何不适症状, 大便正常. 2017-02-14复查肠镜, 肠黏膜炎症缓解, 遗留瘢痕改变及假息肉形成. 肠镜报告: 肠道清洁可, 循腔进镜至回盲部及末端回肠, 退镜观察, 末端回肠、阑尾内口未见异常. 升结肠近肝曲及肝曲见大片状瘢痕改变, 血管纹理稍模糊. 距肛缘约15 cm以下直肠黏膜多发瘢痕形成及多发丘状、半球状息肉隆起, 血管纹理模糊, 余结肠黏膜光滑, 未见明显异

■相关报道
2016-12, *Nature Reviews Cardiology* 杂志发表了题为“Role of gut microbiota in atherosclerosis”的文章, 研究动脉粥样硬化中肠道菌群的角色, 探讨了菌群影响动脉硬化的机制. 提出了菌群影响动脉硬化的3条途径.

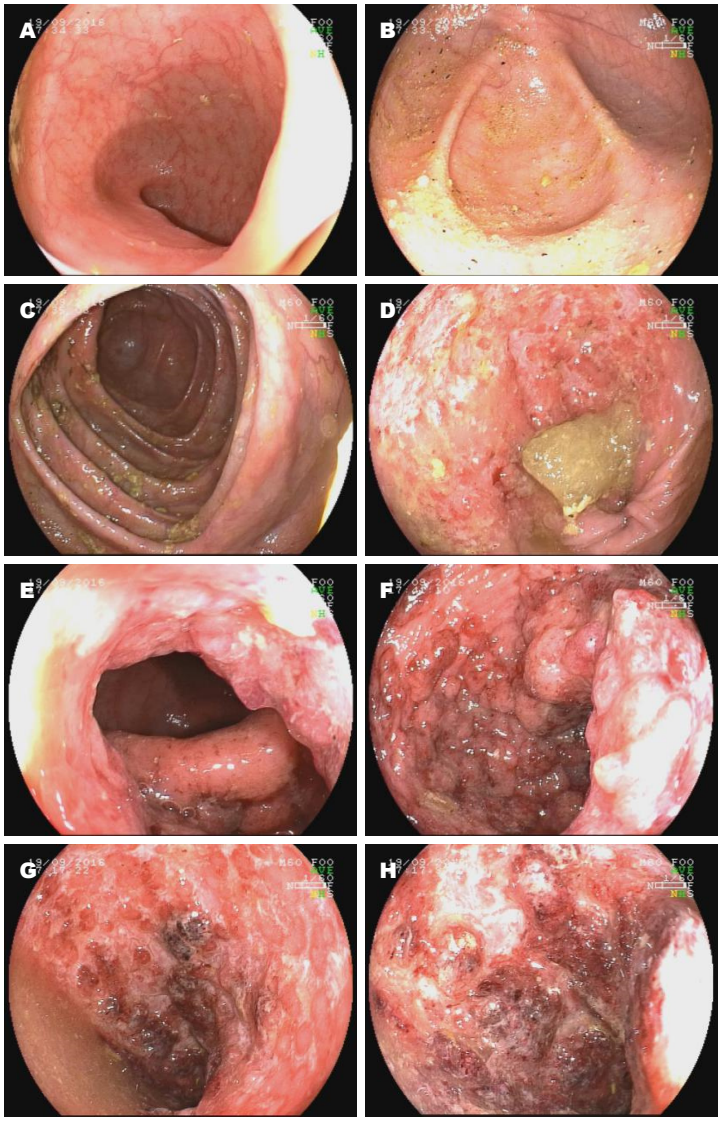


图 1　粪菌移植治疗前肠镜下图像. A: 末端回肠; B: 盲肠; C: 升结肠; D: 肝曲; E: 乙状结肠; F: 直肠; G: 直肠; H: 直肠.

常. 诊断: UC缓解期并假息肉形成(图3).

2 讨论

随着生物医学科学的发展, 肠道菌群的重要作用越来越多地被人们所认识, 目前我们已知人体肠道菌群的细菌个数约100万亿个, 是成年人体细胞总数的10倍, 重量1.0-1.5 kg, 其宏基因是人类基因的100倍, 种类约1000种[1], 人类现在只能鉴别其中约1/3的菌群种类, 能够培养出来的更是少之又少. 所以肠道菌群已被称为尚未被认识的人体第八大器官. 而与肠道菌群失调相关的疾病也是多种多样. 近4年来, 治疗肠道菌群失调的一种新疗法-FMT, 在国内外开展得越来越多, 如雨后春笋般, 将相关肠病的治疗推向一个新台阶. 所谓FMT, 他是指将健康人粪便中的功能菌群, 移植到患者肠道内, 重建新的肠道菌群, 实现肠道及肠道外疾病的治疗. 2012-10以来, 南京张发明团队[2]开展标准化FMT并建立了标准化粪菌库, 为将标准化FMT推向医学主流做出了巨大的贡献. FMT最主要的适应证依然是CDI, 其于2013年被列入美国临床医学指南[3], 推荐用于第3次复发CDI的治疗. 其后, 一系列应用FMT治疗的临床研究被注册和开展, 其研究对象除CDI外, 还包括炎症性肠病、便秘、肠易激综合征、代谢性疾病、肠道感染性疾病、肝性脑病、肝脏移植、HIV感染和血液系统疾病等.

2014年, Sha等[4]对来自12篇共111例炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的结果进行系统分析, 结果表明FMT对IBD患者临床有效率达78.4%, 其中对成人UC的有效率接近90%; 同年, Colman等[5]对119例接受FMT

创新盘点

2014年Rubin等对119例接受FMT治疗的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者疗效进行分析, 表明FMT对IBD的临床缓解率为45%, 其中溃疡性结肠炎的临床缓解率为22%, 克罗恩病的临床缓解率为60.5%. 作者的研究首例效果良好, 以后还要继续观察.

应用要点

本例良好的疗效为FMT在炎症性肠病患者中的应用提高了信心, 炎症性肠病属于常见病, 部分患者病情严重, 常规治疗疗效差, FMT不失为一种挽救治疗, 造福更多的患者. 同时其价格低廉, 无明显不良反应.

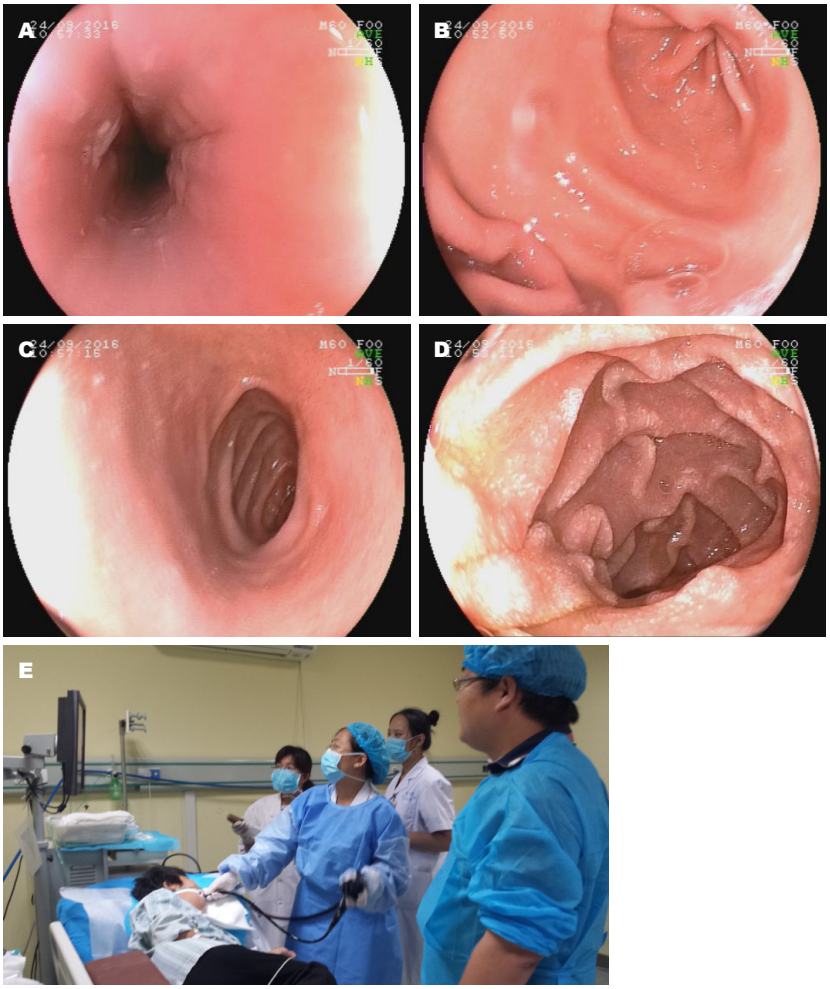


图 2　经中消化道粪菌移植操作及胃镜下图像. A: 食管上段; B: 胃窦; C: 十二指肠球部; D: 十二指肠降部; E: 经中消化道粪菌移植操作中.

治疗的IBD患者疗效进行分析, 表明FMT对IBD的临床缓解率为45%, 其中UC的临床缓解率为22%, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)的临床缓解率为60.5%. 张发明团队发表的用FMT治疗30例难治性CD, 1 mo的有效率为86.7%, 缓解率为76.7%, 还报道FMT对CD相关的营养不良、腹痛、皮肤病、性功能减退有治疗作用[6].

FMT主要操作流程包括供体选择、粪菌制备、粪菌输入等环节. 供体筛选: 目前主要采用排除标准, 通过对供体病史、用药史、血液、粪便等指标进行筛查, 排除导致肠道菌群紊乱的因素和传染性疾病等的可能, 最大可能地排除不合格供体[7,8]. 粪菌制备方法分为“粗滤法”、“粗滤加离心富集法”和“微滤加离心富集法”. 本例中我们制备的方法即粗滤加离心富集法. FMT的安全性是目前开展FMT最主要的考虑因素. 除了因粪菌的输入途径而可能导致患者出现恶心、呕吐、反流和吸入等并发症, 某些患者在FMT后可能会出现短暂的胃肠道症状[9]. 目前, 尽管在易发生感染的免疫状态受损的患者中, 也尚未有与FMT相关的严重不良事件发生, 但FMT的安全性还需要在临床研究中进一步验证.

我们本次FMT治疗难治性UC 1例, 粪菌制备的方法采用的是粗滤加离心富集法, 尽管粪菌的量偏少, 取得的效果却是非常好, 但对于大部分患者而言应该疗效与粪菌量有正比关系. 考虑以后尽量增加供体粪便量或多次治疗以提高疗效. 另患者FMT术后2 mo在服用中药, 其相信中药, 我们不便阻止, 但患者FMT之前也服用中药却无效, 所以我们考虑还是FMT的疗效, 其可能诱导缓解或改变了患者对治疗的敏感性. 本例的不足之处, 未对患者治疗前后的菌群谱的改变及供体的菌群谱进行科学的分析, 也是科研条件所限, 以后应该跟相关科研部门合作以了解肠道菌群谱的改变.

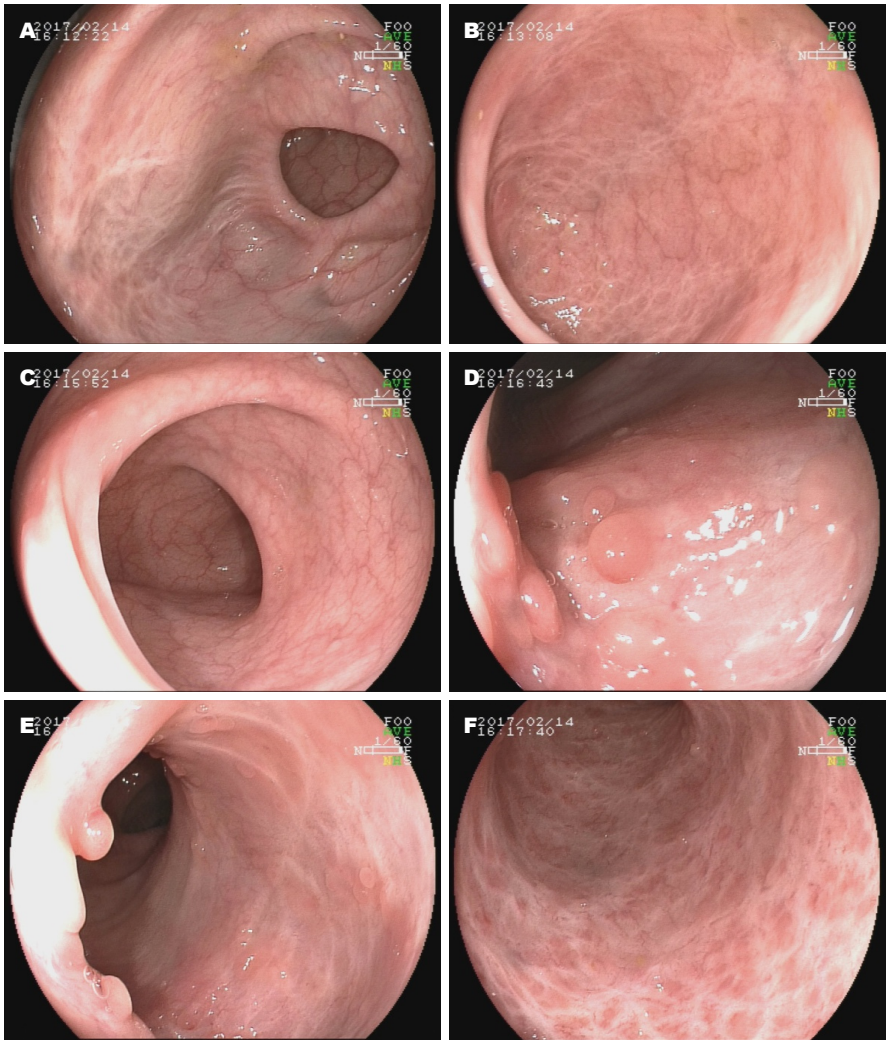


图 3　粪菌移植治疗后 4 mo余复查肠镜下图像. A: 升结肠; B: 肝曲结肠; C: 乙状结肠; D: 直肠; E: 直肠; F: 直肠.

肠道菌群是机体离不开的一个特殊器官, 其在调节机体免疫、调控炎症、参与物质代谢等方面发挥重要作用[10,11]. FMT本质是重建肠道菌群, 通过对异常免疫、炎症反应、神经递质数量与活性、血管活性物质数量与活性、能量代谢等的调节而治疗疾病. 其在2013年被列入美国临床医学指南以后才成为正规疗法而受到广泛关注, 之前基本属于“偏方”. 迄今, 除治疗CDI外, FMT治疗UC、CD、肠易激综合征、便秘、代谢综合征等疾病的结果已展示出了美好前景[12,13]. 其对肿瘤、化疗、对神经系统的影响也在不断研究中. 随着对关键菌群研究的深入, 可望实验室培养目标细菌, 再通过配方形成组合菌群(称之为“配方菌群治疗”), 用来代替“标准化FMT”[14].

名词解释

粪菌移植(FMT): 指将健康人粪便中的功能菌群, 移植到患者肠道内, 重建患者新的肠道菌群, 实现肠道及肠道外疾病的治疗;
难治性溃疡性结肠炎: 指足量常规药物, 包括美沙拉嗪, 糖皮质激素, 免疫抑制剂等治疗效果不好的溃疡性结肠炎.

3　参考文献

1 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
2 张发明. 将标准化粪菌移植推向主流. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 61-63
3 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-498; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]
4 Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, Wu K. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children.

同行评价

本文报道了1例FMT治疗炎症性肠病, 取得一定效果, 有一定的价值.

Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 1003-1032 [PMID: 24641570 DOI: 10.1111/apt.12699]

5 Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581 [PMID: 25223604 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006]

6 Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, Huang G, Liu Z, Wu P, Fan Z, Ji G, Wang X, Wu K, Fan D, Zhang F. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 51-58 [PMID: 25168749 DOI: 10.1111/jgh.12727]

7 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-249 [PMID: 23642791 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329]

8 Kump PK, Krause R, Allerberger F, Högenauer C. Faecal microbiota transplantation--the Austrian approach. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1106-1111 [PMID: 25274251 DOI: 10.1111/1469-0691.12801]

9 Khan MA, Sofi AA, Ahmad U, Alaradi O, Khan AR, Hammad T, Pratt J, Sodeman T, Sodeman W, Kamal S, Nawras A. Efficacy and safety of, and patient satisfaction with, colonoscopic-administered fecal microbiota transplantation in relapsing and refractory community- and hospital-acquired Clostridium difficile infection. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 434-438 [PMID: 25014180]

10 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 88-96 [PMID: 22183182 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]

11 Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 313-323 [PMID: 19343057 DOI: 10.1038/nri2515]

12 Zhang FM, Wang HG, Wang M, Cui BT, Fan ZN, Ji GZ. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7213-7216 [PMID: 24222969 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7213]

13 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]

14 de Vos WM. Fame and future of faecal transplantations--developing next-generation therapies with synthetic microbiomes. *Microb Biotechnol* 2013; 6: 316-325 [PMID: 23574632 DOI: 10.1111/1751-7915.12047]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229
4.2 基础研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225
4.3 临床研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228
4.4 焦点论坛写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226
4.5 文献综述写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230
4.6 研究快报写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231
4.7 临床经验写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227
4.8 病例报告写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、**作者**和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化**和品牌化方**向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): I

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月18日; 25(14): I-II

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

常丽丽 主任医师
石家庄市第一医院消化内科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

丁健华 主任医师
火箭军总医院结直肠肛门外科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

丁震 教授
武汉协和医院消化内科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

方英 副主任护师
浙江大学附属第一医院内镜中心

房学东 主任医师
吉林大学中日联谊医院普通外科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

顾岩 教授
上海第九人民医院普外科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院住院部

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

吉建华 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

孔德玲 副主任护师
西安交通大学医学院第二附属医院

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院药剂科

林征 教授
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

刘江文 主任医师
石河子市人民医院普外科

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

刘正稳 教授
西安交通大学附属第一医院传染科

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

宁守斌 主任医师
空军总医院消化内科

彭宗根 研究员
中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所

秦冬梅 副教授
石河子大学药学院

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

沙杰 副主任医师
江苏省靖江市人民医院消化科

石振东 副主任医师
沈阳医学院附属第四医院老年病科VIP病房

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院肝胆外科及微创外科

涂相林 主任医师
南昌第九医院(南昌大学附属感染病医院)传染门诊

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王勇 教授
中国医科大学附属第四医院普外科

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

危安 主任医师
湖南省人民医院超声科

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院

许建新 副主任医师
福建医科大学教学医院莆田市第一医院胸外科

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科

秧茂盛 教授
吉首大学医学院

杨云英 主任护师
广州中医药大学第一附属医院

阴赪宏 研究员
首都医科大学附属北京友谊医院内科

于则利 教授
首都医科大学附属北京同仁医院普外科

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张红杰 教授
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化科

张炜 主任医师
江苏大学附属医院消化科

郑建明 教授
第二军医大学附属长海医院病理科

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院中医内科学

周新民 教授
第四军医大学第一附属医院消化内科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 5 月 28 日　第 25 卷　第 15 期　(Volume 25 Number 15)



15/2017

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一七年五月二十八日 第二十五卷 第十五期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1039位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省20位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年5月28日 第25卷 第15期 (总第563期)

述评

1327 幽门螺杆菌根除治疗在胃癌预防中的现状及前景

周林, 赵阳鹏, 张伟

1338 中医药调控肝再生的研究进展及展望

李瀚旻

1345 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏与腹泻的研究进展

郭艳芳, 龙承星, 刘又嘉, 贺璐, 舒兰, 谭周进

基础研究

1352 壳寡糖改善TNBS/乙醇法诱导的小鼠溃疡性结肠炎

刘海平, 姜曼, 陈朝旭, 李彦, 侯中英, 李温静, 战淑慧

1360 慢性束缚应激联合番泻叶灌胃法制备IBS-D大鼠模型的量效及时效关系评价

赵妍, 罗丹妮, 陈颖, 黄辰, 周思远

临床研究

1368 达芬奇机器人在直肠癌手术中泌尿生殖功能保护的系统回顾

唐小丽, 熊清泉, 崇杨, 王道荣

文献综述

1375 EBV相关性胃癌研究进展

朱晓芸, 李夏, 李素琴, 于红刚

1382 酒精性肝病研究进展

刘国涛, 朱玉翠, 张涛, 王进, 闫涛, 吕伟, 周丁华

1389 CTLs相关的免疫疗法在肝癌治疗中的新前景

许佐明, 浦润

研究快报

1396 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的影响因素

杨黎, 华建荣, 王定良

临床经验

1400 胃息肉临床病理特征与幽门螺杆菌感染状态的关系

蒋宇亮, 李伟聪, 赵子夜, 李白容, 张静, 宁守斌

1405 依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉用于幽门下超声内镜检查的临床效果

吴超双, 孟波, 任海珍

1410 柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠对ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的干预作用

陈洁, 周明生, 刘军, 楼晓军, 姚飞, 王文丽

1416 2273例结、直肠息肉及腺癌的特点统计

许庆洪, 陈志涛, 吴杰

1422 护理干预对维持性血液透析便秘患者便秘情况、睡眠质量及生活质量的影响作用

孙倩

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

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

1337　《世界华人消化杂志》栏目设置
1351　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1359　《世界华人消化杂志》参考文献要求
1395　《世界华人消化杂志》修回稿须知
1409　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1421　《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430061, 湖北省武汉市武昌区胭脂路花园山4号, 湖北中医药大学附属医院肝病研究所. 主要从事中医药调控肝再生防治肝脏病的基础与临床应用研究. 首届湖北省中青年知名中医, 获“八五”期间先进科技工作者和湖北省中医药先进个人奖励, 享受国务院特殊专家津贴. 完成国家级课题11项, 省部级课题12项, 国际先进、国内领先科研成果15项, 获省部级科技进步二等奖3项、三等奖4项. 在国内外发表学术论文100余篇, 编写学术专著9部, 获发明专利授权3项, 转让科研成果2项.

本期责任人

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

世界華人消化雜志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-05-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 15 May 28, 2017

EDITORIAL

1327 Current status and prospects of *Helicobacter pylori* eradication in prevention of gastric cancer

Zhou L, Zhao YP, Zhang W

1338 Progress and prospect of regulation of liver regeneration by traditional Chinese medicine

Li HM

1345 Sucrase-isomaltase deficiency and diarrhea

Guo YF, Long CX, Liu YJ, He L, Shu L, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

1352 Chitosan oligosaccharide attenuates TNBS/ethanol-induced ulcerative colitis in mice

Liu HP, Jiang M, Chen ZX, Li Y, Hou ZY, Li WJ, Zhan SH

1360 Dose-effect and time-effect relationship of chronic restraint stress combined with senna extract gavage in inducing diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in rats

Zhao Y, Luo DN, Chen Y, Huang C, Zhou SY

CLINICAL RESEARCH

1368 Systematic review of value of da Vinci surgical system in preserving pelvic nerve function in patients with rectal cancer

Tang XL, Xiong QQ, Chong Y, Wang DR

REVIEW

1375 Advances in research of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma

Zhu XY, Li X, Li SQ, Yu HG

1382 Advances in research of alcoholic liver disease

Liu GT, Zhu YC, Zhang T, Wang J, Yan T, Lv W, Zhou DH

1389 New perspectives of CTLs related immunotherapy in treatment of liver cancer

Xu ZM, Pu J

RAPID COMMUNICATION

1396 Risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage

Yang L, Hua JR, Wang DL

CLINICAL PRACTICE

1400 Relationship between gastric polyps and *Helicobacter pylori* infection

Jiang YL, Li WC, Zhao ZY, Li BR, Zhang J, Ning SB

1405 Clinical effects of intravenous anesthesia with etomidate plus propofol for subpyloric endoscopic ultrasonography

Wu CS, Meng B, Ren HZ

1410 Clinical efficacy of high retention enema with Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza in prevention of pancreatitis and hyperamylasemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Chen J, Zhou MS, Liu J, Lou XJ, Yao F, Wang WL

1416 Clinical characteristics of colorectal polyps and adenocarcinoma: Analysis of 2273 cases

Xu QH, Chen ZT, Wu J

1422 Effect of nursing intervention on constipation, sleep quality, and quality of life in maintenance hemodialysis patients with constipation

Sun Q

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 15 May 28, 2017

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Han-Min Li, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Diseases, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, 4 Huayuanshan, Yanzhi Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date May 28, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1327-1337

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1327 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

幽门螺杆菌根除治疗在胃癌预防中的现状及前景

周 林, 赵阳鹏, 张 伟

周林, 张伟, 解放军第八十八医院消化内科 山东省泰安市 271000

赵阳鹏, 第二军医大学学员旅学员六队 上海市 200433

张伟, 副教授, 副主任医师, 主要从事胃癌发生发展机制的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81402337.

作者贡献分布: 周林主要负责该述评的写作与相关参考文献的收集; 赵阳鹏主要负责文献查阅与总结; 张伟对该述评进行审校并提出了宝贵的修改意见, 协助完成最终的稿件.

通讯作者: 张伟, 副教授, 副主任医师, 271000, 山东省泰安市环山路217号, 解放军第八十八医院消化内科.
chunll88@sohu.com

收稿日期: 2017-02-28
修回日期: 2017-04-04
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-28

Current status and prospects of *Helicobacter pylori* eradication in prevention of gastric cancer

Lin Zhou, Yang-Peng Zhao, Wei Zhang

Lin Zhou, Wei Zhang, Department of Gastroenterology, the 88th Hospital of PLA, Tai'an 271000, Shandong Province, China

Yang-Peng Zhao, the Sixth Team of Student Brigade, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81402337.

Correspondence to: Wei Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 88th Hospital of PLA, 217 Huanshan Road, Tai'an 271000, Shandong Province, China. chunll88@sohu.com

Received: 2017-02-28
Revised: 2017-04-04
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is strongly linked with gastric cancer (GC) formation and development, and eradication of *H. pylori* reduces the incidence of GC. Economic analyses suggest that eradication of *H. pylori* as a means of preventing GC is cost-effective in high-risk populations. Even in populations at low risk of GC, there might be other benefits arising from screening and treatment, owing to the effects on non-malignant upper gastrointestinal diseases. However, there are concerns about widespread use of eradication therapy, because it may cause antimicrobial resistance and a rise in the prevalence of diseases that are negatively associated with *H. pylori*, such as gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, asthma and obesity. In this article, we review the current status of *H. pylori* eradication in prevention of gastric cancer. Furthermore, the challenges and future directions of *H. pylori* eradication to prevent GC are also discussed.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Gastric cancer; Eradication treatment; Population screening

Zhou L, Zhao YP, Zhang W. Current status and prospects of *Helicobacter pylori* eradication in prevention of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1327-1337 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1327.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1327

背景资料
胃癌(gastric cancer, GC)是全球第五大癌症, 每年死亡近750000人. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是GC致癌的主要因素, 其根除治疗可能是预防GC的重要途径, 然而, 诸多因素制约了大规模人群筛查和治疗的开展.

同行评议者
芦永福, 副教授, 副主任医师, 青海大学附属医院消化科; 沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科

研发前沿

广泛根除*H. pylori*除了控制GC和上消化道疾病以外, 其他后果仍难以断定. *H. pylori*筛查和根除治疗的影响仍有待更长时间的观察和评估.

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃癌(gastric cancer, GC)发生发展密切相关, 根除*H. pylori*可降低GC发生率. 经济学分析表明, 在高危人群中根除治疗*H. pylori*作为预防GC的策略是成本效益较好的. 即使在GC低风险人群中, *H. pylori*筛查和治疗也能使上消化道其他非恶性疾病获益. 然而, 广泛开展*H. pylori*根除治疗可能带来其他问题, 包括抗生素耐药增加和与*H. pylori*负相关疾病(如胃食管反流病、Barrett食管、哮喘和肥胖等)的患病率升高. 本文将结合近年最新研究, 就上述问题展开论述, 进一步提出*H. pylori*根除治疗预防GC所面临的挑战以及将来可能的进展方向.

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

关键词: 幽门螺杆菌; 胃癌; 根除治疗; 人群筛查

核心提要: 为降低高危人群胃癌的发病率, 幽门螺杆菌筛查和根除治疗可能是一种可行的、有效的和成本效益好的方法, 但是大规模开展人群筛查和治疗需综合考虑多种因素影响.

周林, 赵阳鹏, 张伟. 幽门螺杆菌根除治疗在胃癌预防中的现状及前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1327-1337
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1327.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1327

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是最常见的人类病原体之一, 定殖于全世界约50%人口的胃中[1-3]. 尽管*H. pylori*在美国和西欧国家的发生率在下降, 但是全球很多地方的发生率目前仍然较高, 例如中国部分地区、部分东欧和南美洲国家, 甚至达到80%以上[1,4]. *H. pylori*感染率与教育水平和生活水平等社会经济因素有关, 欠发达地区*H. pylori*的感染率和复发率更可能高于发达地区[5].

胃癌(gastric cancer, GC)是全球第五大癌症, 每年死亡近750000人, 在全球癌症相关死亡中位列第3[6]. 1975年Correa等[7]提出肠型GC多阶段发生模式(正常胃黏膜-非萎缩性胃炎-萎缩性胃炎-肠化生-异型增生-肠型GC), 该模型指出GC是众多突变的最终结局, 这些突变因生活中的未知因素触发而开始, 未知因素如今已被证实为*H. pylori*感染. *H. pylori*感染在GC发生发展中的重要作用获得了众多流行病学和临床研究的证据支持[8-10]. 能否通过根除*H. pylori*感染来降低GC的发病率, 从而减轻疾病负担是近年来最受关注的热点之一.

本文将从*H. pylori*感染和GC之间的关联出发, 分析*H. pylori*感染根除治疗的可行性和时机, 从而评估*H. pylori*根除治疗作为GC预防策略的现有证据, 并将进一步讨论*H. pylori*根除治疗可能产生的其他益处和潜在的有害影响, 最终为临床开展大规模*H. pylori*感染根除治疗提供理论指导.

1 *H. pylori*感染与GC

1994年, 国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将*H. pylori*定为Ⅰ类致癌因子[11]. 首次将*H. pylori*和GC关联在一起的研究是一项地理相关流行病学调查, 观察*H. pylori*在不同疾病风险人群中的感染率[12,13]. 紧接着一项前瞻性研究[14]观察全世界17个人群, 结果*H. pylori*感染率每增加10%, GC发病率上升约25%, GC相关死亡率增加18%. 后来病例对照研究的Meta分析证实, 与未感染相比, *H. pylori*阳性人群发生GC的可能性高3至6倍[15]. 然而, 这种相关性并不是在所有地理区域都存在, 即GC的“非洲之谜”和“印度之谜”(当地的*H. pylori*感染率很高, 但GC发病率很低), 具体原因仍不清楚, 可能与GC的发生除*H. pylori*因素外, 还必须有其他因素参与有关[16].

2 *H. pylori*根除治疗

目前认为*H. pylori*主要在儿童时期通过胃-口途径传播[17], 在呕吐物中可检测到较高数量的转录活性*H. pylori*[18]. 然而, 由于确切的传播方式仍然未知, 制定有效干预措施依然受限制. 因此, 减少细菌感染的主要方法集中在机会主义地检测有症状的高风险群体, 比如消化性溃疡和功能性消化不良等, 检测出来的感染者接受*H. pylori*根除治疗, 通常用一种抑酸药(proton pump inhibitors, PPI)和两种抗生素治疗2 wk. 作为一种公共卫生措施, 在GC高风险群体中寻找和消除无症状个体之间的*H. pylori*的政策理论上应该能大大降低GC的发生率. 然而, 在大规模筛查难度较大和根除治疗的长期效果未知的情况下, 医疗服务人员不太可能认

真考虑这项措施.

2.1 *H. pylori*根除治疗的可行性 2014年发布的IARC工作报告呼吁更多公共卫生资源用于控制GC, 并建议各国探讨引入*H. pylori*人群筛查和治疗方案的可能性. 然而, 关于是否采用这些提议的决定都需要筛查方法安全、有效、准确、可接受和可负担, 以及根除治疗有效.

2.1.1 *H. pylori*感染的筛查: 上消化道内镜检查下活检组织快速脲酶试验检测*H. pylori*具有安全、有效和准确等优点, 灵敏度达到90%, 特异性在95%-100%[19,20]. 如果对所获得活检标本进一步进行组织病理学检查, 将有助于准确诊断和分类恶性和恶变前病症(胃炎和肠化生评估), 为下一步治疗或随访提供依据[21]. 然而, 该方法属于侵入性检查, 且成本较高, 在许多国家的内镜检查系统正在努力满足需求时, 对患者和提供者带来诸多不便. 因此, 用于检测细菌感染的非侵入性手段优先考虑用于群体筛查.

血清学方法通过ELISA检测*H. pylori*感染后IgG已开展超过30年, 并且具有许多优点[22]. 某些临床情况下, 如PPI或抗生素使用、萎缩性胃炎等, 导致胃中的细菌数量较低, 将降低其他诊断方法的灵敏度, 而血清学方法却不受影响[23]. 此外, *H. pylori*的血清学检测可与血清胃蛋白酶原检测同时进行, 这使得能够非侵入性地判断胃的恶性前病变, 如萎缩和肠化生等[24,25]. 血清学检测已实现商品化, 有些灵敏度和特异性均在90%以上[26], 而其缺点是血清学仅确认先前暴露于*H. pylori*, 因此其不能用于评估当前的感染, 也不能用于判断根除治疗是否成功.

^{13}C尿素呼气试验也是检测*H. pylori*感染的一种非侵入性方法, 因其简便易行且具有高灵敏度(96%)和特异性(93%)而被广泛使用[27]. 单克隆粪便抗原检测是另一种选择, Meta分析指出其同样具有高特异性(94%)和灵敏度(97%)[28]. 尿素呼吸试验和粪便抗原试验, 均比血清学检测成本低廉[29], 并且可以用于确认根除*H. pylori*是否成功, 但是患者需要停止PPI治疗至少2 wk以上才能检查[30,31]. 此外, 作为群体筛查方法, 由于需要自行处理粪便, 因此粪便抗原测试不如呼气试验应用广泛[32].

2.1.2 *H. pylori*感染的治疗: 在很长一段时间里, *H. pylori*治疗金标准是1 wk疗程的PPI三联疗法, 由以一种PPI与克拉霉素、阿莫西林或甲硝唑的两种组合而成, 疗效显著[33]. 然而, 在过去5-10年中, 由于抗生素耐药问题, 特别是克拉霉素, 1 wk PPI三联治疗的根除率下降到不可接受的水平, 治愈率低至70%[34-36]. 因此, 目前要提高*H. pylori*根除率必须先了解克拉霉素耐药率. 如果克拉霉素耐药率低于20%, 那么仍可使用PPI三联疗法, 但治疗周期应延长至2 wk. 而在一些克拉霉素耐药率超过20%的地区, 就应该选用四联疗法, 即铋剂与PPI和两种抗生素(通常是甲硝唑和四环素)组成[37]. 根除治疗的效果部分取决于有效的酸抑制, 并且随着一类新的抑酸药物钾离子竞争性酸抑制剂(potassium competitive acid blocker, PCAB)的出现, *H. pylori*根除率可能会再次提高. 2016年发表的一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究[38]报道PCAB富马酸沃诺拉赞联合阿莫西林和克拉霉素的*H. pylori*根除率超过90%.

近年研究者还提出疫苗接种用于减少*H. pylori*感染和相关疾病. 2004年首次报道[39]了一种候选疫苗用于健康志愿者接种后接触细菌的效果良好. 随后, 开发了口服重组疫苗, 且已进行到了III期临床试验. 中国一项大型随机、安慰剂对照研究中, *H. pylori*阳性儿童中接种后显示出良好的有效性、安全性和免疫原性, 其有效率为71.8%[40].

2.2 *H. pylori*根除治疗的时机 *H. pylori*治疗的另一个关键是考虑应该在什么阶段开展. 绝大多数*H. pylori*感染发生在儿童期[41], 大约在6-15岁之间[42,43]. 为了中断通过各种癌前病变向GC进展的级联反应, *H. pylori*感染的筛查和根除应该在早期阶段进行, 青春期或青年期均可. 年长者普遍使用抑酸药物, 并且癌前病变的可能性增加, 因此假阴性概率增加, 而在早期就开展筛查和治疗将有效地避免这类问题. 另一方面, 年轻个体中出现消化不良或消化性溃疡疾病的可能性较低[43,44], 因此从根除治疗中获得症状改善的可能性很低, 而在年长个体的筛查和治疗恰恰相反. 此外, 常规根除治疗在年轻人中增加抗生素耐药性发生, 并导致肠道微生物群的实质性改变, 而这种生态失调的长期后果是未知的[45]. 然而, 尽管多项Meta分析显示*H. pylori*根除后胃窦和胃体中的胃黏膜萎缩可以逆转[46-48], 但是肠化生无法逆转,

相关报道
近年研究发现广泛开展*H. pylori*根除治疗可能带来其他负面影响, 包括抗生素耐药增加与*H. pylori*负相关疾病(如胃食管反流病、Barrett食管、哮喘和肥胖等)的患病率升高.

创新盘点

本述评分析*H. pylori*感染根除治疗的可行性和时机, 从而评估*H. pylori*根除治疗作为GC预防策略的现有证据, 并进一步讨论*H. pylori*根除治疗可能产生的其他益处和潜在的有害影响, 最终为开展大规模*H. pylori*感染根除治疗提供理论指导.

表 1 *H. pylori*根除治疗预防胃癌的随机对照试验研究(已完成)的特征

研究	地区	*H. pylori*检测方法	各组受试者(*n*)		*H. pylori*根除治疗方案	随访时间(年)	胃癌发生(*n*)	
			治疗组	对照组			治疗组	对照组
Correa等[59]	哥伦比亚拿里诺	组织学检测	437	415	铋剂+阿莫西林+甲硝唑, 2 wk	6	3	2
Zhou等[51,60,61]	中国山东	组织学和快速脲酶试验	276	276	奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素, 1 wk	10	2	7
Wong等[62]	中国福建	组织学和快速脲酶试验	817	813	奥美拉唑+阿莫西林+甲硝唑, 2 wk	7.5	7	11
Saito等[57]	日本	未见报道	379	313	兰索拉唑+阿莫西林+克拉霉素, 1 wk	4	2	3
Ma等[58]	中国山东	血清学检测	1130	1128	奥美拉唑+阿莫西林, 2 wk	14.7	34	52
Wong等[63]	中国山东	尿素呼气试验	255	258	奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素	5	3	1

H. pylori: 幽门螺杆菌.

少数个体中根除治疗可能阻止肠化生进一步进展[49-51]. 当肠化生已经发生时, 由于该时间幽门螺杆菌定殖水平减少, 因此根除治疗对肠化生获益较少[52]. 这些结果表明在黏膜变化发生之前较早的干预(根除治疗)是优选方案.

3 *H. pylori*根除治疗与GC预防

啮齿动物研究为*H. pylori*根除治疗作为GC预防手段提供了科学依据, 其中一项研究[53]证明*H. pylori*阳性蒙古沙鼠由化学方法诱导致癌后, 其GC发生风险随根除治疗时间的延后而增加. 在这群沙鼠中, 在5 wk时根除治疗的GC发生率为6.7%, 而在55 wk时根除治疗的沙鼠为38.2%, 没有接受根除治疗为56.3%. 研究者指出*H. pylori*感染诱导慢性炎症的持续时间将影响GC的发生率. RCT结果显示内镜下黏膜切除术后的*H. pylori*感染的早期GC患者中, 根除治疗后异时性GC的发生率与未治疗者相比显著降低[54-56].

3.1 *H. pylori*根除治疗对GC的影响

3.1.1 RCT研究的证据: 迄今为止一共有6项RCT研究[57-63]关于*H. pylori*筛查和治疗对健康无症状感染个体的GC预防的效果, 并报道了筛查后在多个时间点的数据(表1). 除了一项在哥伦比亚进行的RCT外[59], 其他所有试验在中国或日本开展, 其中*H. pylori*感染的检测方法和根除治疗方案各不相同. 中国的一项RCT中[62], 随访7年后, 来自根除治疗组的817名个体中有7名(0.9%)发展成GC, 而对照组中813名个体中有11名(1.4%)癌变(P = 0.33), 无显著统计学差异. 进一步进行回顾性分析发现, 对于没有胃黏膜萎缩、肠化生或异型增生的受试者, 根除治疗后没有一个发展成肿瘤, 而对照组中6名出现癌变(P = 0.02), 差异显著. 在随访时间最长的一项RCT中[58], 随访14.7年后根除治疗的GC发病率明显降低, 有统计学差异(OR = 0.61; 95%CI: 0.38-0.96, P = 0.03). 其他试验均未获得具有统计学意义的数据, 可能与样本量以及没有随访足够长时间有关.

2014年发表的一项Meta分析[64]将所有6个RCT研究包括6497名健康*H. pylori*阳性个体的数据综合起来发现, 在根除治疗组3294例患者中有51例(1.6%)发展为GC, 而安慰剂组或无治疗组的3203例中76例(2.4%)GC. 与安慰剂或无治疗组相比, 治疗组发展为GC的相对危险度(RR)为0.66(95%CI: 0.46-0.95), 需治数(NNT)为124. 然而, *H. pylori*根除治疗对整体死亡率或GC相关死亡率均没有影响. 对不同国家的不同人群来计算NNT, 发现了不同人群治疗效果的显著差异性, 中国男性NNT低至15, 而美国女性高达245.

3.1.2 真实世界的证据: 台湾马祖岛地区进行的观察性研究[50]给我们提供了关于*H. pylori*筛查和治疗效果的现实证据. 1995年之前, 岛上的GC死亡率是台湾其他地区的3倍, 因此, 2004年开始了*H. pylori*筛查和根除计划. 该项目对4121名30岁以上成年人通过尿素呼气试验检测*H. pylori*感染情况, 其中2598(63.0%)名受试

者为阳性, 进行上消化道内镜检查, 并且给予1 wk的PPI三联疗法用药, 包括埃索美拉唑、阿莫西林和克拉霉素. 2008年采用尿素呼气试验和内镜重新复查一直随访的受试者, 呼气试验结果提示人群中*H. pylori*的感染率下降到13.4%. 841名复查内镜的受试者中, 胃黏膜萎缩的发生率从2004年的59.9%下降到2008年的13.7%, 而肠化生从31.7%增加到38.9%, 再次证明肠化生“不可逆转”理论. 在筛查方案开始前的4年期间, 马祖岛上每100000人GC发生为40.3, 而2004年至2008年为30.4, 相当于发病率降低25%. 内镜检查还发现消化性溃疡的发生率降低, 从2004年的11.0%降至2008年的3.6%. 然而, GC的死亡率从1999年至2003年的每100000人20.1增加到2004年至2008年的每100000人26.3. 这一发现可能与研究期间不可逆的肠化生发生率增加相关, 研究者指出需要更长时间的随访来阐明*H. pylori*筛查和根除治疗是否可以降低GC的死亡率.

3.2 成本效益分析 通过上消化道内镜检查发现早期GC的人群筛查方法在日本这类GC高风险国家是可行的[65]. 然而, 在GC风险较低的国家采用这种策略的成本是令人望而却步的, 因为需要数千名无症状的人接受上消化道内镜检查才检测出1例早期GC. 据估算, 即使通过内镜检查只筛查有症状(如消化不良等)的患者, 检测到一个恶性病变的成本也将高达83000美元[66].

*H. pylori*筛查和治疗来预防GC符合Wilson和Jungner于1968年为WHO制定的疾病筛查实施标准[67]. 然而, 再理想的情况下筛查计划也应具有成本效益. 第1个关于*H. pylori*筛查和治疗成本效益模型分析了50岁左右的感染者, 估算该筛查方法预防GC的花费达到25000美元/获得生命年[68]. Lansdorp-Vogelaar等[69]对此进行了Meta分析, 共纳入10项研究, 最终得出如下结论: 在普通人群中开展*H. pylori*筛查和治疗以预防GC的花费少于5万美元/获得生命年(低于发达国家常用的成本效益值). 在不同研究之间的成本/获得生命年变化较大, 造成这一差异的主要原因在于不同地区的GC风险、*H. pylori*感染率、筛查及根除治疗费用的差异. 尽管GC的发病率在西半球的许多地方正在下降, 但是, 通过筛查和根除*H. pylori*的策略可以带来其他益处. 目前的分析模型的评估是保守的, 并不考虑由该方法带来的其他潜在经济效益, 包括消化性溃疡患病率的减少和社区消化不良的发病率下降[50,70]. 另外, 血清学检测和粪便抗原检测比目前广泛推荐的尿素呼气试验的效益更高, 但血清学检测更方便, 接受度更高[71,72].

4 *H. pylori*根除治疗的其他益处及有害影响

4.1 *H. pylori*根除治疗的其他益处 英国进行的两项*H. pylori*大规模筛查和治疗的研究[70,73]为我们提供了关于*H. pylori*根除治疗的其他益处的证据. 利兹HELP研究[70]是在英格兰利兹-布拉德福地区进行的双盲安慰剂对照试验, 随机选择8407名40-49岁的健康个体进行尿素呼吸试验筛查*H. pylori*, 一共2324人(27.6%)为*H. pylori*阳性, 随机分配到治疗组或安慰剂组, 治疗组是1 wk的PPI三联疗法, 包括奥美拉唑、克拉霉素和替硝唑. 随访2年, 880名治疗组受试者中247(28.1%)名出现消化不良, 而安慰剂组的871名受试者中有291名(33.4%)出现症状(RR = 0.84; 95%CI: 0.73-0.97, P = 0.015). 2年随访期内, 一共出现17例新发消化性溃疡, 其中13例发生在安慰剂组(P = 0.04). 消化不良的医疗成本在研究的2年期间, 根除治疗组中每人平均节省11.42英镑, 统计学上差异不显著[74]. 经过10年的随访, 接受根除治疗的消化不良相关的医疗成本显著降低, 平均每人节省费用65英镑(95%CI: 6-122, P = 0.03)[75]. 研究者指出, 10年节省出来的成本足以抵消初始阶段筛查和治疗*H. pylori*阳性的成本. 这些节省主要是由于消化不良相关用药减少(平均相差81英镑; 95%CI: 19-141, P = 0.01).

在英格兰西南部进行的布里斯托尔*H. pylori*项目[73]是一项类似的研究. 该研究随机招募10537名年龄在20-59岁之间的健康个体, 进行尿素呼吸检测. 检测为*H. pylori*阳性的1636(15.4%)名个体进行了2 wk根除治疗的双盲、安慰剂对照试验, 由雷尼替丁柠檬酸铋和克拉霉素组成. 经过2年的随访, 治疗组的消化不良症状(OR = 0.71; 95%CI: 0.56-0.90, P = 0.05)和消化不良相关咨询(OR = 0.65; 95%CI: 0.46-0.94, P = 0.02)的发生率显著降低. 两组参与者的生活质量无差异. 根除治疗组的成本比安慰剂组高, 平均相差85英镑(95%CI: 75-94), 这种成本的增加是由根除治疗费用导致的, 每人需要83英镑. 根除治疗导致消化不良相关咨

应用要点

*H. pylori*根除治疗对于GC发生具有显著的预防作用, 但是这种治疗应尽早进行, 最好早于癌前疾病的发生. *H. pylori*的血清学检测可能是开展筛查最具成本效益的方法, 且应根据当地细菌抗生素的耐药率来调整根除治疗方案.

同行评价

本文对*H. pylori*根除治疗在GC预防中的现状及前景进行了总结和评价. 具有较好的科学性可读性, 对临床医生有一定的借鉴作用.

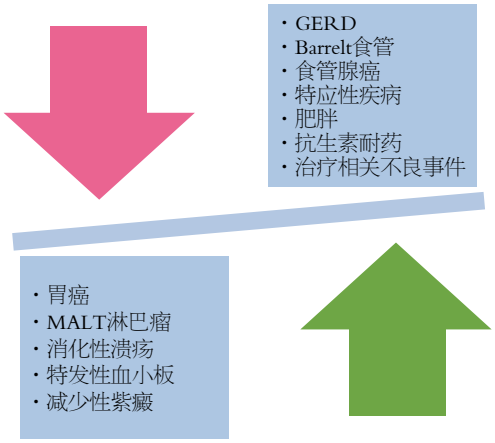


图 1 ***H. pylori*筛查和根除治疗的益处和有害影响**. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; GERD: 胃食管反流病.

询的大量减少在随访7年时仍然明显[76](图1).

4.2 *H. pylori*根除治疗的有害影响 *H. pylori*群体筛查和治疗的提出是存在争议的. 例如, 抗生素耐药性是全球医学面临的最大挑战之一, 医学界正在共同努力限制抗生素的使用[77], 而广泛地进行*H. pylori*根除治疗在群体和个体水平上对抗生素的使用均产生不利影响. 群体方面, *H. pylori*根除方案包含广谱抗生素(例如阿莫西林、克拉霉素和喹诺酮类等), 对控制抗菌药物使用产生消极影响. 这种影响对于某些抗生素用于治疗严重或危及生命的感染尤为重要. 例如, *H. pylori*耐药菌株治疗药物的使用增加[78], 如利福布汀, 可能影响多重耐药性结核病的治疗[79]. 个体方面, *H. pylori*治疗导致*H. pylori*对所用抗生素耐药性增加[80], 当克拉霉素耐药, 其敏感菌株低于20%时, 根除率将大大下降, 这被认为是一线根除治疗失败的最大原因[81]. 因此, 更广泛地使用诸如克拉霉素和甲硝唑等抗生素可能通过促进耐药菌株的发生而增加*H. pylori*相关疾病的负担.

*H. pylori*治疗相关的不良事件是非常常见的, 因方案不同而各不相同, 在实施大规模筛查和治疗计划时必须慎重考虑. 研究[82]表明不良反应与治疗失败和对治疗的依从性降低有关, 因此良好耐受和易于使用的治疗方案是根除治疗取得成功的关键. 虽然不良事件, 如腹泻、恶心、呕吐和味觉改变确实在治疗时发生, 但他们很少严重到必须停止治疗[83]. 对于标准一线PPI三联疗法来说, 多中心研究中不良事件的总体发生率为53.3%, 但这些事件通常是轻度的[84]. 二线或三线治疗的严重不良事件受到了更多的关注. 喹诺酮类已发现与跟腱炎和肝脏毒性有关[85,86], 服用利福布汀的患者中报道了骨髓抑制和眼部毒性[87,88]. 此外, *H. pylori*根除治疗改变肠道微生物群[89], 目前还没发现什么不良后果, 有待进一步观察. 在*H. pylori*人群筛查和治疗的RCT研究中将重点放在GC预防上, 不良事件发生率均未见报道[64]. 正在进行的一项研究[90]中, 入组超过88000名受试者, 1.5%发生不良事件发生而停止治疗, 其中最多的不良事件是恶心或呕吐(0.9%)和皮疹(0.4%). 没有严重或危及生命的不良事件.

广泛开展*H. pylori*根除治疗还能产生其他潜在有害影响. 在马祖岛进行的人群筛查项目[50]中侵蚀性食管炎的发生率在随访的4年中从13.7%增加到27.3%. 而在英国进行的RCT中都没有胃-食管反流症状增加的任何证据. Moayyedi等[70]发现, 根除治疗的2年中, 反流症状反而更少(22.6% *vs* 27.4%, $P = 0.02$). 在布里斯托尔*H. pylori*项目[91]中, 治疗对胃灼热或反流的发生没有影响, 并且没有导致在基线时有症状患者的患病率降低. 此外, 根除*H. pylori*和肥胖之间的关联也有所涉及. 在布里斯托研究中, 根除治疗组的19%体质量增长3 kg以上, 而安慰剂组仅有13%(OR = 1.58; 95%CI: 1.19-2.10), 并且两组之间的体质量指数平均差异为0.20 kg/m^2(95%CI: 0.11-0.31 kg/m^2)[92], 目前尚不清楚该发现是否与消化不良症状改善有关. 尽管Lionetti等[93]通过Meta分析的方法初步明确了在特应性疾病中的保护作用, 但是所入组研究皆为观察性研究, 到目前为止, 没有RCT数据报道根除治疗和特应性疾病发展之间的关系(图1).

5 展望

尽管*H. pylori*被公认为GC的致癌物, 且癌前病变状态也可通过内镜监测, 但是*H. pylori*人群筛查和治疗却并没有获得卫生部门足够的关注和资金投入. 造成这种状况部分原因是GC在西方国家是一种发病率正在下降的疾病. 然而, 尽管许多发达国家的发病率在下降, 但在可预见的未来, 由于世界人口的平均年龄上升, GC的死亡总数可能继续增加[94], GC仍然是世界各地的一个主要公共卫生问题. 为降低高危人群GC的发病率, *H. pylori*筛查和根除治疗可能是一种可行的、有效的和成本效益好

的方法[95,96]. 此外, 根除治疗可能带来其他公共卫生益处, 如减少消化性溃疡病的发病率和减轻社区消化不良的经济负担. 尽管如此, 仅仅日本在2013-02将*H. pylori*根除治疗纳入了国家医疗保险范围, 成为世界上首个实施全民*H. pylori*筛查和治疗的国家. 中国是*H. pylori*高感染和GC高发的国家, 部分地区的GC发病率非常高. 从临床角度看, *H. pylori*筛查和治疗将对社会卫生保健带来巨大的益处. 而中国幅员辽阔、人口众多、社会经济发展不平衡, *H. pylori*感染率和GC发病率的地区差异较大, 推行全民*H. pylori*筛查和治疗的策略任重道远, 在GC高发地区试行或许是今后的方向. 迄今为止最大的人口筛查和治疗试验[90]正在中国开展, 招募超过180000人, 要到2018年才能看出对GC发病率的影响, 结果值得期待.

6 结论

*H. pylori*根除治疗对于GC发生具有显著的预防作用, 但是这种治疗应尽早进行, 最好早于癌前疾病的发生. *H. pylori*的血清学检测可能是开展筛查最具成本效益的方法, 且应根据当地细菌抗生素的耐药率来调整根除治疗方案. 在很多地区开展*H. pylori*筛查和治疗的成本效益和可行性都仍存在一些问题, 如基础设施、资源、GC发病率和PPI使用等. 鉴于现行治疗方案的根除率不断下降, 任何筛查方案都应适当考虑再次检测, 以确保成功根除. 然而, 广泛根除*H. pylori*除了控制相关恶性和非恶性疾病以外, 其他后果仍难以断定.

7 参考文献

1 Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2016; 21 Suppl 1: 3-7 [PMID: 27531531 DOI: 10.1111/hel.12332]
2 Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2: 33-39 [PMID: 8547526]
3 Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. Helicobacter pylori: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 628-638 [PMID: 25001975 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.99]
4 Roberts SE, Morrison-Rees S, Samuel DG, Thorne K, Akbari A, Williams JG. Review article: the prevalence of Helicobacter pylori and the incidence of gastric cancer across Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 334-345 [PMID: 26592801 DOI: 10.1111/apt.13474]
5 Yan TL, Hu QD, Zhang Q, Li YM, Liang TB. National rates of Helicobacter pylori recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 963-968 [PMID: 23550618 DOI: 10.1111/apt.12293]
6 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
7 Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60 [PMID: 49653 DOI: 10.1016/S0140-6736(75)90498-5]
8 Amieva M, Peek RM. Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150: 64-78 [PMID: 26385073 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004]
9 Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-731.e3 [PMID: 25655557 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040]
10 Khatoon J, Rai RP, Prasad KN. Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 147-158 [PMID: 26909129 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i2.147]
11 Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241 [PMID: 7715068]
12 Forman D, Sitas F, Newell DG, Stacey AR, Boreham J, Peto R, Campbell TC, Li J, Chen J. Geographic association of Helicobacter pylori antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990; 46: 608-611 [PMID: 2210881 DOI: 10.1002/ijc.2910460410]
13 Correa P, Fox J, Fontham E, Ruiz B, Lin YP, Zavala D, Taylor N, Mackinley D, de Lima E, Portilla H. Helicobacter pylori and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990; 66: 2569-2574 [PMID: 2249197 DOI: 10.1002/1097-0142(19901215)66:12<2569::AID-CNCR2820661220>3.0.CO;2-I]
14 Epidemiology of, and risk factors for, Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. The EUROGAST Study Group. *Gut* 1993; 34: 1672-1676 [PMID: 8282253 DOI: 10.1136/gut.34.12.1672]
15 Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-353 [PMID: 11511555 DOI: 10.1136/gut.49.3.347]
16 Ghoshal UC, Chaturvedi R, Correa P. The enigma of Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Indian J Gastroenterol* 2010; 29: 95-100 [PMID: 20585917 DOI: 10.1007/s12664-010-0024-1]
17 Parsonnet J, Shmuely H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. *JAMA* 1999; 282: 2240-2245 [PMID: 10605976 DOI: 10.1001/jama.282.23.2240]
18 Janzon A, Bhuiyan T, Lundgren A, Qadri F, Svennerholm AM, Sjöling A. Presence of high numbers of transcriptionally active Helicobacter pylori in vomitus from Bangladeshi patients suffering from acute gastroenteritis. *Helicobacter* 2009; 14: 237-247 [PMID: 19674127 DOI: 10.1111/

j.1523-5378.2009.00692.x]
19 McNulty CA, Dent JC, Uff JS, Gear MW, Wilkinson SP. Detection of Campylobacter pylori by the biopsy urease test: an assessment in 1445 patients. *Gut* 1989; 30: 1058-1062 [PMID: 2767501 DOI: 10.1136/gut.30.8.1058]
20 Vaira D, Holton J, Cairns S, Falzon M, Salmon P. Four hour rapid urease test (RUT) for detecting Campylobacter pylori: is it reliable enough to start treatment? *J Clin Pathol* 1988; 41: 355-356 [PMID: 3283175 DOI: 10.1136/jcp.41.3.355-b]
21 Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Pennelli G, Nitti D, Farinati F. Operative Link for Gastritis Assessment gastritis staging incorporates intestinal metaplasia subtyping. *Hum Pathol* 2011; 42: 1539-1544 [PMID: 21481917 DOI: 10.1016/j.humpath.2010.12.017]
22 Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW, Shires SE, Trejdosiewicz LK, Heatley RV, Losowsky MS. Systemic and local antibody responses to gastric Campylobacter pyloridis in non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1986; 27: 642-647 [PMID: 3721286 DOI: 10.1136/gut.27.6.642]
23 Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummett PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of Helicobacter pylori during treatment with omeprazole. *Gut* 1995; 36: 12-16 [PMID: 7890214 DOI: 10.1136/gut.36.1.12]
24 Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 2-10 [PMID: 17190755 DOI: 10.1080/00365520600863720]
25 di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 523-530 [PMID: 18439884 DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.028]
26 Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F, Raymond J, Fauchère JL. Comparative evaluation of 29 commercial Helicobacter pylori serological kits. *Helicobacter* 2013; 18: 169-179 [PMID: 23316886 DOI: 10.1111/hel.12030]
27 Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, Altayar O, Limburg PJ, Murad MH, Knawy B. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1305-1314 [PMID: 25632206 DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1305]
28 Gisbert JP, de la Morena F, Abraira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1921-1930 [PMID: 16780557 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00668.x]
29 Mégraud F, Burette A, Glupczynski Y, Fiocca R, Logan R, Quina M, Ericsson S, O'Morain C. Comparison of tests for assessment of Helicobacter pylori eradication: results of a multicentre study using centralized facility testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 629-633 [PMID: 10912480 DOI: 10.1097/00042737-200012060-00009]
30 Makristathis A, Pasching E, Schütze K, Wimmer M, Rotter ML, Hirschl AM. Detection of Helicobacter pylori in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2772-2774 [PMID: 9705436]
31 Lin YS, Chen MJ, Shih SC, Bair MJ, Fang CJ, Wang HY. Management of Helicobacter pylori infection after gastric surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5274-5282 [PMID: 24833857 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5274]
32 Cullen KP, Broderick BM, Jayaram J, Flynn B, O' Connor HJ. Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen (HpSA) test in routine clinical practice--is it patient-friendly? *Ir Med J* 2002; 95: 305-306 [PMID: 12537325]
33 Lopes D, Nunes C, Martins MC, Sarmento B, Reis S. Eradication of Helicobacter pylori: Past, present and future. *J Control Release* 2014; 189: 169-186 [PMID: 24969353 DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.06.020]
34 Graham DY. Hp-normogram (normo-graham) for Assessing the Outcome of H. pylori Therapy: Effect of Resistance, Duration, and CYP2C19 Genotype. *Helicobacter* 2016; 21: 85-90 [PMID: 26612515 DOI: 10.1111/hel.12287]
35 Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 514-533 [PMID: 26694080 DOI: 10.1111/apt.13497]
36 O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C, Ladas S. Treatment of Helicobacter pylori Infection 2015. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 54-61 [PMID: 26372826 DOI: 10.1111/hel.12258]
37 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
38 Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65: 1439-1446 [PMID: 26935876 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311304]
39 Graham DY, Opekun AR, Osato MS, El-Zimaity HM, Lee CK, Yamaoka Y, Qureshi WA, Cadoz M, Monath TP. Challenge model for Helicobacter pylori infection in human volunteers. *Gut* 2004; 53: 1235-1243 [PMID: 15306577 DOI: 10.1136/gut.2004.042135]
40 Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC, Zou QM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464 [PMID: 26142048 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5]
41 Kuipers EJ, Peña AS, van Kamp G, Uyterlinde AM, Pals G, Pels NF, Kurz-Pohlmann E, Meuwissen SG. Seroconversion for Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342: 328-331 [PMID: 8101585

DOI: 10.1016/0140-6736(93)91473-Y]
42 Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and Helicobacter pylori. *J Infect Dis* 1993; 168: 219-221 [PMID: 8515114 DOI: 10.1093/infdis/168.1.219]
43 Nabwera HM, Nguyen-Van-Tam JS, Logan RF, Logan RP. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Kenyan schoolchildren aged 3-15 years and risk factors for infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 483-487 [PMID: 10833089 DOI: 10.1097/00042737-200012050-00002]
44 Ford AC, Forman D, Bailey AG, Cook MB, Axon AT, Moayyedi P. Who consults with dyspepsia? Results from a longitudinal 10-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 957-965 [PMID: 17313501 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01080.x]
45 Yallapragada SG, Nash CB, Robinson DT. Early-Life Exposure to Antibiotics, Alterations in the Intestinal Microbiome, and Risk of Metabolic Disease in Children and Adults. *Pediatr Ann* 2015; 44: e265-e269 [PMID: 26587819 DOI: 10.3928/00904481-20151112-09]
46 Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12 Suppl 2: 32-38 [PMID: 17991174 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00563.x]
47 Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z, Zhang G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011; 83: 253-260 [PMID: 21282951 DOI: 10.1159/000280318]
48 Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5903-5911 [PMID: 24914352 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5903]
49 Satoh K, Kimura K, Takimoto T, Kihira K. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 1998; 3: 236-240 [PMID: 9844064]
50 Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013; 62: 676-682 [PMID: 22698649 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302240]
51 Zhou L, Sung JJ, Lin S, Jin Z, Ding S, Huang X, Xia Z, Guo H, Liu J, Chao W. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after H. pylori eradication. *Chin Med J* (Engl) 2003; 116: 11-14 [PMID: 12667379]
52 Malfertheiner P, Peitz U. The interplay between Helicobacter pylori, gastro-oesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia. *Gut* 2005; 54 Suppl 1: i13-i20 [PMID: 15711003 DOI: 10.1136/gut.2004.041533]
53 Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y, Inoue M, Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H, Kumagai T, Kaminishi M, Tatematsu M. Effect of early eradication on Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 2003; 94: 235-239 [PMID: 12824915 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2003.tb01426.x]
54 Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397 [PMID: 18675689 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9]
55 Choi J, Kim SG, Yoon H, Im JP, Kim JS, Kim WH, Jung HC. Eradication of Helicobacter pylori after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 793-800.e1 [PMID: 24100112 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.057]
56 Yoon SB, Park JM, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter* 2014; 19: 243-248 [PMID: 25056262 DOI: 10.1111/hel.12146]
57 Saito D, Boku N, Fujioka T, Kakizoe T. Impact of H. pylori eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-Study): a randomized multi-center trial. *Gastroenterology* 2005; 128(Suppl 2): A4
58 Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF, You WC, Gail MH. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 488-492 [PMID: 22271764 DOI: 10.1093/jnci/djs003]
59 Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-1888 [PMID: 11106679]
60 Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-1249 [PMID: 15306578 DOI: 10.1136/gut.2003.034629]
61 Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, Leung WK, Ng EK, Lau JY, Lee YT, Yeung CK, Chao W, Chung SC. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7-14 [PMID: 10889149 DOI: 10.1053/gast.2000.8550]
62 Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-194 [PMID: 14722144 DOI: 10.1001/jama.291.2.187]
63 Wong BC, Zhang L, Ma JL, Pan KF, Li JY, Shen L, Liu WD, Feng GS, Zhang XD, Li J, Lu AP, Xia HH, Lam S, You WC. Effects of selective COX-2 inhibitor and Helicobacter pylori eradication

on precancerous gastric lesions. *Gut* 2012; 61: 812-818 [PMID: 21917649 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300154]
64 Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014; 348: g3174 [PMID: 24846275 DOI: 10.1136/bmj.g3174]
65 Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, Wu KC, Wu DC, Sollano J, Kachintorn U, Gotoda T, Lin JT, You WC, Ng EK, Sung JJ. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9: 279-287 [PMID: 18308253 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70072-X]
66 Vakil N, Talley N, van Zanten SV, Flook N, Persson T, Björck E, Lind T, Bolling-Sternevald E. Cost of detecting malignant lesions by endoscopy in 2741 primary care dyspeptic patients without alarm symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 756-761 [PMID: 19364542 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.03.031]
67 Moayyedi P, Dixon MF. Significance of Helicobacter pylori infection and gastric cancer: implications for screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7: 47-64 [PMID: 8995112]
68 Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996; 348: 150-154 [PMID: 8684154 DOI: 10.1016/S0140-6736(96)01501-2]
69 Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating Helicobacter pylori for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 933-947 [PMID: 24182612 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.09.005]
70 Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, Mason S, Mason J, Nathan J, Richards ID, Dowell AC, Axon AT. Effect of population screening and treatment for Helicobacter pylori on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. Leeds HELP Study Group. *Lancet* 2000; 355: 1665-1669 [PMID: 10905240 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02236-4]
71 Xie F, Luo N, Blackhouse G, Goeree R, Lee HP. Cost-effectiveness analysis of Helicobacter pylori screening in prevention of gastric cancer in Chinese. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24: 87-95 [PMID: 18218173 DOI: 10.1017/S0266462307080117]
72 Xie F, O'Reilly D, Ferrusi IL, Blackhouse G, Bowen JM, Tarride JE, Goeree R. Illustrating economic evaluation of diagnostic technologies: comparing Helicobacter pylori screening strategies in prevention of gastric cancer in Canada. *J Am Coll Radiol* 2009; 6: 317-323 [PMID: 19394572 DOI: 10.1016/j.jacr.2009.01.022]
73 Lane JA, Murray LJ, Noble S, Egger M, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, Harvey RF. Impact of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia, health resource use, and quality of life in the Bristol helicobacter project: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 199-204 [PMID: 16428249 DOI: 10.1136/bmj.38702.662546.55]
74 Mason J, Axon AT, Forman D, Duffett S, Drummond M, Crocombe W, Feltbower R, Mason S, Brown J, Moayyedi P. The cost-effectiveness of population Helicobacter pylori screening and treatment: a Markov model using economic data from a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 559-568 [PMID: 11876711 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01204.x]
75 Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. A community screening program for Helicobacter pylori saves money: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 129: 1910-1917 [PMID: 16344059 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.016]
76 Harvey RF, Lane JA, Nair P, Egger M, Harvey I, Donovan J, Murray L. Clinical trial: prolonged beneficial effect of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia consultations - the Bristol Helicobacter Project. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 394-400 [PMID: 20491744 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04363.x]
77 Laxminarayan R, Sridhar D, Blaser M, Wang M, Woolhouse M. Achieving global targets for antimicrobial resistance. *Science* 2016; 353: 874-875 [PMID: 27540009 DOI: 10.1126/science.aaf9286]
78 Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209-221 [PMID: 22129228 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04937.x]
79 Sirgel FA, Warren RM, Böttger EC, Klopper M, Victor TC, van Helden PD. The rationale for using rifabutin in the treatment of MDR and XDR tuberculosis outbreaks. *PLoS One* 2013; 8: e59414 [PMID: 23527189 DOI: 10.1371/journal.pone.0059414]
80 Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-1384 [PMID: 15306603 DOI: 10.1136/gut.2003.022111]
81 Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34-42 [PMID: 22580412 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302254]
82 Henry A, Batey RG. Enhancing compliance not a prerequisite for effective eradication of Helicobacter pylori: the HelP Study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 811-815 [PMID: 10086671 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.00856.x]
83 Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1833-1855 [PMID: 15330927 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40014.x]
84 Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, Levi S, O'Morain C, Cooper BT, Kerr GD, Dixon MF, Langworthy H, Piper D. One week triple therapy for Helicobacter pylori: a multicentre comparative study. Lansoprazole Helicobacter Study Group. *Gut* 1997; 41: 735-739 [PMID: 9462204 DOI: 10.1136/gut.41.6.735]

85 van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 2002; 324: 1306-1307 [PMID: 12039823 DOI: 10.1136/bmj.324.7349.1306]
86 Spahr L, Rubbia-Brandt L, Marinescu O, Armenian B, Hadengue A. Acute fatal hepatitis related to levofloxacin. *J Hepatol* 2001; 35: 308-309 [PMID: 11580158 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00082-4]
87 Apseloff G. Severe neutropenia among healthy volunteers given rifabutin in clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 591-592; discussion 592-593 [PMID: 14663461 DOI: 10.1016/j.clpt.2003.08.008]
88 Bhagat N, Read RW, Rao NA, Smith RE, Chong LP. Rifabutin-associated hypopyon uveitis in human immunodeficiency virus-negative immunocompetent individuals. *Ophthalmology* 2001; 108: 750-752 [PMID: 11297492 DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00586-8]
89 Yap TW, Gan HM, Lee YP, Leow AH, Azmi AN, Francois F, Perez-Perez GI, Loke MF, Goh KL, Vadivelu J. Helicobacter pylori Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PLoS One* 2016; 11: e0151893 [PMID: 26991500 DOI: 10.1371/journal.pone.0151893]
90 Pan KF, Zhang L, Gerhard M, Ma JL, Liu WD, Ulm K, Wang JX, Zhang L, Zhang Y, Bajbouj M, Zhang LF, Li M, Vieth M, Liu RY, Quante M, Wang LH, Suchanek S, Zhou T, Guan WX, Schmid R, Classen M, You WC. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016; 65: 9-18 [PMID: 25986943 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309197]
91 Harvey RF, Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P. Randomised controlled trial of effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux: Bristol helicobacter project. *BMJ* 2004; 328: 1417 [PMID: 15126313 DOI: 10.1136/bmj.38082.626725.EE]
92 Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, Harvey RF. Randomised clinical trial: Helicobacter pylori eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 922-929 [PMID: 21366634 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04610.x]
93 Lionetti E, Leonardi S, Lanzafame A, Garozzo MT, Filippelli M, Tomarchio S, Ferrara V, Salpietro C, Pulvirenti A, Francavilla R, Catassi C. Helicobacter pylori infection and atopic diseases: is there a relationship? A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17635-17647 [PMID: 25516679 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17635]
94 Yeh JM, Goldie SJ, Kuntz KM, Ezzati M. Effects of Helicobacter pylori infection and smoking on gastric cancer incidence in China: a population-level analysis of trends and projections. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 2021-2029 [PMID: 19642005 DOI: 10.1007/s10552-009-9397-9]
95 O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 230-240 [PMID: 28053340 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.195]
96 Lee YC, Lin JT. Screening and Treating Helicobacter pylori Infection for Gastric Cancer Prevention on the Population Level. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 Jan 14. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28087975 DOI: 10.1111/jgh.13726]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1338-1344

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1338

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

述评 EDITORIAL

中医药调控肝再生的研究进展及展望

李瀚旻

背景资料

中医药调控肝再生是中医药治疗肝脏病证的研究历经抗肝损伤、抗病毒、调节免疫、抗肝纤维化、抗肝癌等研究热点以后形成的新研究热点, 方兴未艾. 近些年来虽取得若干进展, 但在基础研究和临床应用方面均存在诸多亟待解决的关键科学问题, 有必要在总结的基础上, 加强研究, 推进发展.

李瀚旻, 湖北中医药大学附属医院(湖北省中医院、湖北省中医药研究院)肝病研究所 国家中医药科研细胞分子生物学三级实验室 国家中医药管理局慢性肝病肝肾论治重点研究室 湖北省武汉市 430061

李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中医药调控肝再生防治肝脏病的基础与临床应用研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373513, 81102531, 90709041, 30672590, 30271562; 国家中医临床研究基地(湖北)重点病种研究基金资助项目, Nos. JDZX2012054, JDZX2015172; 湖北省自然科学基金重点资助项目, No. 2011CDB463; 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20124230110001;武汉市科技局科技攻关武汉市重大科技产业化专项基金资助项目, No. 201260523199.

作者贡献分布: 本文由李瀚旻独立完成.

通讯作者: 李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430061, 湖北省武汉市武昌区胭脂路花园山4号, 湖北中医药大学附属医院(湖北省中医院、湖北省中医药研究院)肝病研究所, 国家中医药科研细胞分子生物学三级实验室, 国家中医药管理局慢性肝病肝肾论治重点研究室. lihanmin69@126.com
电话: 027-88929180

收稿日期: 2017-03-02
修回日期: 2017-04-05
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-28

Progress and prospect of regulation of liver regeneration by traditional Chinese medicine

Han-Min Li

Han-Min Li, Institute of Liver Diseases, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine (Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine); National Level-3 Laboratory of Cell Molecular Biology of Traditional Chinese Medicine Research; the State Administration of Traditional Chinese Medicine on the Treatment of Chronic Liver Disease in the Liver and Kidney of Key Research Laboratory, Wuhan 430061, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373513, No. 81102531, No. 90709041, No. 30672590 and No. 30271562; Research Project of Key Diseases of National Traditional Chinese Medicine (Hepatopathy) Clinical Research Center (Hubei Province), No. JDZX2012054 and No. JDZX2015172; Key Project of Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2011CDB463; Specialized Research Fund for the Doctoral Programs in Institution of Higher Education, No. 20124230110001; Key Subjects of Department of Science and Technology of Wuhan City, No. 201260523199.

Correspondence to: Han-Min Li, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Diseases, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine(Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine); National Level-3 Laboratory of Cell Molecular Biology of Traditional Chinese Medicine Research; the State Administration of Traditional Chinese Medicine on the Treatment of Chronic Liver Disease in the Liver and Kidney of Key Research Laboratory, 4 Huayuanshan, Yanzhi Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. lihanmin69@126.com

Received: 2017-03-02
Revised: 2017-04-05
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-28

Abstract

Using the traditional Chinese medicine to regulate liver regeneration is an important strategy for prevention and treatment of liver disease and the related diseases. In recent years, great progress has been made in this area, which includes at least the following several aspects. First, regulating liver injury and the imbalance of liver regeneration has improved the clinical curative effect of traditional Chinese medicine or combined traditional Chinese and Western medicine to prevent and treat liver disease and the related

同行评议者

蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心; 李江涛, 主任医师, 浙江大学医学院附属第二医院外科; 张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

diseases. Second, the research progress of marrow-based therapeutic targets has revealed the mechanisms underlying the therapeutic effects of traditional Chinese medicine or combined traditional Chinese and Western medicine to prevent and treat liver disease and the related diseases. Third, the effect way of overall dynamic fine regulation or early regulation has met the complex and changeable needs of liver regeneration regulation. Moreover, it has overcome the limitations of using single targets to regulate liver regeneration. Also, balanced assessment of curative effects and comprehensive judgment of outcome indicators have facilitated the clinical application of traditional Chinese medicine to regulate liver regeneration.

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

Key Words: Liver regeneration; Hepatic failure; Liver cirrhosis; Liver cancer; Essence of deficiency syndrome; Essence of marrow

Li HM. Progress and prospect of regulation of liver regeneration by traditional Chinese medicine. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1338-1344 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1338.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1338

摘要

中医药调控肝再生是防治肝病及其相关病证的重要策略, 已形成的研究热点方兴未艾. 近些年来取得的主要进展至少包括以下几个方面: 调控肝损伤与肝再生失衡提高了中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的临床疗效, “髓”为中心治疗靶点的研究进展揭示了中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的疗效机制, 整体动态微调早调的作用方式满足了肝再生调控复杂多变的需要, 解决了单靶点调控肝再生疗效有限的关键科学问题, 平衡协调的疗效考核与结局指标的综合判断为中医药调控肝再生的临床推广应用提供了途径和方法.

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

关键词: 肝再生; 肝衰竭; 肝硬化; 肝癌; 虚证本质; 髓本质

核心提要: 面对肝再生机制研究的迅速进展而具体调控肝再生的技术与方法相对缺乏的现实, 利用中医药具有丰富有效地调控肝再生的现实和潜在的作用特点和优势, 更加全面系统深入地研究中医药调控肝再生的疗效机制及其临床应用, 有助于提高中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的能力和水平.

李瀚旻. 中医药调控肝再生的研究进展及展望. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1338-1344 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1338.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1338

研发前沿

以干细胞为核心的再生医学已成为21世纪的重大研究方向之一, 这为肝病及其相关病证的防治提供了新的视角和新的机遇. 在认识到“髓”本质的生物学基础是干细胞及其组织微环境的基础上, 重点开展中医药通过影响肝干细胞及其组织微环境防治肝病及其相关病证, 具有重要的科学意义和临床价值.

0 引言

从外来的致病因素(病毒、细菌、寄生虫、酒精、毒素等)出发研究肝脏病证的防治取得很大进展, 使人类获得极大的健康受益, 但许多关键科学问题仍未完全解决, 面临诸多新的临床难题. 从人体内在机制(缩主因素)探讨解决肝脏病证的防治难题是学术界一直努力的方向之一, 近些年来获得更大的关注. 肝再生机制一直是学术界高度关注的肝脏病证发生发展的重要缩主因素, 经过近一个世纪的努力, 随着以干细胞为中心的再生医学迅速发展, 目前对肝再生调控机制的研究进展迅速, 但调控肝再生的手段与方法的研究进展相对缓慢, 具有高级别循证医学证据的调控肝再生的具体技术与方法十分有限. 目前已认识到肝再生调控不仅是肝脏局部的作用, 而是人体内动态变化的整体综合效应, 故采用调控肝再生的手段与方法防治肝脏病证必须坚持整体动态调控的理念, 孤立片面的治疗方法往往无法满足多方面和千变万化调控肝再生的需要, 疗效有限[1,2]. 中医药由于其多靶点、多途径、多层次、多系统、多时限整体动态微调早调的作用特点满足了调控肝再生多方面和复杂多变的需要, 是中医药治疗肝脏病证的重要疗效机制之一, 已渐趋形成研究热点. 本文就近些年来该领域所取得的研究进展进行简要综述, 旨在引起广大科技和临床工作者的关注, 推动和提升中医药调控肝再生防治肝脏病及其相关病证的研究.

1 调控肝损伤与肝再生失衡的作用机制

中医药治疗肝脏病证的研究历经抗肝损伤、抗病毒、调节免疫、抗肝纤维化、抗肝癌等研究热点以后, 目前正在形成中医药调控肝再生的新研究热点[3]. 过去的研究大多分别研究中医药抗肝损伤或中医药调控肝再生的作用

创新盘点

有学者盘点2016年度*Hepatology*杂志十大重磅研究之首是“肝硬化患者骨髓情况研究”, 研究的结论是日益严重的肝硬化引起造血龛紊乱和造血干细胞的损失, 导致了血液和免疫障碍, 减少潜在的再生. 认为恢复骨髓功能可为肝硬化的治疗提供新的治疗选择. 中医“补肾生髓成肝”的治疗法则以“髓”(骨髓、脑髓、精髓)为治疗靶点, 已开展一系列基础与临床研究, 经过20多年的努力, 获得了一系列通过影响“髓”(骨髓、脑髓、精髓)防治肝病及其相关病证的有效方案和方药, 提高了临床疗效, 揭示了相关疗效机制.

及其机制, 随着研究的深入和认识的提高, 揭示了虚证本质的生物学基础是病理损伤与再生修复的失衡, 近些年来逐渐形成中医药协调肝损伤与肝再生治疗肝病及其相关病证的调控机制[4]. 从中医生机学说的新视角认识肝病相关虚证本质, 可将肝脏病证的病程进展大致分为以下几种发展趋势或转归模式: 第一种是短暂较轻的肝损伤可通过诱导的肝再生机制修复已损伤的肝脏组织结构, 肝损伤与肝再生之间只是暂时失衡, 很快恢复平衡状态, 生理机能未受到明显影响, 不会形成肝病相关的虚证, 病证趋向康复. 多数“自愈性”肝脏病证遵循此发展趋势或转归模式. 第二种是肝损伤太过严重和/或太过紧急, 超出肝再生机制的修复能力, 患者来不及和/或不足以再生修复急重的肝损伤, 肝损伤与肝再生严重失衡, 患者将因肝脏功能急性衰竭而亡. 来不及抢救的危急重症肝衰竭患者遵循此发展趋势或转归模式. 第三种是肝损伤虽不急不重, 但会反复或持续存在, 终致肝再生修复机制紊乱而出现肝损伤与肝再生失衡, 影响肝脏组织重构和功能恢复而形成肝病相关的“虚证”, 或“虚实夹杂”之证. 进行性的无法根治的慢性肝脏病证遵循此发展趋势或转归模型. 由此可见, 防治肝脏病证发生发展的基本大法之一是调控肝损伤与肝再生失衡, 即一方面要减少减轻肝损伤, 最好是杜绝肝损伤; 另一方面是要维持或促进正常的肝再生修复机制, 防止或改善异常的再生修复机制, 即调控肝再生. 由于一方面是因为原发性肝损伤总是存在, 有肝病必有肝损伤, 不可能杜绝, 另一方面是因为即使原发性肝损伤不再存在(原发病因被根除或有效控制), 还会因为肝再生机制紊乱和/或其他已形成的不可逆转的病理机制造成的继发性肝损伤大量存在, 故通过调控肝再生以改善或纠正肝损伤与肝再生失衡就成为不可或缺的防治肝脏病证发生发展的根本大法之一. 正常情况下, 减轻和减少肝损伤有利于肝再生修复, 调控肝再生修复亦有利于减轻和减少肝损伤, 二者互惠互利, 相得益彰, 良性循环. 如此则调控肝损伤与肝再生失衡的效率最高, 治疗效果最佳, 否则将影响调控效率, 疗效欠佳, 甚至无效.

大量中医/中西医结合方案治疗肝衰竭提高临床疗效的临床实践证实了通过调控肝损伤与肝再生失衡的作用机制降低肝衰竭死亡率, 减少减轻并发症, 提高生存质量的科学性和先进性[5-12]. 中医认为湿热疫毒是肝衰竭的主要病因, 湿热疫毒引起的肝脏病理变化主要是炎症损伤坏死, 应用一些清热利湿解毒的中药具有抗炎抗肝损伤和调控肝再生的双重作用. 最常用的药物如大黄及其复方制剂、茵陈及其复方制剂、甘草及其现代制剂(甘草酸苷、甘草酸二胺口服及静脉制剂)等. 动物及临床试验证实, 大黄能减轻肝衰竭动物或患者的肝损伤, 减轻肠原性内毒素血症所致的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6等炎症因子对肝细胞的损伤, 促进肝再生[13,14]. 茵陈的水溶活性成分具有降低肝损伤动物模型谷丙转氨酶、谷草转氨酶活性, 升高超氧化物歧化酶活性发挥抗氧化损伤的作用. IL-6和TNF-α是肝再生启动的必要肝再生调控因子, 但若过度表达又成为炎症介质导致肝损伤, 茵陈能抑制肝组织IL-6、TNF-α等炎症介质的过度表达发挥抗炎保肝作用. 另一方面, 茵陈还能通过增加核糖核酸和肝糖原, 促进蛋白质合成, 促进肝再生, 加速坏死肝组织的修复[15]. 茵陈合剂能降低爆发性肝衰竭模型大鼠TNF-α表达, 促进肝细胞生长因子表达, 抑制肝细胞凋亡[16]. 茵陈醇提取物对FFA的肝毒性具有直接的和高强度的干预作用, 其机制可能与抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的过度活化有关[17,18]. 甘草中的有效成分甘草酸和甘草次酸能减轻动物药源性和化学性肝损伤引起的肝脏变性和坏死, 起显著的抗炎保肝作用, 对炎症损伤发生发展的多个环节均有不同程度的对抗作用[19]. 肝窦内皮细胞在肝损伤的发生发展中起着非常重要的作用, 沈丽等[20]发现异甘草素及甘草酸二胺盐对$CoCl_2$诱导的SK-HEP-1细胞缺氧损伤有显著防护作用, 同时显著改善$CoCl_2$诱导的SK-HEP-1细胞NO含量及NOS活性, 降低活性氧含量. 有研究[21]表明, 重症肝炎和肝衰竭患者的NF-κB信号的表达明显低于正常或轻度肝损伤患者. 特异性增强肝细胞内NF-κB信号表达可减轻肝损伤, 促进肝细胞再生修复[22]. 邱惠萍等发现, 复方甘草酸苷可通过调节NF-κB通路降低小鼠急性肝损伤严重程度[23]

2 “髓”为中心的治疗靶点

“髓生肝”是《内经》重要学术思想, 其中的

“髓”有骨髓、脑髓和精髓之分[24,25], 近些年来的研究[26]揭示了“髓”本质的生物学基础是干细胞及其组织微环境. “生肝”至少包括“髓”直接转化生成肝和调控转化生成肝两种肝再生修复机制. 中医药通过“髓”的中心环节, 使“髓”的病理生理变化符合和满足发生发育或再生修复(“生机”)的需要, 以维持或促进“髓生肝”的生理状态, 预防或改善“髓失生肝”的病理机制(改“不生”为“旺生”, 变“乱生”为“常生”, 使之恢复到“髓生肝”的生理状态). 简言之, “生髓”即“使髓生”, 维护或促进“髓”处于正常的生理状态[27]. 综合运用以下两方面的策略, 一方面维护或促进肝干细胞及其组织微环境的正常生理状态; 一方面防止或改善肝干细胞及其组织微环境的异常病理状态, 二者相得益彰.

最近有学者研究[28]发现, 日益严重的肝硬化引起造血龛紊乱和造血干细胞的损失, 导致了血液和免疫功能障碍, 减少潜在的再生, 认为恢复骨髓功能可为肝硬化的治疗提供新的治疗选择. 中医药针对“髓”为中心的治疗靶点制定“补肾生髓成肝”的治疗法则有效地指导肝病及其相关病证的防治. 近20多年来, 我们研究团队[29-40]围绕“补肾生髓成肝”的治疗法则开展了一系列深入实验与临床研究. 结果表明, “补肾生髓成肝”具有延缓、阻止、甚或逆转慢性肝病肝衰竭、肝硬化及肝癌的发生发展, 获得较高级别循证医学证据. 体现“补肾生髓成肝”治疗法则的左归丸、地五养肝胶囊、抗毒软坚胶囊、姜黄胶囊等的疗效机制涉及下丘脑-垂体-肝轴、神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络、骨髓干细胞转化为肝脏细胞、肝组织微环境等多个途径与环节. 采用交叉性别骨髓移植模型、多种肝损伤动物模型、MSG-大鼠-肝再生模型、骨髓干细胞与肝细胞共培养技术、基因芯片技术、蛋白质质谱分析技术、酵母双杂交和免疫共沉淀技术揭示了多个“补肾生髓成肝”影响骨髓干细胞转化肝细胞的关键蛋白质(14-3-3蛋白、葡萄糖调节蛋白78、组蛋白H4及多种酶类)及其相互作用机制. 发现多个“补肾生髓成肝”调控肝再生相关的Wnt、丝裂原活化蛋白激酶、转化生长因子-β(transforming growth factor β, TGF-β)、Jak-STAT、凋亡、Toll样受体等多个信号通路.

3 整体动态微调早调的作用方式

由于再生修复过程和机制极其复杂多变, 要保持或促进再生修复的干细胞微环境正常必须多靶点、多途径、多层次、多通路、多时限地综合调节, 显然单靶点的化学药无法满足如此要求, 故目前尚没有确实有效(缺乏高级别循证医学证据)的调控再生修复的单靶点化学药. 中医药具有成分复杂和整体动态微调的综合调节优势, 完全满足调控再生修复的需要. 中医药利用脏腑组织的自然愈合能力使脏腑组织的损伤得以再生修复, 重建恢复脏腑组织的结构和功能, 在维持或改良再生修复的干细胞微环境方面具有顺其自然, 因势利导, 动态变化, 逆转病势, 整体调节, 安全性高和有效性肯定的特点[41]. 已知IL-6、TNF-α是肝脏炎症诱导因子, 过度表达诱导肝脏炎症损伤, 与肝病严重程度呈正相关[42]. 目前发现中医药可以通过抑制IL-6、TNF-α的过度表达减轻肝脏的炎症损伤[43-45].

过去曾一直关注肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖与活化是肝纤维化关键环节, 治疗主要着眼于如何抑制HSC的增殖活化. 但随着研究的深入逐渐认识到, HSC作为干细胞龛的组成部分在肝再生过程中也发挥了重要作用[46]. 近些年来证实HSC还具有多向分化潜能, 在一定条件下可分化为肝细胞及血管内皮细胞, 可直接参与肝损伤修复的细胞再生[47]. 从调控肝再生角度考虑对HSC的影响, 就不必一味强调抑制HSC的增殖与活化, 而是更加关注如何调控HSC的分化方向, 促进肝再生修复的协调发展. TGF-β1、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)/间质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)、Hedgehog(Hh)信号通路是影响HSC增殖活化及分化方向的重要机制[48]. 我们的研究发现中药复方地五养肝胶囊具有抑制TGF-β1的过度表达, 抑制Hh信号通路的过度激活的作用, 并通过抑制HSC的EMT过程和/或促进其MET过程(调控EMT/MET失衡)是防治肝纤维化发生发展和促进肝再生修复[49-51].

目前的研究[52,53]证实, 卵圆细胞是肝再生修复的重要肝干细胞之一, 当肝细胞增殖受抑制或肝细胞再生不足以满足再生修复时, 卵圆细胞增殖成为肝再生修复的重要途径. 但卵圆细胞又是肝癌的祖细胞, 大量长期过度

应用要点

从中医平衡协调的疗效考核理念结合结局指标是推进中医药调控肝再生防治肝病及其相关病证临床应用的有效途径, 采用现代科技手段有意识测量人体内存在的肝损伤/肝再生失衡、肝主生发/肝失生发失衡、髓生肝/髓失生肝失衡、上皮间质转化/间质上皮转化失衡等病因病机的“叠加态”就会获得相应的指标体系, 采用中医药干预上述“叠加态”, 促进肝再生正常化, 获得较好的临床结局.

同行评价
本文综述了近些年来中医药调控肝再生在防治肝病及其相关病证方面取得的主要进展，旨在引起广大科技和临床工作者的关注，推动和提升中医药调控肝再生防治肝脏病及其相关病证的研究.

增殖有可能促进肝癌的发生发展[54]. 有研究发现, 中药复方地五养肝胶囊在早中期能促进2-AAF/PH模型大鼠骨髓干细胞和肝内卵圆细胞增殖和分化, 有利于肝脏再生修复, 中晚期则能抑制肝卵圆细胞的过度增殖和异常分化, 有利于防治肝细胞癌变. 地五养肝胶囊抑制Wnt/β-catenin通路的过度激活可能是其抑制卵圆细胞过度增殖、异常分化的分子机制, 调控2-AAF/PH大鼠模型多个肝再生相关细胞因子(TNF-α、IL-1、GRO/KC、血管内皮生长因子、干扰素-γ)的表达, 使之更加趋向于正常组, 从而通过改善肝再生微环境, 抑制卵圆细胞的过度增殖和异常分化, 防治肝癌前病变的发生发展[55]. 采用Solt-Farbe二步法复制肝癌大鼠模型(存在肝细胞再生受抑制, 卵圆细胞过度增殖的肝再生微环境)进行实验, 发现HCC的发生发展存在骨髓干细胞转化肝癌干细胞的病理机制, 地五养肝胶囊具有抑制肝癌发生发展的作用, 其作用机制可能是抑制骨髓干细胞转化肝癌干细胞, 促进肝细胞再生修复, 抑制卵圆细胞过度增殖, 调控EMT/MET失衡(抑制EMT、促进MET), 影响JAK/STAT、Ras/Raf/Mek/Erk信号通路相关蛋白的表达, 改善肝再生微环境而抑制肝癌发生发展[56-58].

4 平衡协调的疗效考核

正常肝再生与异常肝再生在临床上难以区分界定, 适合临床应用的评价正常或异常肝再生客观量化的指标体系难以建立是阻碍中医药调控肝再生临床应用的关键科学问题[1]. 我们试从中医平衡协调的疗效考核理念解决这一关键科学问题, “中医”的重要含义之一是指调适居中的医, “中”即正常, 将生命机制维护至正常(中)的“医”即中医. 中医药调控肝再生主要采用天然或自然的方法将肝再生修复的生命机制调适至正常状态(肝再生正常化). 主要作用机制是将病理的失衡机制转化为正常的平衡机制, 故疗效判断标准是“以平为期”. 肝脏病证的发生发展存在肝损伤/肝再生失衡、肝主生发/肝失生发失衡、髓生肝/髓失生肝失衡、EMT/MET失衡等病因病机, 通过建立肝损伤/肝再生失衡、肝主生发/肝失生发失衡、髓生肝/髓失生肝失衡、EMT/MET失衡等指标体系和疗效标准, 界定一个平衡协调量的相对范围, 同时考察中医药干预后的指标体系在正常与异常之间的变化趋势, 结合结局指标综合判断疗效[59-62].

在慢加急性(亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭患者中存在肝肾精虚兼夹证, 根据肝肾精虚证本质的生物学基础之一是肝损伤与肝再生失衡的认识, 我们将反映肝损伤与肝再生失衡的生物学指标采用悬液芯片技术进行动态检测, 结果发现, 采用“补肾生髓成肝”治疗法则指导的中西医结合方案治疗的慢加急性(亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭患者肝损伤与肝再生失衡的指标体系具有显著的平衡协调的作用, 即通过减轻减少肝损伤, 促进肝再生修复, 使肝损伤/肝再生趋于平衡协调, 结合结局指标(死亡率、并发症发生率、生存质量积分)判断, 中医药调控肝再生是降低慢加急性(亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭患者死亡率、减轻减少并发症发生率、改善生存质量的重要作用机制之一[63,64].

5 机遇与挑战

肝再生机制研究的迅速进展而具体调控肝再生的技术与方法相对缺乏的现实, 中医药具有丰富有效地调控肝再生的现实和潜在的作用特点和优势, 为中医药通过调控肝再生防治肝病及其相关病证的基础与临床应用研究, 提高中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的能力和水平带来了极大的机遇. 但面对中医药的复杂成分与肝再生复杂机制之间更为复杂的相互作用机制, 以及临床推广应用的诊疗标准体系不够完善的现实, 又为中医药调控肝再生的基础与临床应用研究提出了不可逾越的挑战. 各种系统生物学技术与方法和临床医学的不断完善与发展为解决上述复杂问题提供途径和希望, 循证医学证据与真实世界大数据的结合也为中医药调控肝再生的临床研究与应用提供了广阔的空间. 因此, 我们有理由相信随着科学技术的迅速进展和中医药调控肝再生的基础与临床研究的不断深入, 机遇大于挑战, 一定会找到克服困难的方法, 为人类的健康事业做出应有的贡献.

6 结论

中医药调控肝再生是防治肝病及其相关病证的重要作用机制之一, 是提高中医/中西医结合, 或整合医学防治肝病及其相关病证能力和

水平的重要策略与途径. 中医药成分复杂、采用自然疗法、整体动态微调早调、个体化诊疗的作用特点满足肝再生调控复杂多变的需要, 具有现实和潜在的优势, 在前期研究成果的基础上, 有必要更加全面系统深入地研究和临床推广应用, 发扬光大.

7 参考文献

1 李瀚旻. 调控肝再生的研究进展与展望. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3337-3343
2 李瀚旻. 神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 193-196
3 李瀚旻. 全面系统深入地研究中医药调控肝再生(专论). 中西医结合肝病杂志 2007; 17: 129-132
4 李瀚旻. 虚证本质与生机学说. 中华中医药学刊 2011; 29: 2157-2160
5 钱英. 截断逆挽法治疗慢性重型肝炎. 北京中医药 2008; 27: 85-86
6 胡建华, 钱英, 姚乃礼, 聂广, 吴其凯, 李晓东, 勾春燕, 杨华升, 李秀惠. “截断逆挽法”治疗慢性乙型重型肝炎临床疗效观察. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 200-203
7 王立福, 李筠, 李丰衣, 张晓峰, 张明香, 曹武奎, 李芹, 温贤敏, 毛德文, 孙克伟, 周小舟, 田德英, 过建春, 杨大国, 李秀惠, 杨宏志, 王宪波, 卓蕴慧, 张琴, 李瀚旻, 扈晓宇, 赵伟, 张复春, 何丽云. 中医辨证联合西药治疗慢加急性(亚急性)肝衰竭多中心随机对照研究. 中医杂志 2013; 54: 1922-1925
8 党中勤, 杨国红, 马应杰, 赵长普, 余金钟, 席玉红, 王红霞. 中医多途径给药对乙型肝炎慢加急性肝衰竭西医常规疗法的增效作用. 中医杂志 2012; 53: 2109-2111
9 刘慧敏, 王宪波, 侯艺鑫, 高方媛, 孙凤霞, 江宇泳, 杨志云, 杜宏波, 王晓静, 周桂琴, 杨玉英, 王融冰. 解毒凉血方加减治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭的随机对照临床研究. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 412-417
10 陈月桥, 毛德文, 唐农, 刘力红, 王娜. 茵陈四逆汤加减治疗慢加急性肝衰竭. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 163-166
11 黄古叶, 毛德文, 龙富立, 黄彬, 黄智芬, 李达芬, 邱华, 陈闯, 张荣臻, 吕建林, 曾芳. 大黄煎剂保留灌肠治疗肝性脑病的多中心临床研究. 辽宁中医杂志 2011; 7: 1364-1366
12 扈晓宇, 张扬, 陈果, 钟森, 范昕建. 大剂量清热化瘀中药对乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭生存影响的前瞻性队列研究. 中西医结合学报 2012; 10: 176-185
13 武希平, 郭文栋, 马学惠. 大黄对爆发性肝衰竭肝损伤及肝再生的影响. 中华肝脏病杂志 1999; 7: 37-38
14 史文丽, 刘飞飞, 孙永强. 中医药防治乙型肝炎肝衰竭发生机制中三重因素的思路与方法. 现代中医临床 2010; 17: 35-37
15 刘春娜, 刘新宇, 杨菁, 吴国强, 王洪新. 藏茵陈对肝脏保护作用及其相关机制研究. 时珍国医国药 2009; 20: 2987-2989
16 杨梅, 王卫东, 张丽娟, 刘艳欣, 马淑霞. 纳米茵陈合剂对爆发性肝衰竭模型大鼠血清TNF-α及HGF表达影响的实验研究. 哈尔滨医科大学学报 2008; 42: 367-370
17 陈少东, 冯琴, 彭景华, 许丽莉, 刘平, 刘成, 胡义扬. 茵陈醇提取物抗游离脂肪酸对体外培养HepG2细胞脂毒性的作用及机制研究. 中国中药杂志 2009; 34: 2373-2378
18 孙涛, 陈炜. 茵陈药理作用研究进展. 中药与临床 2010; 1: 59-61
19 祁增, 郑炳真, 刘金平, 李平亚. 甘草生物活性的研究进展. 特产研究 2016; 38: 71-76
20 沈丽, 陶艳艳, 赵志敏, 刘洪亮, 刘成海. 甘草抗肝窦内皮细胞缺氧损伤的活性成分筛选. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 227-230
21 Shin T, Kuboki S, Lentsch AB. Roles of nuclear factor-kappaB in postischemic liver. *Hepatol Res* 2008; 38: 429-440 [PMID: 18034829 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00303.x]
22 Wu J, Zern MA. NF-kappa B, liposomes and pathogenesis of hepatic injury and fibrosis. *Front Biosci* 1999; 4: D520-D527 [PMID: 10369809 DOI: 10.2741/A447]
23 邱惠萍, 李小六, 饶和平. 甘草酸通过调节NF-κB通路影响小鼠急性肝损伤机制的研究. 重庆医学 2016; 45: 4211-4213
24 李瀚旻. 肾藏精的科学内涵. 中医杂志 2009; 50: 1061-1064
25 李瀚旻. EMT/MET失衡与“髓失生肝”. 中西医结合肝病杂志 2012; 21: 385-389
26 李瀚旻. 髓本质研究进展. 湖北中医药大学学报 2015; 17: 100-103
27 李瀚旻. 论“补肾生髓成肝”治疗法则. 中华中医药学刊 2012; 30: 937-940
28 Bihari C, Anand L, Rooge S, Kumar D, Saxena P, Shubham S, Sukriti N, Kumar G, Pamecha V, Sharma S, Rastogi A, Kumar A, Sarin SK. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver. *Hepatology* 2016; 64: 1273-1288 [PMID: 27486864 DOI: 10.1002/hep.28754]
29 李瀚旻, 张六通, 邱幸凡, 梅家俊, 王平. 左归丸改善MSG-肝再生-大鼠肝肾精血亏虚证的作用机制研究. 湖北中医学院学报 2001; 3: 30-33
30 李瀚旻, 杨木兰, 梅家俊, 张六通, 邱幸凡. 左归丸对大鼠转化生长因子-α、β及其受体表达的影响. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 307-308
31 Li HM, Gao X, Yang ML, Mei JJ, Zhang LT, Qiu XF. Effects of Zuogui Wan on neurocyte apoptosis and down-regulation of TGF-beta1 expression in nuclei of arcuate hypothalamus of monosodium glutamate -liver regeneration rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2823-2826 [PMID: 15334678 DOI: 10.3748/wjg.v10.i19.2823]
32 李瀚旻, 高翔, 周密思. 左归丸针对性调节MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达. 中国中医基础医学杂志 2005; 11: 595-598
33 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴, 李晶津. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的研究. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2818-2822
34 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的分子机制研究. 中医杂志 2006; 47: 778-780
35 李瀚旻, 晏雪生, 罗建君, 李晶津, 高翔, 明安萍, 彭亚琴. 左归丸药物血清促进骨髓间质细胞转化为肝细胞的作用. 中国组织工程与临床康复 2007; 11: 5465-5468
36 李瀚旻, 桂文甲, 李晶津, 高翔, 晏雪生, 程湧. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝再生相关基因信号通路的影响. 中国组织工程研究 2008; 12: 6069-6073
37 高翔, 李瀚旻, 晏雪生. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝组织Wnt信号通路的影响. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 29-31
38 李瀚旻, 高翔, 晏雪生. 基于骨髓干细胞与肝组织细

胞共培养体系的左归丸血清药理学研究. 中国组织工程研究与临床康复 2010; 14: 3527-3532
39 宋红丽, 李瀚旻, 林立生, 高翔, 赵宾宾, 张军, 吴雨, 晏雪生, 肖玲. 地五养肝胶囊对肝肾精虚大鼠肝再生的影响. 中西医结合肝病杂志 2013; 23: 90-92
40 李瀚旻. “补肾生髓成肝”治疗肝脏病的基础及临床应用. 世界科学技术-中医药现代化 2013; 15: 1425-1428
41 李瀚旻. 中医再生医学概论. 中华中医药学刊 2008; 26: 2309-2312
42 武骁勇, 黄博, 冯变喜. 肝再生的分子机制研究进展. 中国医药科学 2012; 2: 64-66
43 张爱民. 清热解毒利湿法治疗慢性重型肝炎的临床疗效及其作用机制探讨. 江西中医药 2012; 43: 23-27
44 高湲, 陈桂敏, 梁振钰, 谢毅强. 细胞因子对肝纤维化影响的中医药研究进展. 海南医学 2013; 24: 111-113
45 李艺, 马素平. TNF-α、IL-6与乙肝的相关性研究及中医药对其的影响. 中医临床研究 2015; 7: 146-148
46 Friedman SL. Hepatic fibrosis-overview. *Toxicology* 2008; 254: 120-129 [PMID: 18662740 DOI: 10.1016/j.tox.2008.06.013]
47 Kordes C, Sawitza I, Müller-Marbach A, Ale-Agha N, Keitel V, Klonowski-Stumpe H, Häussinger D. CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 410-417 [PMID: 17118341 DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.11.029]
48 李瀚旻. 从调控肝再生探讨肝纤维化的防治. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 992-994
49 Shen X, Cheng S, Peng Y, Song H, Li H. Attenuation of early liver fibrosis by herbal compound "Diwu Yanggan" through modulating the balance between epithelial-to-mesenchymal transition and mesenchymal-to-epithelial transition. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 418 [PMID: 25345787 DOI: 10.1186/1472-6882-14-418]
50 程思思, 沈昕, 彭瑜, 李瀚旻. 地五养肝胶囊对肝纤维化大鼠肝组织EMT/MET的影响. 时珍国医国药 2015; 26: 826-829
51 沈昕, 彭瑜, 程思思, 李瀚旻. 地五养肝胶囊对肝纤维化大鼠肝脏Hedgehog通路的调节作用. 中华中医药杂志 2015; 30: 2955-2957
52 Dusabineza AC, Van Hul NK, Abarca-Quinones J, Starkel P, Najimi M, Leclercq IA. Participation of liver progenitor cells in liver regeneration: lack of evidence in the AAF/PH rat model. *Lab Invest* 2012; 92: 72-81 [PMID: 21912377 DOI: 10.1038/labinvest.2011.136]
53 Dezső K, Papp V, Bugyik E, Hegyesi H, Sáfrány G, Bödör C, Nagy P, Paku S. Structural analysis of oval-cell-mediated liver regeneration in rats. *Hepatology* 2012; 56: 1457-1467 [PMID: 22419534 DOI: 10.1002/hep.25713]
54 Zhang W, Chen XP, Zhang WG, Zhang F, Xiang S, Dong HH, Zhang L. Hepatic non-parenchymal cells and extracellular matrix participate in oval cell-mediated liver regeneration. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 552-560 [PMID: 19195056 DOI: 10.3748/wjg.15.552]
55 Zhao BB, Li HM, Gao X, Ye ZH, Cheng SS. The herbal compound “diwu yanggan” modulates liver regeneration by affecting the hepatic stem cell microenvironment in 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 468303 [PMID: 25628749 DOI: 10.1155/2015/468303]
56 Li H, Zhang L. Liver regeneration microenvironment of hepatocellular carcinoma for prevention and therapy. *Oncotarget* 2017; 8: 1805-1813 [PMID: 27655683 DOI: 10.18632/oncotarget.12101]
57 Li HM. Microcirculation of liver cancer, microenvironment of liver regeneration, and the strategy of Chinese medicine. *Chin J Integr Med* 2016; 22: 163-167 [PMID: 26919996 DOI: 10.1007/s11655-016-2460-y]
58 李瀚旻. 基于“补肾生髓成肝”的肝癌三级预防方案的构建与应用. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 369-372
59 李瀚旻. EMT/MET失衡与“髓失生肝”. 中西医结合肝病杂志 2012; 21: 385-389
60 李瀚旻. 慢性肝病“肝肾精虚”证的客观量化标准. 世界科学技术−中医药现代化 2013; 15: 1429-1432
61 李瀚旻. 肝硬化“虚积互生”的病机探讨. 中华中医药学刊 2015; 33: 2825-2827
62 李瀚旻. 神经−内分泌−免疫−肝再生调控网络. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 193-196
63 Li HM, Ye ZH, Zhang J, Gao X, Chen YM, Yao X, Gu JX, Zhan L, Ji Y, Xu JL, Zeng YH, Yang F, Xiao L, Sheng GG, Xin W, Long Q, Zhu QJ, Shi ZH, Ruan LG, Yang JY, Li CC, Wu HB, Chen SD, Luo XL. Clinical trial with traditional Chinese medicine intervention ''tonifying the kidney to promote liver regeneration and repair by affecting stem cells and their microenvironment'' for chronic hepatitis B-associated liver failure. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18458-18465 [PMID: 25561817 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18458]
64 李瀚旻. 中医药调控肝再生的基础与临床. 第1版. 武汉: 华中科技大学出版社, 2016: 635-638

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1345-1351

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1345

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

述评 EDITORIAL

蔗糖酶–异麦芽糖酶缺乏与腹泻的研究进展

郭艳芳, 龙承星, 刘又嘉, 贺 璐, 舒 兰, 谭周进

郭艳芳, 舒兰, 湖南中医药大学第一附属医院儿科 湖南省长沙市 410007

龙承星, 刘又嘉, 贺璐, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生态学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573951.

作者贡献分布: 本文综述由郭艳芳、龙承星、刘又嘉及贺璐完成; 谭周进与舒兰审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室.
tanzhjin@sohu.com
电话: 0731–85381154

收稿日期: 2017–03–04
修回日期: 2017–04–06
接受日期: 2017–04–17
在线出版日期: 2017–05–28

Sucrase-isomaltase deficiency and diarrhea

Yan-Fang Guo, Cheng-Xing Long, You-Jia Liu, Lu He, Lan Shu, Zhou-Jin Tan

Yan-Fang Guo, Lan Shu, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Cheng-Xing Long, You-Jia Liu, Lu He, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573951.

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2017-03-04
Revised: 2017-04-06
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-05-28

Abstract

In the intestine, the most important form of sucrase is sucrase-isomaltase (SI), which is an abundant enteric enzyme and accounts for all the sucrase activity, most of the isomaltase activity, and 60%-80% of the maltose activity in the intestine. Sucrosease-isomaltase deficiency (SID) leads to poor absorption of disaccharides, intestinal dysfunction, malnutrition, limited body growth and development, and may even endanger the life. Diarrhea is the most important clinical manifestation of SID. Adjusting the intestinal SI activity has been used to treat diarrhea, and measurement of SI activity can be used for clinical diagnosis. In this paper, we discuss the relationship between SID and diarrhea.

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

Key Words: Sucrase-isomaltase deficiency; Diarrhea; Review

Guo YF, Long CX, Liu YJ, He L, Shu L, Tan ZJ. Sucrase-isomaltase deficiency and diarrhea. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1345-1351 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1345.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1345

摘要

蔗糖酶-异麦芽糖酶(sucrase-isomaltase, SI)是蔗糖酶在肠道内最主要的存在形式, 是最

背景资料

蔗糖酶-异麦芽糖酶(sucrase-isomaltase, SI)存在于小肠绒毛刷状缘的黏膜表面, 其包含了所有的蔗糖酶活性, 大部分的异麦芽糖酶活性及约60%-80%的麦芽糖酶活性, 可将蔗糖、异麦芽糖、麦芽糖水解为葡萄糖、果糖等单糖. 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症(sucrase-imaltase deficiency, SID)会导致二糖吸收不良, 生长发育落后. 腹泻是其最主要的临床表现. 本文主要阐述SID与腹泻的关系、研究进程以及诊疗手段, 促进SI在药理方面的研究.

同行评议者

缪梓萍, 主任医师, 浙江省疾病预防控制中心传染病防制所; 王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心

研发前沿

研究发现*SI*基因固定位于第3(3q25-26)染色体上, 为常染色体隐性遗传. SI发挥正常生理作用前需要在细胞中通过内质网N-糖基化和高尔基体O-糖基化加工合成, 随后转运至小肠绒毛刷状缘黏膜表面发挥正常生理作用. 基因突变、突变酶在内质网中的累积以及酶的结构特征等因素都会使SI功能发生障碍. 由于SID临床表现的非特异性, 目前的研究主要通过*SI*基因的测序和潜在致病性SI蛋白变体的分子分析促进诊断.

丰富的肠道二糖酶, 其包含了所有的蔗糖酶活性, 大部分的异麦芽糖酶活性及60%-80%的麦芽糖酶活性. 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症(sucrase-isomaltase deficiency, SID)是由于该二糖酶缺乏导致二糖吸收不良, 肠道正常生理功能受损, 机体营养不良, 生长发育落后, 甚至产生危及生命的胃肠道症状. 其最主要的临床表现是腹泻. 临床上通过调整肠道SI活性来治疗腹泻, 并将SI活性用于临床诊断. 本文主要阐述SID与腹泻的关系、研究进程以及诊疗手段, 促进SI在药理方面的研究.

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

关键词: 蔗糖酶–异麦芽糖酶缺乏; 腹泻; 综述

核心提要: 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症(sucrase-isomaltase deficiency, SID)主要是因基因突变后蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏出现的以腹泻为主要表现的临床综合征. 但SID的传统检测方法具有创伤性, 因此开展SID的药理研究, 促进诊疗手段的提高具有重要意义.

郭艳芳, 龙承星, 刘又嘉, 贺璐, 舒兰, 谭周进. 蔗糖酶–异麦芽糖酶缺乏与腹泻的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1345–1351 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1345.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1345

0 引言

蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症(sucrase-isomaltase deficiency, SID)主要是由基因突变后蔗糖酶-异麦芽糖酶(sucrase-isomaltase, SI)缺乏二糖吸收不良所引起, 以腹泻, 水电解质紊乱, 肠道生理功能受损, 营养不良, 生长发育落后等为主要表现的临床综合征. 肠黏膜活检是该病诊断的金标准, 但该检测方法具有创伤性临床未能广泛开展, 目前该疾病的诊断研究方向主要集中于*SI*基因的测序和潜在致病性SI蛋白变体分子. 临床常用的雷尼替丁、皮质类固醇等药物会抑制SI在肠上皮细胞的刷状缘上的表达, 使SI活性下降导致腹泻, 因而开展SI在药理方面的研究具有重要意义.

1 SID与腹泻

糖类是人体重要的能量来源之一, 通过分解代谢后为动物提供约45%的能量, 以保证机体正常生理功能[1]. 此外, 糖类还是蛋白质、核酸、脂类等物质代谢的碳骨架, 是细胞壁的主要成分, 还起着细胞信息传递的重要作用. 多糖、寡糖、二糖经消化酶水解为单糖, 单糖经肠道糖蛋白转运后直接被机体吸收. 若单糖未能被吸收, 血糖低下不能维持正常生理功能, 机体则会表现为头晕乏力, 出冷汗, 甚至晕厥的症状. 二糖酶在二糖水解为单糖中发挥着重要作用, 主要分布于小肠绒毛刷状缘的黏膜表面, 肠道内容物中不足5%[2]. a-糖苷酶是重要的二糖酶之一, 主要由蔗糖酶、异麦芽糖酶、麦芽糖酶、葡萄糖化酶组成[3], 其中蔗糖酶和异麦芽糖酶是最丰富的肠道二糖酶, 其包含了所有的蔗糖酶活性, 大部分的异麦芽糖酶活性及约60%-80%的麦芽糖酶活性[4]. SI将蔗糖、异麦芽糖和麦芽糖水解为葡萄糖后由小肠上皮细胞吸收入血升高血糖, 以满足人体所需; 此外, SI还在机体中发挥着消化吸收, 保证机体营养, 促进生长发育的重要作用. 各种原发性或继发性因素导致的小肠黏膜受损都有可能导致二糖酶活性下降, 影响胃肠道功能.

慢性腹泻是SID最常见、最典型的症状. El-Salhy[5]已证实SI缺乏后二糖未能消化吸收引发的慢性腹泻等胃肠道症状. 目前研究认为SID腹泻的主要原因是未被吸收的蔗糖和异麦芽糖在肠腔堆积过多, 造成肠腔渗透压升高, 水和电解质流入腔, 以及细菌分解蔗糖、异麦芽糖后产生的CO_2、H_2及其他气体和有机酸等产物, 进一步增加肠道渗透压, 刺激肠道, 最后形成典型的酸性水样便或糊状的酸臭大便. SID腹泻的严重性与年龄相关, 婴幼儿会表现为严重腹泻, 青少年及成人则症状较轻, 主要为间歇性腹胀痛不适. 临床表现与小儿过敏性慢性腹泻[6]颇为相似, 都常于进食后腹泻, 大便酸臭甚至脱水、休克, 生长发育迟缓. 由于其临床症状的非特异性, 临床诊断需要依靠肠黏膜活检确诊, 但大多数婴幼儿家长难以接受该方法[7]. 我们认为生理上, 婴儿含水量高, 失水快, 所需水量多, 其体液分布和成人不同, 细胞外液占比例较高, 水分代谢旺盛, 调节功能差, 容易发生体液、电解质紊乱; 病理上, 婴儿易患佝偻病和营养不良, 易致消化功能紊乱, 此时肠道分泌型IgA不足, 腹泻易于迁延, 含有蔗糖和异麦芽糖酶的食物在婴幼儿饮食中难以避免, 因而对SID腹泻与年龄的相关性研究进

行深入探索, 对促进SID腹泻诊断方法的改善, 预防婴幼儿SID腹泻尤为重要.

2 SID概述

2.1 SID研究进程 1961年荷兰学者Weijers发现某些儿童服用蔗糖后出现腹泻, 认为该现象可能由蔗糖酶缺乏引起并进行了蔗糖酶缺乏的首次报道. 随后通过进一步的临床观察及研究发现, 该群体在口服蔗糖后腹泻, 粪便中有大量的乳酸, 然而服用葡萄糖后未出现腹泻, 同时这些群体还表现出不耐受麦芽糖糊精或淀粉的症状, 但是比蔗糖喂养后的症状更温和, 而他们十二指肠液中的α-淀粉酶活性是正常的, 对麦芽糖喂养的耐受性是正常的. 因此, 认为淀粉和麦芽糖糊精消化不良与蔗糖酶和异麦芽糖酶活性缺乏相关. 随后Auricchio通过口服耐受性测试表明, 在这些患者中蔗糖酶和异麦芽糖酶活性同时丢失. 瑞典的Dahlqvist和瑞士的Semenza的研究[8]表明2种酶之间存在密切关系. Semenza在*SI*基因的克隆证明了蔗糖酶和异麦芽糖酶活性由相同肽的2个不同活性中心产生[9]. 通过研究[10,11]发现SI发挥正常生理作用前需要在细胞中通过内质网N-糖基化和高尔基体O-糖基化加工合成, 随后转运至小肠绒毛刷状缘黏膜表面发挥正常生理作用. 有研究[12]证实SID的原因在于基因突变使内质网转运SI发生障碍. 同时发现SI的运输和分选所必需的异麦芽糖酶区域中的结构特征是多肽前体[13]. 目前, 研究主要集中在通过*SI*基因的测序和潜在致病性SI蛋白变体分子分析促进诊断[14]. 罗运权[15]研究表明SI在成人结肠中是没有表达的, 但在结肠的腺癌性息肉中, SI的表达与息肉大小、恶变程度密切相关. 饮食生活中约30%的碳水化合物热量来自蔗糖[16], 与人体生理、病理息息相关. 因此, 进一步深入探索*SI*基因表达的影响, 整合*SI*基因表达, 对指导SID患者饮食和诊疗显得尤为重要, 以及协助其他疾病的诊断有着重要的意义.

2.2 SID分类 现代医学根据SID的病因将其分为原发性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏(congenital sucrase-isomaltase deficiency, CSID)和继发性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏. CSID男女发病率相似, 是与*SI*基因突变相关的遗传病症[17]. 研究[11]发现该酶基因固定位于第3(3q25-26)染色体上, 为常染色体隐性遗传. 纯合子终生有症状, 杂合子只在婴儿期出现症状, 成年后症状可消失[18]. Gericke等[19]认为SID最主要的原因是先天性缺陷, 这使得该病在儿童中的较高发病率得到了合理的解释. 继发性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症除腹泻外还伴有不同程度的肠道组织的损伤. 其主要原因在于其他疾病使得小肠绒毛刷状缘的黏膜表面受损导致SI缺乏. 现已证实抗生素相关性腹泻, 乳糜泻以及轮状病毒感染、志贺毒素和某些药物及食物使得小肠绒毛刷状缘的黏膜表面受损, 最后导致继发性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症. 研究[20]表明*SI*基因中的功能变体与肠易激综合征的风险增加相关. 美国白人的发病率是2%, 格林兰的爱斯基摩人的发病率为10%. 该病较为少见, 尤其在成人更为少见, 张寅等[21]报道了1例59岁SID患者是迄今为止患此病的最年长者.

相关报道 临床常用的可待因、甲状腺素、皮质类固醇、雷尼替丁可抑制SI在肠上皮细胞的刷状缘上的表达, 使SI活性下降导致腹泻, 此外抗生素相关性腹泻, 乳糜泻以及轮状病毒感染、志贺毒素和某些食物都会使得小肠绒毛刷状缘的黏膜表面受损, 导致继发性SID.

3 SID诊断

3.1 CSID腹泻 Prader和Auricchio发现CSID患儿食用蔗糖或者淀粉后均有腹泻的表现, 但是食用淀粉后腹泻的症状比蔗糖喂养后的症状更温和, 随后的研究[22,23]表明所有CSID腹泻患儿均缺乏蔗糖酶, 但异麦芽糖酶活性可表现为活性很低、减少或接近正常. 闵琛等[24]认为SID的分子缺陷主要在蔗糖酶, 而异麦芽糖酶的缺乏则为继发性. 部分患儿服用蔗糖后所致的腹泻不会随着年龄增长得到缓解, 而某些婴儿可能随年龄增长对蔗糖有一定的耐受性, 随年龄增长可以开始服食蔗糖. 细胞分子水平上的研究和临床表型的多样性提示CSID所致的腹泻并不是*SI*基因表达完全缺失引起, 还具有一定的遗传异质性.

据耿岚岚等[25]临床研究报道CSID患儿在断乳添加辅食后开始出现腹泻, 粪便呈酸性水样或糊状, 其粪便常规及细菌培养、血常规、C反应蛋白、红细胞沉降率等辅助检查基本正常, 很容易被误诊为肠易激综合征、病毒性肠炎、过敏性胃肠病等. 若在婴儿时期发生CSID可造成严重的腹泻, 导致患儿休克.

3.2 继发性SID腹泻 人肠道中约含有10^{14}个微生物, 相当于人体所有组织细胞总数的10倍, 具有免疫、吸收、营养等作用[26]. 抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)是指应用抗生素后继发的腹泻, 也是抗生素使用过程中的常见并发症[27], 其发生率视抗生素的

创新盘点
通过阐述SID与腹泻的关系、研究进程和诊疗手段，并进行客观分析，对促进SID在药理方面的研究具有积极意义.

种类在5%-39%之间[28]. AAD的发生, 目前较为一致的看法为抗生素可破坏肠内菌群的自然生态平衡, 即生理性细菌明显减少, 而需氧菌及兼性厌氧菌数量增加, 从而引起腹泻. 目前国内外已有大量关于使用抗生素后菌群失调造成肠黏膜结构破坏的报道. 虽然抗生素相关性腹泻导致继发性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症机制尚未明确, 但已有大量研究表明抗生素使用后可导致菌群失调, 肠道内致病菌增加阻碍肠道上皮细胞的增殖分化, 有益菌减少致使肠道菌群营养成分合成受限, 最后破坏黏膜的生物屏障. 郭娟[1]的实验表明大鼠在菌群失调状态下, 小肠黏膜中的蔗糖酶活性受到抑制. 已有研究[29]证明β-内酰胺类抗生素可破坏肠道乳糖酶活性, 致继发性乳糖不耐受, 且肠绒毛的损伤导致乳糖酶活性下降的同时还伴有SI等双糖酶的活性下降, 致使患者消化吸收功能障碍, 进而导致腹泻. 我们认为抗生素使用直接或通过菌群失调机制间接破坏肠黏膜, 致使肠道SI活性下降, 导致腹泻、腹胀腹痛等胃肠道症状[30].

谭周进等[31]发现七味白术散治愈菌群失调腹泻过程中扶植了有益菌, 调理了肠道微生态平衡; 并认为七味白术散通过改变肠道微生物数量或优势种类, 进一步改变肠道酶活性, 恢复肠道正常机能, 可能是其疗效的主要机制. 张华玲等[32]的研究表明, 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠的小肠黏膜的结构具有较好的修复作用, 小肠绒毛脱落的情况有所改善. 继发于乳糜泻的蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症是由于肠道内绒毛萎缩导致SI的表达和活性水平显著降低所致的腹泻. 此外临床常用的可待因、甲状腺素、皮质类固醇、雷尼替丁[12,33-35]也可以抑制SI在肠上皮细胞的刷状缘上的表达. 洋葱、大蒜、蘑菇、甘菊茶通过抑制肠α-葡萄糖苷酶影响腔内蔗糖酶活性[11].

3.3 SID腹泻的诊断方法 SID根据诊断的性质可分为定性诊断和定量诊断, 定性诊断是通过各种检测指标对机体进行非侵入性的检测, 定量诊断的Dahlqvist's方法是1964年首先创立的对小肠黏膜双糖酶进行直接定量检测的方法, 数种肠道酶活性值均可同时检测, 还能对肠黏膜炎症情况进行分析, 是欧美临床诊断和科研的首选方法[36-38].

3.3.1 小肠活检: 内窥镜小肠活检和体外二糖酶活性的评估是诊断CSID的金标准, 其中内窥镜小肠组织学检查也是区分原发性和继发性二糖酶的重要手段[39], 在原发性的二糖酶缺乏中, 酶活性减少但肠道形态正常; 而继发性引起的二糖酶缺乏还通常伴随有受损的肠形态. 然而, 活检技术是侵入性的, 患者尤其是儿童难以接受, 并且用于活检黏膜的冷冻和解冻操作均可导致二糖酶活性的扩散减少.

3.3.2 H_2呼气试验: 该试验的原理是二糖类经过细菌发酵产生H_2. 若氢气含量超过正常的百万分之20则认为碳水化合物吸收不良. ^{13}C-蔗糖氢气呼气试验是CSID和酶替代管理的准确和特异性的无创验证性测试. 但并非所有慢性腹泻患者产生呼吸氢. 而且会受到肠绒毛损伤和抗生素干扰等假阳性干扰.

3.3.3 蔗糖激发试验和葡萄糖激发试验: 蔗糖激发试验和葡萄糖激发试验也是检测CSID的重要手段, 其原理是让患者口服一定量葡萄糖和蔗糖后, 检测其血糖是否升高, 若口服蔗糖后血糖升高<1.1 mmol/L, 口服葡萄糖后血糖>1.4 mmol/L, 则可认为蔗糖酶缺乏, 但该方法假阳性反应约为25%[40], 还需给予患者2 g/kg的蔗糖量口服, 会导致部分患者严重腹泻.

3.3.4 基因诊断: 研究表明蔗糖酶-异麦芽糖酶的细胞遗传学定位在3q25.2-q26.2, 分子定位在3号染色体上从164、696、685至164、796、282的碱基对, 基于*SI*基因已被定位并测序, CSID患者的*SI*基因中的突变可以通过患者的唾液或血液来鉴定. 对于上一胎为CSID的父母及患者, 可通过分子生物学方法检测缺陷基因, 于怀孕16 wk后进行羊膜穿刺和DNA分析, 可有效进行产前诊断.

4 SID的治疗

4.1 西医治疗 由于患者SI功能障碍, 西医临床治疗主要采取三种方案. 其一是饮食管理, 禁止或者在可耐受的程度上摄入蔗糖和淀粉, 若不慎摄入过多会加重患者腹泻症状, 患儿及家长不易接受, 患者也可以选用酸奶以及不含糖的牛奶和蛋白; 其二是酶替代疗法, 通过摄入蔗糖酶帮助代偿患者体内蔗糖酶缺乏. 1998年来自酿酒酵母的液体制剂的Sucraid(sacrosidase)被美国食品药品监督管理局批准作为CSID的治疗. 已有临床研究表明, Sucraid具有头痛、失眠等不良反应; 其三是摄

入适量的微生物制剂, 包括益生菌、益生元或者合生元. 其中益生菌在临床上的应用最为广泛. 临床上多采用含有双歧杆菌、乳酸杆菌等具有生理活性作用的单联或多联微生态制剂. 采用益生菌治疗腹泻的主要机制是改善肠道菌群失调, 保持生态平衡, 通过外源性补充肠道有益菌, 恢复并增强肠黏膜屏障功能, 促进肠黏膜固有层sIgA的分泌, 进而参与免疫调节; 同时投入的有益菌如双歧杆菌和乳酸杆菌等具有竞争营养和黏附受体、免疫清除、抗炎等作用, 并可通过分泌细菌素抑制致病菌的定植[41], 对预防和治疗继发性SID有重要作用. 王娟等[42]和赵兰等[43]认为果寡糖、抗性淀粉及膳食纤维(统称抗消化营养物)等不能在小肠消化, 而在大肠中被微生物发酵的物质能促进双歧杆菌等有益菌的增殖, 还能有效清除肠道毒素[44,45]保护结肠, 促进肠道细胞分化、提高机体免疫功能. 我们以为适当补充此类抗消化营养物促进肠道有益菌的增殖或对SID患者有一定治疗意义.

4.2 中医药治疗 中医学认为腹泻病因在于外感六淫、内伤饮食、脾胃虚弱及脾肾阳虚[46], 临床治疗上辨证论治, 以标本兼治, 扶正祛邪为原则, 健脾补虚治其本, 兼散寒止痛, 渗湿止泻、健胃止痛治其标[47]. 白头翁具有清热解毒, 凉血止痢的功效, 现代药理学研究[48]表明其具有调节胃肠机能, 提高机体免疫力、抗肿瘤作用. 大多数文献证实参苓白术散可促进小肠中水分和氯离子的吸收, 增强肠道吸收功能, 对于慢性腹泻有较好的治疗效果[49]. 谭周进等[31]研究表明, 七味白术散复方对修复菌群失调性腹泻小鼠的小肠黏膜结构有较好的作用, 并较好的改善小鼠小肠绒毛脱落情况, 并通过促进肠道有益菌的增殖和抑制有害菌群的生长来调控肠道微生物平衡以达到改变肠道菌群代谢活动的目的, 进一步改变肠道酶活性, 恢复肠道正常机能. 此外, 中医的针灸、推拿、敷贴等治疗也具有较好的临床疗效.

5 展望

临床用药致患者腹泻屡见不鲜, 长期腹泻可导致患者精神不振, 甚至脱水. 临床运用护胃止泻, 调节肠道菌群, 营养支持等对症支持治疗, 往往不能从根本解决患者腹泻, 反而引发腹胀、腹痛等不适. 已有研究表明雷尼替丁、甲状腺素以及含有多酚成分的草药会降低蔗糖酶活性引起腹泻. 也有研究[50]通过抑制SI活性治疗糖尿病, 但长期使用会导致腹泻. 我们认为肠道菌群失调后肠上皮细胞分化障碍、肠道黏膜受损, 对SI活性有一定影响, 随着肠道菌群环境的改善SI活性有一定增强, 而SI活性的增强对肠道菌群调节有积极作用, 两者联系密切, 互为因果. 因而, 深入研究药物和微生物稳态对SI活性的作用机制, 以及更安全有效的蔗糖酶补充物对临床预防和治疗SI相关腹泻具有重要意义.

应用要点
探讨SID的治疗手段, 客观分析各治疗方法的优劣势, 促进药物合理应用和进一步研发.

6 参考文献

1 郭娟. 肠道微生态对大鼠小肠刷状缘酶活性影响的研究. 武汉: 华中农业大学, 2009
2 Siddons RC. Intestinal disaccharidase activities in the chick. *Biochem J* 1969; 112: 51-59 [PMID: 5774506 DOI: 10.1042/bj1120051]
3 Rodríguez D, Ramsay AJ, Quesada V, Garabaya C, Campo E, Freije JM, López-Otín C. Functional analysis of sucrase-isomaltase mutations from chronic lymphocytic leukemia patients. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 2273-2282 [PMID: 23418305 DOI: 10.1093/hmg/ddt078]
4 Naim HY, Zimmer KP. Genetically Determined Disaccharidase Deficiency. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease, 5th ed, BC Decker Inc, Hamilton, 2008
5 El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7621-7636 [PMID: 26167065 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7621]
6 孙梅. 小儿过敏性慢性腹泻. 中国实用儿科杂志 2006; 21: 8-10
7 刘书红, 尹亚东. 婴幼儿腹泻的中医药治疗. 中国中医急症 2015; 24: 466-467
8 Nichols BL, Auricchio S. 50 years of progress since congenital sucrase-isomaltase deficiency recognition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55 Suppl 2: S2-S7 [PMID: 23103644 DOI: 10.1097/01.mpg.0000421400.50010.2a]
9 Hunziker W, Spiess M, Semenza G, Lodish HF. The sucrase-isomaltase complex: primary structure, membrane-orientation, and evolution of a stalked, intrinsic brush border protein. *Cell* 1986; 46: 227-234 [PMID: 3755079 DOI: 10.1016/0092-8674(86)90739-7]
10 Spodsberg N, Jacob R, Alfalah M, Zimmer KP, Naim HY. Molecular basis of aberrant apical protein transport in an intestinal enzyme disorder. *J Biol Chem* 2001; 276: 23506-23510 [PMID: 11340066 DOI: 10.1074/jbc.C100219200]
11 Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55 Suppl 2: S7-13 [PMID: 23103658 DOI: 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90]
12 邹伟, 何余湧, 陆伟. 小肠黏膜二糖酶的发育规律及其影响因素. 江西畜牧兽医杂志 2011; (5): 1-4
13 Fransen JA, Hauri HP, Ginsel LA, Naim HY.

名词解释

抗生素相关性腹泻(AAD):是指应用抗生素后发生的、与抗生素有关的腹泻. Bartlett将其定义为使用抗生素时发生的、无法用其他原因解释的腹泻. 目前多数研究者认为AAD的发病机制最主要是抗生素的使用破坏了肠道正常菌群, 引起肠道菌群失调导致腹泻. 其临床症状可轻可重. 轻型患者仅表现解稀便2-3次/d, 易被诊断为感染性腹泻而使用抗生素治疗导致抗生素与腹泻的恶性循环, 延误病情. 重型患者除菌群失调外还伴有病菌感染, 临床表现为腹泻水样便10-20次/d, 可伴发热、腹部不适、里急后重, 甚至发生脱水、电解质紊乱、败血症、中毒性巨结肠、肠穿孔等.

Naturally occurring mutations in intestinal sucrase-isomaltase provide evidence for the existence of an intracellular sorting signal in the isomaltase subunit. *J Cell Biol* 1991; 115: 45-57 [PMID: 1717481 DOI: 10.1083/jcb.115.1.45]

14 Gericke B, Amiri M, Scott CR, Naim HY. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1863: 817-826 [PMID: 28062276 DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.12.017]

15 罗运权. 腺瘤性息肉进展至腺癌过程中有关标志物-蔗糖酶-异麦芽糖酶. 国外医学(消化系疾病分册) 1991; (3): 185-186

16 司丽珍, 储成才. 植物中蔗糖酶的研究进展. 高技术通讯 2002; 12: 101-105

17 Belmont JW, Reid B, Taylor W, Baker SS, Moore WH, Morriss MC, Podrebarac SM, Glass N, Schwartz ID. Congenital sucrase-isomaltase deficiency presenting with failure to thrive, hypercalcemia, and nephrocalcinosis. *BMC Pediatr* 2002; 2: 4 [PMID: 12014995 DOI: 10.1186/1471-2431-2-4]

18 Varga J, Tóth Š, Tóth Š, Tomečková V, Gregová K, Veselá J. The relationship between morphology and disaccharidase activity in ischemia-reperfusion injured intestine. *Acta Biochim Pol* 2012; 59: 631-638 [PMID: 23198280]

19 Gericke B, Amiri M, Naim HY. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Mol Cell Pediatr* 2016; 3: 2 [PMID: 26812950 DOI: 10.1186/s40348-016-0033-y]

20 Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech EM, von Köckritz-Blickwede M, Thingholm LB, Zheng T, Assadi G, Dierks C, Heine M, Philipp U, Distl O, Money ME, Belheouane M, Heinsen FA, Rafter J, Nardone G, Cuomo R, Usai-Satta P, Galeazzi F, Neri M, Walter S, Simrén M, Karling P, Ohlsson B, Schmidt PT, Lindberg G, Dlugosz A, Agreus L, Andreasson A, Mayer E, Baines JF, Engstrand L, Portincasa P, Bellini M, Stanghellini V, Barbara G, Chang L, Camilleri M, Franke A, Naim HY, D'Amato M. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut* 2016 Nov 21. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27872184 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312456]

21 张寅. 儿童小肠双糖酶缺乏与消化道疾病相关性研究. 上海: 上海交通大学, 2009

22 Prader A, Auricchio S, Murset G. Durchfall infolge hereditaren Mangels an intestinaler Saccharaseaktivitat (Saccharoseintoleranz). *Schweiz Med Wochenschr* 1961; 91: 465-467 [PMID: 13737676]

23 Auricchio S, Prader A, Muerset G, Witt G. Saccharose intolerance. Diarrhea due to herediatary lack of intestinal saccharase activity. *Helv Paediatr Acta* 1961; 16: 483-505 [PMID: 13863303]

24 闵琛, 许春娣, 陈舜年. 双糖酶缺乏症. 国外医学(儿科学分册) 2003; 30: 178-180

25 耿岚岚, 区文玑, 杨群英, 陈佩瑜, 杨敏, 龚四堂. 儿童先天性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症3例. 中国循证儿科杂志 2012; 7: 120-123

26 Paliy O, Kenche H, Abernathy F, Michail S. High-throughput quantitative analysis of the human intestinal microbiota with a phylogenetic microarray. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 3572-3579 [PMID: 19363078 DOI: 10.1128/AEM.02764-08]

27 楼淑瑾. 抗生素相关性腹泻相关因素与对策. 辽宁中医药大学学报 2006; 8: 120-121

28 刘凤环, 蔡厚田. 中药治疗抗生素相关性脾虚型腹泻疗效观察. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 2822-2823, 2826

29 Juajun O, Nguyen TH, Maischberger T, Iqbal S, Haltrich D, Yamabhai M. Cloning, purification, and characterization of β-galactosidase from Bacillus licheniformis DSM 13. *Appl Microbiol Biotechnol* 2011; 89: 645-654 [PMID: 20852995 DOI: 10.1007/s00253-010-2862-2]

30 彭海珍, 任立红. 不同年龄段婴幼儿抗生素性腹泻与乳糖不耐受的相关性研究. 中国全科医学 2011; 14: 2999-3000, 3006

31 谭周进, 吴海, 刘富林, 蔡莹, 蔡光先, 张华玲, 曾奥. 超微七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响. 生态学报 2012; 32: 6856-6863

32 张华玲, 周赛男, 蔡莹, 郭抗萧, 佘颜, 谭周进, 蔡光先. 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜的影响. 中国微生态学杂志 2013; 25: 9-13

33 Minai-Tehrani D, Ghaffari M, Sobhani-Damavandifar Z, Minoui S, Alavi S, Osmani R, Ahmadi S. Ranitidine induces inhibition and structural changes in sucrase. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2012; 27: 553-557 [PMID: 21851210 DOI: 10.3109/14756366.2011.601414]

34 Yeh KY, Yeh M, Holt PR. Differential effects of thyroxine and cortisone on jejunal sucrase expression in suckling rats. *Am J Physiol* 1989; 256: G604-G612 [PMID: 2646949]

35 Minai-Tehrani D, Minoui S, Sepehre M, Sharif-Khodai Z, Aavani T. Inhibitory effect of codeine on sucrase activity. *Drug Metab Lett* 2009; 3: 58-60 [PMID: 19356118 DOI: 10.2174/187231209787176362]

36 方红宇, 方鹤松. 小儿腹泻病诊断与治疗进展. 现代实用医学 2003; 15: 607-610

37 Gudmand-Høyer E, Skovbjerg H. Disaccharide digestion and maldigestion. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 216: 111-121 [PMID: 8726284 DOI: 10.3109/00365529609094566]

38 王慕狄. 儿科学. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2002

39 Robayo-Torres CC, Quezada-Calvillo R, Nichols BL. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 276-287 [PMID: 16527688 DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.023]

40 Robayo-Torres CC, Opekun AR, Quezada-Calvillo R, Villa X, Smith EO, Navarrete M, Baker SS, Nichols BL. 13C-breath tests for sucrose digestion in congenital sucrase isomaltase-deficient and sacrosidase-supplemented patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 412-418 [PMID: 19330928 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318180cd09]

41 李琳, 李岩. 肠道菌群失调与功能性腹泻. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 723-726

42 王娟, 程燕锋, 杜冰, 杨公明. 抗消化的营养物及其生理功能. 2007饮料·运动·健康世界论坛论文汇编, 2007: 102-114

43 赵兰. 葛根膳食纤维功能评价的研究. 长沙: 中南林学院生命科学院, 2005

44 Niba LL. Resistant starch: a potential functional food ingredient. *Nutrition & Food Science* 2002; 32: 62-67 [DOI: 10.1108/00346650210416985]

45 Hsu CK, Liao JW, Chung YC, Hsieh CP, Chan YC. Xylooligosaccharides and fructooligosaccharides affect the intestinal microbiota and precancerous colonic lesion development in rats. *J Nutr* 2004; 134: 1523-1528 [PMID: 15173423]
46 陈事如, 宁伟利, 程娜. 浅谈中西医结合治疗泄泻. 世界最新医学信息文摘(电子版) 2013; 13: 291-291, 295
47 邓艳玲, 舒兰, 刘又嘉, 谭周进. 肠道乳糖酶在小儿腹泻诊疗中的意义. 世界华人消化杂志 2016; 24: 664-669
48 张晓利, 王迎春, 徐倩倩, 王丽叶, 霍晓青, 曹玲芝, 张永辉, 董世山. 白头翁复方对腹泻小鼠肠道黏膜乳糖酶活性的影响. 河北农业大学学报 2010; 33: 99-102
49 周光宾, 张聘年. 参苓白术散在治疗肺疾病过程肝功能损害和胃肠道不良反应中的应用. 临床合理用药杂志 2013; 6: 57-58
50 谢园沁, 陈伟平, 胡嘉磊. 蚕蛹油对糖尿病大鼠血糖和糖代谢相关酶的影响. 中草药 2012; 43: 1136-1141

同行评价
本文就SID与腹泻的关系、SID研究进程和分类、SID腹泻的诊断和治疗进行了综述, 对指导临床实践有一定参考价值.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1352-1359

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1352

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

基础研究 BASIC RESEARCH

壳寡糖改善TNBS/乙醇法诱导的小鼠溃疡性结肠炎

刘海平, 姜 曼, 陈朝旭, 李 彦, 侯中英, 李温静, 战淑慧

刘海平, 姜曼, 陈朝旭, 李彦, 侯中英, 李温静, 战淑慧, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院东院消化内科 山东省 青岛市 266011

刘海平, 在读硕士, 主要从事胃肠道疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81202399/H3001.

作者贡献分布: 此课题由战淑慧与姜曼设计; 研究过程由刘海平、陈朝旭、李彦、侯中英及李温静完成; 数据分析由刘海平与姜曼完成; 论文书写由刘海平完成; 战淑慧与姜曼负责审校.

通讯作者: 战淑慧, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市市南区东海中路5号, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院东院消化内科. zhandoctor@126.com

收稿日期: 2017-03-27
修回日期: 2017-04-13
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-05-28

背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病因和发病机制尚未完全阐明, 治疗缺乏特异性, 目前临床常用药物只能暂时控制和缓解症状, 长期用药不良反应发生率增加, 停药后易复发, 病程迁延, 并发症发生率增加. 壳寡糖(chitosan oligosaccharide, COS)作为一种新兴海洋药物, 具有良好的理化特性和多种生理功能, 本研究试探讨COS对UC的治疗作用及其机制.

同行评议者

刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

Chitosan oligosaccharide attenuates TNBS/ethanol-induced ulcerative colitis in mice

Hai-Ping Liu, Man Jiang, Zhao-Xu Chen, Yan Li, Zhong-Ying Hou, Wen-Jing Li, Shu-Hui Zhan

Hai-Ping Liu, Man Jiang, Zhao-Xu Chen, Yan Li, Zhong-Ying Hou, Wen-Jing Li, Shu-Hui Zhan, Department of Gastroenterology, the Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81202399/H3001.

Correspondence to: Shu-Hui Zhan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Qingdao University Medical College, 5 Donghai Middle Road, Shinan District, Qingdao 266011, Shandong Province, China. zhandoctor@126.com

Received: 2017-03-27
Revised: 2017-04-13
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To observe the anti-inflammatory effect of chitosan oligosaccharide (COS) in mice with experimental ulcerative colitis (UC) and to explore the underlying mechanism.

METHODS

A mouse model of UC was established by 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)/ethanol enema. Mice were randomly divided into three groups: a normal group, a model group, and a COS group. After treatment, the general state, the gross morphology score, and the pathology score were compared among the three groups.

RESULTS

The general state of mice in the COS group was better than that of the model group. The gross morphology score for colon mucosal injury significantly increased in the model group compared with the normal group (12 h: 4.5 ± 0.5 *vs* 0; 24 h: 4.67 ± 0.47 *vs* 0; $P < 0.05$). The gross morphology score for colon mucosal injury declined significantly in the COS group compared with the model group (12 h: 2.67 ± 0.47 *vs* 4.5 ± 0.5; 24 h: 1.83 ± 0.69 *vs* 4.67 ± 0.47; $P < 0.05$). There was no significant difference in the gross morphology score for colon mucosal injury between 12 h and 24 h in the COS group (2.67 ± 0.47 *vs* 1.83 ± 0.69, $P > 0.05$). The pathology score increased significantly in the model group compared with the normal group (12 h: 8.00 ± 0.63 *vs* 0; 24 h: 8.17 ± 0.75

vs 0; $P < 0.05$). The pathology score declined significantly in the COS group compared with the model group (12 h: 3.67 ± 0.52 *vs* 8.00 ± 0.63; 24 h: 3.83 ± 0.41 *vs* 8.17 ± 0.75; $P < 0.05$). There was no significant difference in the pathology score between 12 h and 24 h in the COS group (3.67 ± 0.52 *vs* 3.83 ± 0.41, $P > 0.05$). After treatment with COS, the expression of nuclear factor-κB (NF-κB) declined significantly, suggesting that COS can inhibit the expression of NF-κB.

CONCLUSION

COS may exert anti-inflammatory effect on TNBS-induced UC in mice by inhibiting the expression of NF-κB.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Chitosan oligosaccharide; Nuclear factor-κB

Liu HP, Jiang M, Chen ZX, Li Y, Hou ZY, Li WJ, Zhan SH. Chitosan oligosaccharide attenuates TNBS/ethanol-induced ulcerative colitis in mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1352-1359 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1352.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1352

摘要

目的

观察壳寡糖(chitosan oligosaccharide, COS)对2,4,6一三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)/乙醇法诱导的小鼠溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的改善作用, 探讨其治疗UC的作用机制.

方法

采用TNBS/乙醇法制备UC小鼠模型, 小鼠随机分3组: 正常组、模型组、COS组. 造模成功后给予干预治疗, 分别在12、24 h处死全部小鼠, 进行一般状态、形态及组织学观察(肉眼观察、显微镜观察); 应用Western blot检测COS组小鼠于COS处理0、12、24 h后对核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)表达的影响.

结果

COS组小鼠一般状态较模型组好转. 模型组小鼠结肠黏膜组织损伤肉眼观积分较正常组明显增高(12 h组: 4.5±0.5 *vs* 0; 24 h组: 4.67±0.47 *vs* 0), 差异有统计学意义($P<0.05$). COS组肉眼积分较模型组明显下降(12 h组: 2.67±0.47 *vs* 4.5±0.5; 24 h组: 1.83±0.69 *vs* 4.67±0.47), 差异有统计学意义($P<0.05$). COS 12 h组肉眼积分较24 h组差异不显著(2.67±0.47 *vs* 1.83±0.69), 无统计学意义($P>0.05$). 模型组小鼠结肠黏膜组织病理积分较正常组明显升高(12 h组: 8.00±0.63 *vs* 0; 24 h组: 8.17±0.75 *vs* 0), 差异有统计学意义($P<0.05$). COS组小鼠结肠组织病理积分较模型组明显下降(12 h组: 3.67±0.52 *vs* 8.00±0.63; 24 h组: 3.83±0.41 *vs* 8.17±0.75), 差异有统计学意义($P<0.05$). COS 12 h组小鼠结肠组织病理积分与COS 24 h组比较差异不显著(3.67±0.52 *vs* 3.83±0.41), 无统计学意义($P>0.05$). COS组小鼠于COS处理12、24 h后NF-κB表达下调, 表明COS抑制NF-κB表达.

结论

COS通过抑制NF-κB的表达对TNBS/乙醇法诱导的UC小鼠有改善作用.

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 壳寡糖; 核因子-κB

核心提要: 应用Western blot验证了核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)参与了溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生、发展, 并且观察到壳寡糖(chitosan oligosaccharide, COS)对TNBS/乙醇法诱导的UC小鼠的一般状态、形态及组织学方面具有改善作用, 从而验证COS可通过抑制NF-κB的表达对TNBS/乙醇法诱导的UC小鼠有改善作用.

刘海平, 姜曼, 陈朝旭, 李彦, 侯中英, 李温静, 战淑慧. 壳寡糖改善TNBS/乙醇法诱导的小鼠溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1352-1359 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1352.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1352

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚未完全明确的结直肠慢性非特异性炎症性疾病, 主要侵及结直肠黏膜层和黏膜下层. 活动期病理学表现为肠黏膜充血、水肿, 固有膜内弥漫性炎症细胞(中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞等)浸润, 形成隐窝脓肿, 隐窝结构改变, 黏膜糜烂、溃疡. 目前尚无明确根治措施, 临床用药目的在于诱导并

研发前沿

近年来, 国内外大量研究显示核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)参与了UC的发生、发展. 抑制NF-κB的活化对于控制UC具有重要作用. COS作为一种新型海洋药物, 具有良好的理化特性和多种生理功能, 而目前, 有关COS在UC中应用的研究还非常有限. 本研究试探讨COS对UC的治疗作用及其机制.

相关报道 陈吉等研究发现, 活动期UC患者肠黏膜高表达NF-κB p65, 而健康对照者肠黏膜则低表达或不表达, 表明NF-κB参与了UC的发生、发展. 为治疗UC的进一步研究提供了依据.

维持临床缓解及黏膜愈合, 防治并发症, 改善患者生存质量[1]. 但目前临床常用的治疗UC的药物如氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂等不良反应大, 不宜长期使用, 且停药后易复发, 治疗效果并不理想. 而生物制剂(如英夫利西单抗)仍价格昂贵, 限制了其临床应用. 壳寡糖(chitosan oligosaccharide, COS)是N-乙酰氨基葡萄糖(GIeNAe)和氨基葡萄糖(GleN)以β-1, 4-糖苷键连接而成的低聚糖, 大量实验研究发现其具有抑菌、抗肿瘤、调节免疫等多种生理功能. 本实验旨在观察COS对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)/乙醇法诱导的小鼠UC的改善作用, 并探讨其治疗UC的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 Balb/c小鼠42只, 健康、雌雄各半、分笼饲养, 体质量20-50 g, 购自青岛大学医学院. TNBS, 购自上海铭睿生物科技有限公司; COS购自青岛博智汇力生物科技有限公司; 二甲苯、无水乙醇、BCA蛋白质定量试剂盒、酶标仪、丙烯酰胺、双丙烯酰胺、20% SDS(w/v)、Tris-Cl 1.0 mol/L pH 8.8、Tris-Cl 1.0M pH 6.8、10% APS、TEMED、甘油、β巯基乙醇、溴酚蓝、10X电泳缓冲液、电泳仪Tris碱、甘氨酸、甲醇、磁力搅拌器、脱色摇床、反应容器、三羟甲基氨基甲烷缓冲盐水(tris buffered saline, TBS)/T: 1×TBS, 0.1%吐温-20%、5%牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)溶液、一级抗体、辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)结合的二级抗体、扫描仪、图像分析软件、化学发光试剂盒、显影液、定影液、X光胶片购自广试; 蛋白酶K, 购自Sagon; Tunel试剂盒, 购自Roche: 11684817910; DAB显色试剂盒, 购自Roche: 11718096001; 恒温摇床, 购自上海博迅实业公司; 微量移液枪, 购自Thermo fisher.

1.2 方法

1.2.1 造模与处理: Balb/c小鼠42只, 适应性喂养7 d, 正常进食、进水, 保持饲养环境适宜. 确定小鼠健康后, 全部禁食、不禁饮水24 h. 随机分为: 对照组(14只), 造模组(28只). 10%水合氯醛(0.2 mL/100 g)腹腔注射麻醉, 固定. 造模组和对照组分别用0.25 mL的TNBS/乙醇液和生理盐水灌肠. 3 d后, 随机抽取4只造模组小鼠和2只对照组小鼠, 腹腔注射10%水合氯醛(0.2 mL/100 g)将小鼠麻醉, 剖开腹腔剪取直肠和结肠组织, 清洗后肉眼观察结肠组织, 并取肠段(10%甲醛溶液中固定)作组织切片以确定造模是否成功, 并选取造模成功小鼠病变肠段Western blot检测核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)表达. 将造模成功的24只Balb/c小鼠, 随机分为模型组、COS组(治疗组), 每组12只; 正常组小鼠12只. 在造模成功后, 正常组和模型组用生理盐水3 mL灌胃; COS组用15 mg/kg COS水溶液[2]3 mL灌胃. 各组再随机分2组, 每组6只, 每组用相应试剂分别处理12、24 h. 腹腔注射10%水合氯醛(0.2 mL/100 g)将各组小鼠麻醉, 切开腹腔, 从肛门以上2 cm处, 向上截取小鼠结肠组织6-8 cm, 沿小鼠肠系膜缘纵向剖开肠腔, 用生理盐水冲洗干净, 置于4%多聚甲醛溶液中, 肉眼观察结肠组织. 将截取的结肠组织固定、脱水后, 经石蜡包埋做组织切片, 经Tunel染色后, 光学显微镜下观察结肠组织炎性变化. Western blot检测12 h和24 h NF-κB表达.

1.2.2 NF-κB表达的检测: 采用Western blot法, 提取并检测平培养细胞蛋白, 根据蛋白测定试剂盒说明书测定样本中总蛋白含量. 电泳、蛋白质转移, 5%BSA溶液室温孵育1 h行膜封闭, 洗涤后加入NF-κB单克隆抗体孵育, 洗涤后加入HRP标记的二抗孵育, 洗涤后的膜置于化学发光试剂盒中孵育, 将膜以X线胶片曝光, 图片扫描保存为电脑文件, 并用分析软件将图片上每个特异条带灰度值数字化.

1.2.3 观察指标: 一般状态: 观察各组小鼠的食欲、活动情况、精神状态、大便性状、体质量等. 形态及组织学观察: 肉眼观察结肠黏膜充血、水肿、溃疡的数目与面积评估结肠黏膜损伤状况, 采用结肠黏膜损伤的肉眼观评分标准[3]; 光学显微镜观察结肠黏膜炎症程度、病变深度与范围以及隐窝破坏状况评估结肠黏膜组织病理变化, 采用结肠组织病理评分标准[3].

统计学处理 实验所得数据采用SPSS17.0统计学软件进行分析, 数据描述均以mean±SD表示, 采用单因素方差分析, 组间差异采用q检验, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组小鼠的一般状态 正常组: 正常12、24 h组小鼠均食欲良好, 食量较多, 喜欢活动, 活动敏捷, 精神状态良好, 大便成形, 体质量增加.

表 1　各组小鼠结肠组织损伤肉眼观积分比较 (n = 6, mean ± SD)

分组	肉眼观结肠损伤程度积分	病理评分
正常组		
12 h	0.00	0.00
24 h	0.00	0.00
模型组		
12 h	4.50 ± 0.50[a]	8.00 ± 0.63[a]
24 h	4.67 ± 0.47[a]	8.17 ± 0.75[a]
壳寡糖组		
12 h	2.67 ± 0.47[c]	3.67 ± 0.52[c]
24 h	1.83 ± 0.69[c]	3.83 ± 0.41[c]

[a]P<0.05 *vs* 正常组; [c]P<0.05 *vs* 模型组.

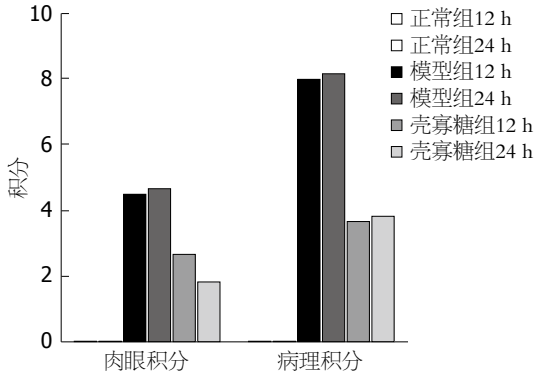


图 1　各组小鼠结肠组织损伤积分(肉眼积分、病理积分).

模型组: 造模3 d后, 模型12、24 h组小鼠均出现食欲减退, 食量减少, 聚堆懒动, 精神萎靡, 大便稀溏带黏液、脓血, 体质量减轻. COS组: 经COS溶液灌胃给药12 h组小鼠较造模组小鼠食欲好转, 饭量增加, 活动量增加, 精神状态好转, 大便渐成形, 黏液、脓血便逐渐减少. 经COS水溶液灌胃给药24 h组小鼠上述症状均有显著改善, 黏液、脓血便明显减少, 但与正常组比较, 上述症状仍然略差.

2.2 肉眼观察各组小鼠结肠组织　正常组: 正常12、24 h组小鼠结肠黏膜组织颜色淡红, 黏膜表面光滑整齐, 结肠壁薄厚均匀, 未见出血点、糜烂以及溃疡. 模型组: 模型12 h组小鼠结肠黏膜皱襞广泛充血水肿、边缘不清晰, 可见粗大紊乱或增生隆起的结肠组织, 结肠壁增厚, 肠腔变窄, 可见到多发糜烂和多个散在溃疡, 溃疡直径多<1 cm, 溃疡周围环行黏膜充血水肿. 模型24 h组小鼠结肠黏膜可见直径>1 cm的多发溃疡. COS组: COS 12 h组小鼠结肠黏膜组织表面可见数个糜烂面, 其周围黏膜组织充血、水肿明显, 无明显溃疡或偶有单个溃疡. COS 24 h组小鼠结肠黏膜组织表面无明显溃疡, 偶见局限糜烂面, 其周围黏膜组织充血水肿明显. 结果显示: 模型组小鼠结肠黏膜组织损伤肉眼观积分较正常组明显增高(12 h组: 4.50±0.50 *vs* 0; 24 h组: 4.67±0.47 *vs* 0), 差异有统计学意义(P<0.05). COS组肉眼积分较模型组明显下降(12 h组: 2.67±0.47 *vs* 4.50±0.50; 24 h组: 1.83±0.69 *vs* 4.67±0.47), 差异有统计学意义(P<0.05). COS 12 h组肉眼观积分与COS 24 h组比较差异不显著(2.67±0.47 *vs* 1.83±0.69), 差异无统计学意义(P>0.05, 表1, 图1).

2.3 光学显微镜观察(Tunel染色)各组小鼠结肠组织　各组小鼠结肠组织显微镜下表现如图2. 正常组: 小鼠结肠黏膜组织表面光滑整齐, 黏膜上皮结构清晰完整, 固有腺体排列整齐, 细胞间连接紧密, 无溃疡形成、无隐窝脓肿; 黏膜间质无充血水肿、无炎性细胞浸润, 血管形态清晰、结构正常; 黏膜下层宽窄适度; 结肠肠壁未见增厚, 肌层整齐连续. 模型组: 黏膜表层有大量上皮细胞脱落, 黏膜间质水肿、充血, 呈明显非特异性炎症, 腺体组织结构破坏, 杯状细胞消失, 水肿, 黏膜层及黏膜下层坏死灶, 内见大量的炎性细胞浸润. COS 12 h组: 结肠组织基本恢复正常, 黏膜间质炎性细胞显著减少, 充血、水肿明显减轻, 溃疡处结肠黏膜组织上皮覆盖不全, 局部区域黏膜较薄, 可见溃疡修复处有新生上皮和腺体形成. COS 24 h组: 溃疡处结肠黏膜组织上皮覆盖不全, 炎细胞浸润减少, 腺体杯状细胞恢复明显, 局部区域黏膜较厚, 可见修复的大小不一腺体. 结果显示: 模型组小鼠结肠黏膜组织病理积分较正

创新盘点

本研究应用Western blot验证了NF-κB参与了UC的发生、发展, 并且观察到COS对2,4,6一三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)/乙醇法诱导的UC小鼠的一般状态、形态及组织学方面具有改善作用, 从而验证COS可通过抑制NF-κB的表达对TNBS/乙醇法诱导的UC小鼠有改善作用.

名词解释

壳寡糖(COS): 甲壳类生物外壳的重要组分, 是由N-乙酰氨基葡萄糖(GIeNAe)和氨基葡萄糖(GIeN)以β-1,4-糖苷键连接而成的低聚糖, 其水溶性高, 安全无毒, 易被人体肠道吸收, 并且大量研究表明具有抑菌、抗炎、抗肿瘤、调血糖、调血脂、预防肥胖、抗氧化、调节免疫等多种生理功能.

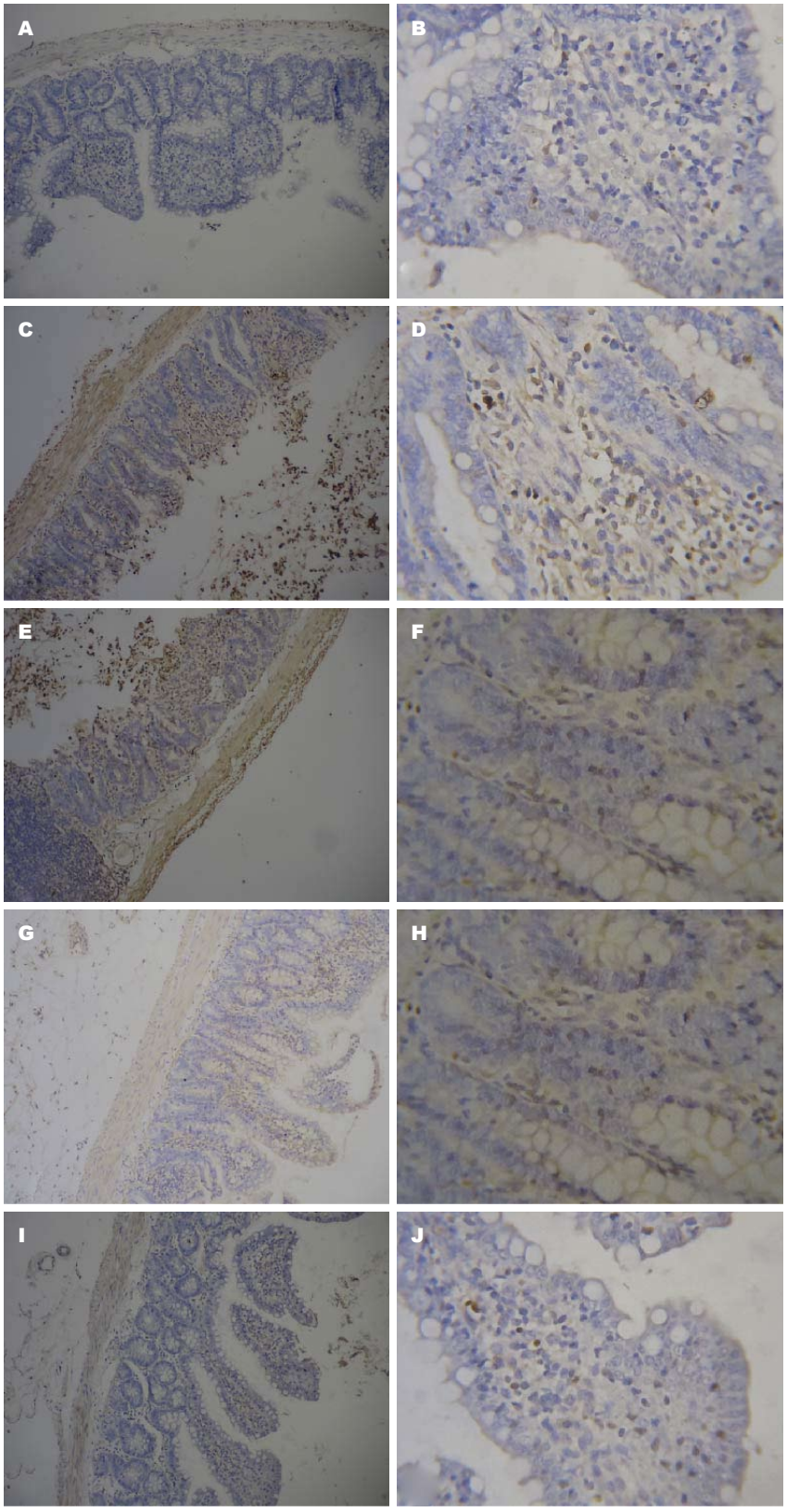


图 2　各组小鼠结肠组织显微镜(Tunel染色)下表现. A: 空白组(×100); B: 空白组(×400); C: 模型组12 h(×100); D: 模型组12 h(×400); E: 模型组24 h(×100); F: 模型组24 h(×400); G: 壳寡糖组12 h(×100); H: 壳寡糖组12 h(×400); I: 壳寡糖组24 h(×100); J: 壳寡糖组24 h(×400).

常组明显升高(12 h组: 8.00±0.63 *vs* 0; 24 h组: 8.17±0.75 *vs* 0), 差异有统计学意义(P<0.05). COS组小鼠结肠组织病理积分较模型组明显下降(12 h组: 3.67±0.52 *vs* 8.00±0.63; 24 h组:

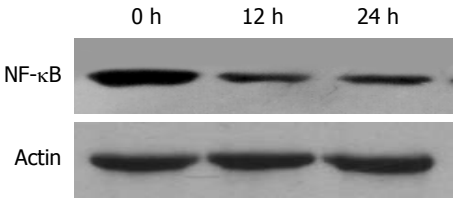


图 3　壳寡糖组小鼠肠黏膜NF-κB、Actin的表达. NF-κB: 核因子-κB.

3.83±0.41 *vs* 8.17±0.75), 差异有统计学意义(*P*<0.05). COS 12 h组小鼠结肠组织病理积分与COS 24 h组比较差异不显著(3.67±0.52 *vs* 3.83±0.41), 无统计学意义(*P*>0.05, 表1, 图1).

2.4 COS对NF-κB表达的影响 COS组小鼠于COS处理12 h(灰度值324)、24 h(灰度值437)后NF-κB表达较处理前(灰度值745)明显降低, 表明COS有效抑制NF-κB表达(图3).

3 讨论

UC是一种病因尚未完全明确的结直肠慢性非特异性炎症性疾病, 主要侵及结直肠黏膜层和黏膜下层. UC病因和发病机制尚未完全阐明, 治疗缺乏特异性, 临床用药目的在于诱导并维持临床缓解及黏膜愈合, 防治并发症, 改善患者生存质量[1]. 常用的药物有氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂、生物制剂(如英夫利西单抗). 但目前常用药物只能暂时控制和缓解症状, 不能从根本上治愈该病, 且长期用药不良反应发生率增加, 停药后易复发, 病程迁延, 并发症发生率增加. 重度UC死亡率仍较高, 严重影响患者生存质量. 因此, 临床上亟需一种可控制UC病情且不良反应少, 适合长期服用的药物来解除患者的痛苦.

海洋药物是从海洋生物中提取的具有多种药理作用的新型药物, 具有来源丰富、作用广泛、不良反应少等特点. 近年作为新型药物研发的热点, 海洋类药物在恶性肿瘤、心脑血管疾病、炎症等疾病的预防和治疗方面取得了令人瞩目的成绩. COS是甲壳类生物外壳的重要组分, 是由N-乙酰氨基葡萄糖(GIeNAe)和氨基葡萄糖(GleN)以β-1, 4-糖苷键连接而成的低聚糖, 其水溶性高, 安全无毒, 易被人体肠道吸收[4-6], 并且大量研究[5-13]表明具有抑菌、抗炎、抗肿瘤、调血糖、调血脂、预防肥胖、抗氧化、调节免疫等多种生理功能. 众所周知, UC的发生与细菌感染、肠屏障破坏、肠道免疫异常等因素相关[14-16]. 而目前, 有关COS在UC中的应用的研究还非常有限. 本实验通过COS对TNBS/乙醇法诱导的UC小鼠一般状态、形态及组织学观察(肉眼观察、显微镜观察)验证了COS对UC具有改善作用, 并应用Western blot验证了NF-κB参与了肠道炎症的发生, 并且COS可以有效抑制肠炎中NF-κB的表达. NF-κB是一种与机体炎症、免疫、组织损伤和修复等有着密切联系的核转录因子, 在静息状态下, 不具有生物学活性, 在受到细胞因子、内毒素等因素刺激下, 启动靶基因的转录[17]. 近年来, 国内外大量研究[5,18-31]显示NF-κB参与了UC的发生、发展. 陈吉等[18]研究发现, 活动期UC患者肠黏膜高表达NF-κB p65, 而健康对照者肠黏膜则低表达或不表达. Koh等[19]研究发现, NF-κB在DSS诱导的小鼠肠炎中过度表达, 并且非索非那定可以直接抑制NF-κB信号通路的激活从而减轻小鼠肠炎. Chun等[20]研究发现, 熊果酸也是通过抑制NF-κB信号通路的激活缓解肠道炎症. Sun等[21]研究发现汉黄芩甙可以下调NF-κB信号通路的活化及抑制NLRP3的活化, 从而对DSS诱导的小鼠肠炎起到缓解作用, 与Cui等[31]研究结果一致. Yousef等[2]研究发现COS可与肠上皮细胞的LPS受体结合, 抑制LPS诱导的NF-κB活化; 并且COS可以直接抑制NF-κB的活化, 减少炎症因子的产生, 从而对肠炎起到治疗作用, 与本研究结果一致. 总之, NF-κB在UC的发生、发展中居于重要地位, 抑制NF-κB信号通路的活化有助于控制和缓解肠道炎症. COS作为一种新型海洋药物, 在UC动物模型中表现出了良好的治疗作用, 加之其本身的理化特性, 我们相信COS在UC治疗方面有很好的应用前景. 有关COS在UC的临床应用效果还有待进一步研究.

同行评价

本研究观察COS对TNBS/乙醇法诱导的小鼠UC的改善作用, 探讨其治疗UC的作用机制. 研究结果发现COS作为一种新型海洋药物, 在UC动物模型中表现出了良好的治疗作用, 加之其本身的理化特性, 有待进一步深入研究, 以期COS在UC治疗方面有很好的应用前景.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). 中华消化杂志 2012; 32: 796-813
2 Yousef M, Pichyangkura R, Soodvilai S, Chatsudthipong V, Muanprasat C. Chitosan oligosaccharide as potential therapy of inflammatory bowel disease: therapeutic efficacy and possible mechanisms of action. *Pharmacol Res* 2012; 66: 66-79 [PMID: 22475725 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.03.013]
3 Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model

of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96: 795-803 [PMID: 2914642 DOI: 10.1016/S0016-5085(89)80079-4]
4 Fang IM, Yang CM, Yang CH. Chitosan oligosaccharides prevented retinal ischemia and reperfusion injury via reduced oxidative stress and inflammation in rats. *Exp Eye Res* 2015; 130: 38-50 [PMID: 25479043 DOI: 10.1016/j.exer.2014.12.001]
5 Muanprasat C, Chatsudthipong V. Chitosan oligosaccharide: Biological activities and potential therapeutic applications. *Pharmacol Ther* 2017; 170: 80-97 [PMID: 27773783 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.013]
6 Mattaveewong T, Wongkrasant P, Chanchai S, Pichyangkura R, Chatsudthipong V, Muanprasat C. Chitosan oligosaccharide suppresses tumor progression in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer through AMPK activation and suppression of NF-κB and mTOR signaling. *Carbohydr Polym* 2016; 145: 30-36 [PMID: 27106148 DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.02.077]
7 Huang L, Chen J, Cao P, Pan H, Ding C, Xiao T, Zhang P, Guo J, Su Z. Anti-obese effect of glucosamine and chitosan oligosaccharide in high-fat diet-induced obese rats. *Mar Drugs* 2015; 13: 2732-2756 [PMID: 25942093 DOI: 10.3390/md13052732]
8 Kunanusornchai W, Witoonpanich B, Tawonsawatruk T, Pichyangkura R, Chatsudthipong V, Muanprasat C. Chitosan oligosaccharide suppresses synovial inflammation via AMPK activation: An in vitro and in vivo study. *Pharmacol Res* 2016; 113: 458-467 [PMID: 27650754 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.09.016]
9 Kim JG, Jo SH, Ha KS, Kim SC, Kim YC, Apostolidis E, Kwon YI. Effect of long-term supplementation of low molecular weight chitosan oligosaccharide (GO2KA1) on fasting blood glucose and HbA1c in db/db mice model and elucidation of mechanism of action. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 272 [PMID: 25074485 DOI: 10.1186/1472-6882-14-272]
10 Yu SY, Kwon YI, Lee C, Apostolidis E, Kim YC. Antidiabetic effect of chitosan oligosaccharide (GO2KA1) is mediated via inhibition of intestinal alpha-glucosidase and glucose transporters and PPARγ expression. *Biofactors* 2017; 43: 90-99 [PMID: 27388525 DOI: 10.1002/biof.1311]
11 Abdel-Rahman RM, Hrdina R, Abdel-Mohsen AM, Fouda MM, Soliman AY, Mohamed FK, Mohsin K, Pinto TD. Chitin and chitosan from Brazilian Atlantic Coast: Isolation, characterization and antibacterial activity. *Int J Biol Macromol* 2015; 80: 107-120 [PMID: 26093316 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.06.027]
12 Gibot L, Chabaud S, Bouhout S, Bolduc S, Auger FA, Moulin VJ. Anticancer properties of chitosan on human melanoma are cell line dependent. *Int J Biol Macromol* 2015; 72: 370-379 [PMID: 25193096 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.08.033]
13 Zhang W, Xia W. Effect of media milling on lipid-lowering and antioxidant activities of chitosan. *Int J Biol Macromol* 2015; 72: 1402-1405 [PMID: 25450554 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.10.049]
14 Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 3-10 [PMID: 23774107 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.004]
15 Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1165-1179 [PMID: 24574793 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1165]
16 Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6-21 [PMID: 24415853 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.6]
17 Varfolomeev E, Goncharov T, Maecker H, Zobel K, Kömüves LG, Deshayes K, Vucic D. Cellular inhibitors of apoptosis are global regulators of NF-κB and MAPK activation by members of the TNF family of receptors. *Sci Signal* 2012; 5: ra22 [PMID: 22434933 DOI: 10.1126/scisignal.2001878]
18 陈吉, 高美丽, 白晓茹, 崔宏, 王觅柱. 核因子-κB和细胞因子在溃疡性结肠炎中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2009; 17: 209-212
19 Koh SJ, Kim JW, Kim BG, Lee KL, Chun J, Kim JS. Fexofenadine regulates nuclear factor-κB signaling and endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cells and ameliorates acute and chronic colitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 352: 455-461 [PMID: 25538104 DOI: 10.1124/jpet.114.217844]
20 Chun J, Lee C, Hwang SW, Im JP, Kim JS. Ursolic acid inhibits nuclear factor-κB signaling in intestinal epithelial cells and macrophages, and attenuates experimental colitis in mice. *Life Sci* 2014; 110: 23-34 [PMID: 24992474 DOI: 10.1016/j.lfs.2014.06.018]
21 Sun Y, Zhao Y, Yao J, Zhao L, Wu Z, Wang Y, Pan D, Miao H, Guo Q, Lu N. Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF-κB and NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Pharmacol* 2015; 94: 142-154 [PMID: 25677765 DOI: 10.1016/j.bcp.2015.02.002]
22 V VP, C G. Protective effect of marine mangrove Rhizophora apiculata on acetic acid induced experimental colitis by regulating anti-oxidant enzymes, inflammatory mediators and nuclear factor-kappa B subunits. *Int Immunopharmacol* 2014; 18: 124-134 [PMID: 24269623 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.11.007]
23 Sakthivel KM, Guruvayoorappan C. Protective effect of Acacia ferruginea against ulcerative colitis via modulating inflammatory mediators, cytokine profile and NF-κB signal transduction pathways. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2014; 33: 83-98 [PMID: 24941292 DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2014008425]
24 Tsang SW, Ip SP, Wu JC, Ng SC, Yung KK, Bian ZX. A Chinese medicinal formulation ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis by suppressing the activity of nuclear factor-kappaB signaling. *J Ethnopharmacol* 2015; 162: 20-30 [PMID: 25554639 DOI: 10.1016/j.jep.2014.12.035]
25 Niu X, Zhang H, Li W, Wang Y, Mu Q, Wang X, He Z, Yao H. Protective effect of cavidine on acetic acid-induced murine colitis via regulating antioxidant, cytokine profile and NF-κB signal

transduction pathways. *Chem Biol Interact* 2015; 239: 34-45 [PMID: 26102009 DOI: 10.1016/j.cbi.2015.06.026]
26 Soubh AA, Abdallah DM, El-Abhar HS. Geraniol ameliorates TNBS-induced colitis: Involvement of Wnt/β-catenin, p38MAPK, NFκB, and PPARγ signaling pathways. *Life Sci* 2015; 136: 142-150 [PMID: 26165751 DOI: 10.1016/j.lfs.2015.07.004]
27 Zhang H, Deng A, Zhang Z, Yu Z, Liu Y, Peng S, Wu L, Qin H, Wang W. The protective effect of epicatechin on experimental ulcerative colitis in mice is mediated by increasing antioxidation and by the inhibition of NF-κB pathway. *Pharmacol Rep* 2016; 68: 514-520 [PMID: 26878122 DOI: 10.1016/j.pharep.2015.12.011]
28 Pandurangan AK, Mohebali N, Hasanpourghadi M, Looi CY, Mustafa MR, Mohd Esa N. Boldine suppresses dextran sulfate sodium-induced mouse experimental colitis: NF-κB and IL-6/STAT3 as potential targets. *Biofactors* 2016; 42: 247-258 [PMID: 26891685]
29 Li R, Chen Y, Shi M, Xu X, Zhao Y, Wu X, Zhang Y. Gegen Qinlian decoction alleviates experimental colitis via suppressing TLR4/NF-κB signaling and enhancing antioxidant effect. *Phytomedicine* 2016; 23: 1012-1020 [PMID: 27444346 DOI: 10.1016/j.phymed.2016.06.010]
30 Huang YF, Zhou JT, Qu C, Dou YX, Huang QH, Lin ZX, Xian YF, Xie JH, Xie YL, Lai XP, Su ZR. Anti-inflammatory effects of Brucea javanica oil emulsion by suppressing NF-κB activation on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *J Ethnopharmacol* 2017; 198: 389-398 [PMID: 28119098 DOI: 10.1016/j.jep.2017.01.042]
31 Cui L, Feng L, Zhang ZH, Jia XB. The anti-inflammation effect of baicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF-κB pathway activation. *Int Immunopharmacol* 2014; 23: 294-303 [PMID: 25239813 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.09.005]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1360-1367

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1360

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

基础研究 BASIC RESEARCH

慢性束缚应激联合番泻叶灌胃法制备IBS-D大鼠模型的量效及时效关系评价

赵 妍, 罗丹妮, 陈 颖, 黄 辰, 周思远

赵妍, 罗丹妮, 陈颖, 黄辰, 周思远, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

赵妍, 主治中医师, 主要从事针灸的临床及机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81503665.

作者贡献分布: 本课题实验设计、数据分析及论文撰写由赵妍完成; 罗丹妮、陈颖及黄辰共同完成实验操作与数据采集; 周思远指导实验与审阅文章.

通讯作者: 周思远, 讲师, 610075, 四川省成都市十二桥路37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. zzsy6688@qq.com
电话: 028-87683962

收稿日期: 2016-10-26
修回日期: 2016-11-01
接受日期: 2016-11-07
在线出版日期: 2017-05-28

背景资料
腹泻型肠易激综合征(diarrhea predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)动物模型仍处于探索阶段, 在多种造模方法中, 束缚应激联合其他刺激方法能较好地模拟人类IBS发病, 且方法较为简单, 造模成本较低, 应用最为广泛, 但缺乏统一规范的量化标准.

同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

Dose-effect and time-effect relationship of chronic restraint stress combined with senna extract gavage in inducing diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in rats

Yan Zhao, Dan-Ni Luo, Ying Chen, Chen Huang, Si-Yuan Zhou

Yan Zhao, Dan-Ni Luo, Ying Chen, Chen Huang, Si-Yuan Zhou, College of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81503665.

Correspondence to: Si-Yuan Zhou, Lecturer, College of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi'erqiao Road, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. zzsy6688@qq.com

Received: 2016-10-26
Revised: 2016-11-01
Accepted: 2016-11-07
Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To observe the effects of gavage with different concentrations of senna for different durations plus different durations of chronic restraint stress (CRS) in inducing diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) in rats, in order to optimize the creation of the rat model of IBS-D.

METHODS

Thirty-two SD rats were randomly and equally divided into four groups: A (0.2 g/mL senna + CRS for 1 h), B (0.3 g/mL senna + CRS for 1 h), C (0. 2 g/mL senna + CRS for 1.5 h), and D (normal control group). The pain threshold of abdominal wall withdrawal reflex was evaluated at 7, 10, and 14 d. Diarrhea index was used for evaluation of the degree of diarrhea, and histological changes in the intestinal mucosa were also evaluated.

RESULTS

The pain threshold of each model group was significantly lower than that of the normal control group at 7, 10, and 14 d ($P < 0.05$). Diarrhea indexes at 7 d, 10 d and 14 d were significantly increased in groups A-C compared with group D ($P < 0.05$). Pain threshold at 7 and

14 d in group B was significantly lower than that in group A (P = 0.006 for both), but did not differ significantly when compared with group C (P = 1.000, P = 0.198). Diarrhea indexes at all three time points were significantly higher in group B than in groups A and C (P < 0.05). Histological analysis showed that the rats in each group had no significant inflammatory manifestations.

CONCLUSION

CRS for 1 h plus 0.3 g/mL senna is superior to other parameters in inducing IBS-D in rats with regard to visceral sensitivity and diarrhea index.

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

Key Words: Chronic restraint stress; Senna extract gavage; IBS-D rat model; Dose-dependency and time-dependency

Zhao Y, Luo DN, Chen Y, Huang C, Zhou SY. Dose-effect and time-effect relationship of chronic restraint stress combined with senna extract gavage in inducing diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1360-1367 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1360.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1360

摘要

目的

观察不同番泻叶浓度、束缚时间及造模持续时间对腹泻型肠易激综合征(diarrhea predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)大鼠模型造成的影响, 筛选一种较为理想的IBS-D大鼠模型制作方法.

方法

SD大鼠32只, 雌雄各半. 随机分为空白组、模型1组(0.2 g/mL番泻叶+束缚1 h)、模型2组(0.3 g/mL番泻叶+束缚1 h)、模型3组(0.2 g/mL番泻叶+束缚1.5 h), 每组8只, 雌雄各半. 以造模7、10、14 d时腹壁撤退反射时的疼痛阈值评价其内脏敏感性, 腹泻指数评价其腹泻程度, 同时对肠黏膜的组织学改变进行评价.

结果

各组模型大鼠疼痛阈值在7、10、14 d均较空白组明显降低(P<0.05); 腹泻指数在7、10、14 d均较空白组明显增加(P<0.05). 模型2组的疼痛阈值较模型1组在7 d和14 d低(均为P = 0.006), 与模型3组比较差异不明显(P = 1.000, P = 0.198); 模型2组的腹泻指数较模型1组和模型3组在3个时间点高(P<0.05). 组织学分析显示各组大鼠均无明显的炎症性表现.

结论

3种造模方法在7、10、14 d均可建立IBS-D的动物模型, 其中束缚1 h联合番泻叶0.3 g/mL灌胃的方法在内脏敏感性及腹泻指数上要优于其他两种造模方法.

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

关键词: 慢性束缚应激; 番泻叶浸剂灌胃; IBS-D大鼠模型; 量效及时效关系

核心提要: 腹泻型肠易激综合征一直是消化系统疾病的研究热点, 然而对该病的实验研究难点之一是迄今未有理想的动物模型. 建立合理可靠的动物模型是当前的研究重点.

赵妍, 罗丹妮, 陈颖, 黄辰, 周思远. 慢性束缚应激联合番泻叶灌胃法制备IBS-D大鼠模型的量效及时效关系评价. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1360-1367 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1360.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1360

研发前沿

在造模动物的选择上, 幼鼠母子分离模型造模时间长且实验条件要求高、耗费大, 死亡率高; 以成年大鼠造模与IBS后天获得性发病机制相似, 但相关研究相对较少.

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征的功能性肠道疾病. 罗马III标准[1]主要依据粪便性状将其分为便秘型(constipation predominant irritable bowel syndrome , IBS-C)、腹泻型(diarrhea predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)、混合型(mixed irritable bowel syndrome, IBS-M)和未分型(unspecified irritable bowel syndrome, IBS-U)4种亚型. 流行病学调查表明, IBS为全球范围高发病, 一项发表于《新英格兰杂志》的研究[2]发现在英美等发达国家所有年龄段中发病率高达20%-30%, 其中最为常见的为IBS-D. 据我国流行病学调查资料也显示: 在各类型中IBS-D所占比例最高, 为45.2%-74.1%[3]. IBS-D一直是消化系统疾病的研究热点, 然而对该病的实验研究难点之一是迄今未有理想的动物模型. 在现有造模方法中, 两种方法联合建模所占比例最高(45.00%), 这其中番泻叶煎剂灌胃法结合束缚

相关报道 近年来IBS实验中两种方法联合建模的应用比例已经超过单一方法建模, 其中应用较多的就是番泻叶煎剂灌胃法结合束缚应激刺激法, 已有较多研究发表在《世界华人消化杂志》、《中国中西医结合杂志》及*BMC Complement Altern Med*等核心期刊上.

应激刺激法应用比例最高(29.63%)[4]. 然而由于药物制备方法及束缚造模工具等差异, 很难量化不同造模方法的应激强度, 难以把握模型的具体程度和分期. 因此本研究基于主流的造模方法[5-9], 进一步观察不同番泻叶浓度、束缚时间及造模持续时间对模型造成的影响, 以期量化其中的量效与时效关系, 弥补现有造模方式的不足, 为进一步的发病机制及治疗等研究提供可靠的动物模型.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 健康SPF级SD大鼠雌雄各16只, 体质量250 g±5 g, 由四川省医学科学院实验动物研究所养殖研究室提供, 合格证编号: SCXK(111)2013-15. 动物在成都中医药大学SPF级实验动物中心饲养, 昼夜节律12/12, 温度、湿度及昼夜光线恒定, 自由摄食、进水. 实验开始前所有动物适应性喂养7 d.

1.1.2 试剂: 番泻叶溶液的制备[10,11]: 番泻叶生药(太极集团四川绵阳制药有限公司, 药品生产许可证: 川20100094)捡择后以4倍于药量体积的沸水(100 ℃)浸泡30 min, 双层纱布过滤, 浸泡4次, 将4次滤液混合, 混合滤液减压浓缩至生药含量为0.6 g/mL, -4 ℃冰箱保存备用. 其他试剂有乙醚、液体石蜡、水合氯醛及蒸馏水.

1.1.3 器材及仪器: 自制束缚木架(20 cm×6 cm×5 cm), 8F导尿管; 5英寸圆形乳胶气球(Sempertex: ISO 9001:2008); 手术缝合四线(4-0); 自制透明观察箱(20 cm×8 cm×6 cm); 电子秤; 中速滤纸; 恒温水浴箱; 全自动真空组织脱水机: Leica ASP300 S; 组织包埋机: Leica EG1160; 轮转式石蜡切片机: Leica RM2235; 光学显微镜及显微摄像系统: Nikon55i.

1.2 方法

1.2.1 分组及造模方法: 健康成年SD大鼠雌雄各16只, 顺序称质量、记录、编号, 随机分为空白组、模型1组(0.2 g/mL番泻叶+束缚1 h)、模型2组(0.3 g/mL番泻叶+束缚1 h)、模型3组(0.2 g/mL番泻叶+束缚1.5 h), 每组8只, 雌雄各半. 各模型组于每日上午9:00进行束缚, 将大鼠仰面置于木架上, 以魔术贴条带(1 cm×20 cm)对其上、下肢进行固定, 全部束缚结束后给予相应浓度的番泻叶溶剂灌胃(将0.6 g/mL番泻叶制备剂以蒸馏水等比稀释至0.2 g/mL及0.3 g/mL, 置于38 ℃恒温水箱中备用). 空白组不予任何干预. 分别在造模7 d, 造模10 d和造模14 d进行评价.

1.3 模型评定标准

1.3.1 一般情况: 观察大鼠造模期间神态、毛色、进食量、排泄物性状及体质量变化等.

1.3.2 腹泻指数测定: 分别在造模前1 d及7、10、14 d于造模结束后测当日14:00-19:00之间5 h内腹泻指数. 腹泻指数测定时在鼠笼内垫清洁滤纸, 每隔1 h换滤纸. 腹泻指数 = 稀便率(每只大鼠所排稀便数与总便数之比)×稀便级(每只大鼠所有稀便级数总和与稀便数之比)[12].

稀便级数分级方法: 以稀便污染滤纸形成污迹面积的大小定级, 分为4级: 1级为污染直径<1 cm, 2级污染直径1.0-1.9 cm, 3级污染直径2-3 cm, 4级污染直径>3 cm.

污染直径的测量方法: 粪便形状为圆形, 则直接量直径; 若粪便形状为椭圆形则测量最长和近似圆的直径, 相加除以2.

干便与稀便的区分方法: 以滤纸上有无污迹为标准. 粪便次数以每粒或每堆(不能分清粒数者)为1次.

1.3.3 内脏敏感性测定: 分别在造模前1 d及各个时间点造模结束后, 对各组大鼠进行内脏敏感性检测. 检测前24 h禁食不禁水, 检测当天称重, 予乙醚吸入麻醉. 预先制备气囊导管: 将5英寸圆形乳胶气球在5 cm和6 cm处标记, 沿6 cm处剪下, 将气球用AB胶固定于8F导尿管, 在5 cm处系以手术缝合线, 气球黏接处以手术胶带缠绕固定, 经检测无漏气方可选用. 将石蜡油润滑后的自制气囊导管经肛门插入, 气囊尾端距肛门1 cm左右, 用医用胶带将导管与大鼠尾巴根部固定. 将大鼠置于自制亚克力观察箱中(20 cm×8 cm×6 cm), 待大鼠苏醒并适应30 min后开始实验, 对大鼠结肠内气囊分段加压(每10 mmHg), 记录直到出现腹壁撤退反射(wall withdrawal reflex, AWR)评分3分的压力值, 重复测量3次, 每两次测量间隔5 min[13,14].

AWR评分标准[15]: (1)大鼠情绪基本稳定, 评分为0分; (2)大鼠情绪不稳定, 偶尔扭头, 评分为1分; (3)大鼠腹背部肌肉轻微收缩, 但腹部未抬离地面, 评分为2分; (4)大鼠腹背部肌肉较强收缩并把腹部抬离地面, 评分为3分; (5)大鼠腹部肌肉强烈收缩, 背部成弓形并把腹部、骨盆及会阴部抬离地面, 大鼠肢体伸展紧绷, 评

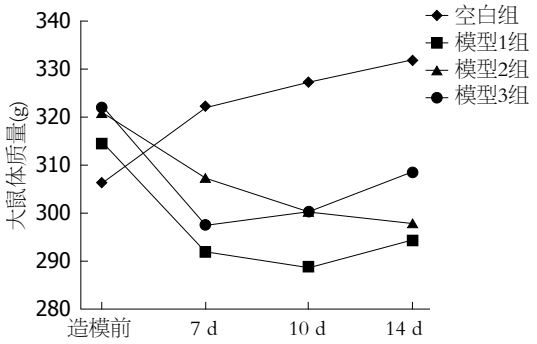


图 1 大鼠体质量(g).

分为4分.

1.3.4 胃肠组织形态学变化: 各组大鼠在造模14 d结束后第2天, 用10%水合氯醛(7 mL/kg)腹腔注射麻醉后, 取十二指肠球部及距肛门11 cm处结肠2 cm, 于4%多聚甲醛中固定48 h以上, 蒸馏水冲洗, 梯度乙醇脱水、二甲苯透明、浸蜡、包埋、切片、HE染色, 光镜下观察十二指肠及结肠病理学变化.

1.3.5 研究过程中的质量控制: 为了避免主观因素可能造成的干扰, 本研究中行为学指标观测人员固定, 同时借鉴临床研究中的盲法原则, 在结直肠扩张确定疼痛压力阈值中对操作人员施盲, 施盲因素为动物分组及编号情况. 此外, 为避免生物节律影响, 同一实验操作固定在一天中的特定时段.

统计学处理 统计学方法应用SPSS19.0统计软件进行数据处理和分析, 符合正态分布的计量资料以mean±SD表示, 非正态分布的计量资料以中位数, 极差[M(Q)]表示, 采用两个独立样本比较的Wilcoxon秩和检验和单因素方差分析(ANOVA)行数据统计, $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况及体质量比较 造模前, 各组大鼠精神状态良好, 活泼好动, 皮毛顺滑光泽, 眼角口鼻干净, 耳廓呈淡粉色, 大便干稀适中. 造模后, 3个模型组的大鼠渐渐出现精神倦怠、易激怒、躲避、畏惧, 少动, 皮毛干枯散乱无光泽, 肛门口有粪便附着, 体质量下降、进食减少等. 造模后大鼠与空白组相比, 3个模型组的大鼠体质量呈现负增长趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$, 图1).

2.2 造模前后各组之间腹泻指数比较 在造模7、10、14 d时: 3个模型组的大鼠腹泻指数与

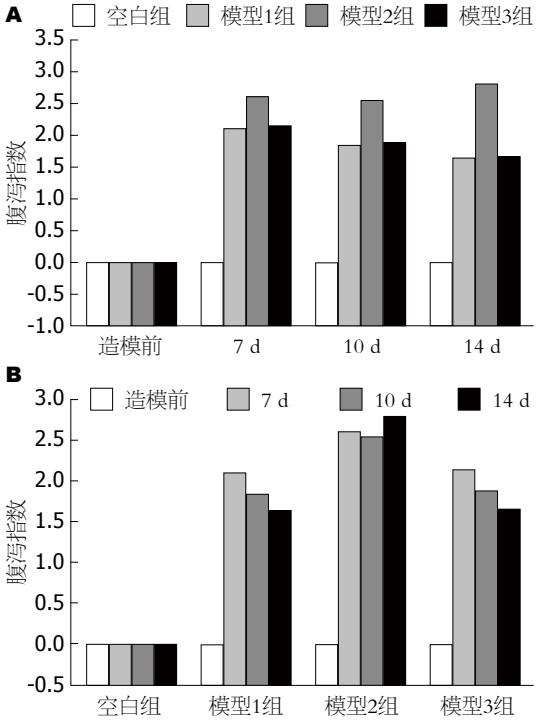


图 2 腹泻指数. A: 组间; B: 组内.

空白组比较均有明显增高, 差异具有统计学意义($P = 0.000$); 模型2组腹泻指数要高于模型1组(7 d: $P = 0.017$, 10 d: $P = 0.002$, 14 d: $P = 0.000$)和模型3组(7 d: $P = 0.027$, 10 d: $P = 0.004$, 14 d: $P = 0.000$), 差异具有统计学意义; 模型1组与模型3组差异不明显(7 d: $P = 0.832$, 10 d: $P = 0.834$, 14 d: $P = 0.923$, 图2A及表1).

2.3 各组随造模时间延长腹泻指数变化 空白组在各时间点均无腹泻. 模型1组和模型3组的腹泻指数随时间延长逐渐降低, 造模7 d与10 d(模型1组: $P = 0.202$, 模型3组: $P = 0.170$)、10 d与14 d比较(模型1组: $P = 0.314$, 模型3组: $P = 0.229$), 差异无统计学意义; 但造模7 d与14 d比较(模型1组: $P = 0.029$, 模型3组: $P = 0.015$), 差异有统计学意义. 模型2组腹泻指数随时间延长变化不明显, 各时间点比较差异均无统计学意义($P>0.05$, 图2B, 表1).

2.4 造模前后各组之间疼痛阈值比较 在造模7、10、14 d: 3个模型组的大鼠疼痛阈值与空白组比较均有明显降低, 差异具有统计学意义($P = 0.000$); 模型2组疼痛阈值较模型1组低(7 d: $P = 0.006$, 10 d: $P = 0.047$, 14 d: $P = 0.006$), 差异具有统计学意义; 模型2组与模型3组差异不明显(7 d: $P = 1.000$, 10 d: $P = 0.508$, 14 d: $P = 0.198$); 模型3组在第7天疼痛阈值较模型1组低, 差异具有统计学意义, 随时间延长二者差

创新盘点

本研究基于主流的造模方法, 进一步观察不同番泻叶浓度、束缚时间及造模持续时间对模型造成的影响, 为进一步的发病机制及治疗等研究提供可靠的动物模型.

应用要点
通过本实验研究, 量化采用慢性束缚应激联合番泻叶浸剂灌胃造模方法对成年大鼠进行造模的量效与时效关系, 对IBS-D基础研究动物模型的丰富及规范有所帮助.

表 1 腹泻指数 (n = 8, mean ± SD)

分组	造模前	7 d	10 d	14 d
空白组	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
模型1组	0.00 ± 0.00	2.12 ± 0.40^{ag}	1.85 ± 0.47^{ag}	1.65 ± 0.30^{agi}
模型2组	0.00 ± 0.00	2.62 ± 0.39^{acg}	2.57 ± 0.36^{acg}	2.82 ± 0.62^{acg}
模型3组	0.00 ± 0.00	2.16 ± 0.37^{aeg}	1.90 ± 0.39^{aeg}	1.67 ± 0.33^{aegi}

^{a}P<0.05 *vs* 空白组; ^{c}P<0.05 *vs* 模型1组; ^{e}P<0.05 *vs* 模型2组. ^{g}P<0.05 *vs* 造模前; ^{i}P<0.05 *vs* 造模7 d.

表 2 疼痛阈值 (n = 8, mean ± SD)

分组	造模前	7 d	10 d	14 d
空白组	51.11 ± 1.72	53.89 ± 2.51	55.56 ± 2.72^{e}	58.89 ± 4.56^{eg}
模型1组	51.67 ± 1.82	23.89 ± 2.51^{ae}	23.33 ± 3.65^{ae}	27.22 ± 6.12^{ae}
模型2组	51.67 ± 2.79	19.45 ± 2.51^{ace}	20.00 ± 2.98^{ae}	19.45 ± 3.27^{ace}
模型3组	51.11 ± 1.72	19.45 ± 2.51^{ace}	21.11 ± 1.72^{ae}	22.78 ± 2.51^{aeg}

^{a}P<0.05 *vs* 空白组; ^{c}P<0.05 *vs* 模型1组. ^{e}P<0.05 *vs* 造模前; ^{g}P<0.05 *vs* 造模7 d.

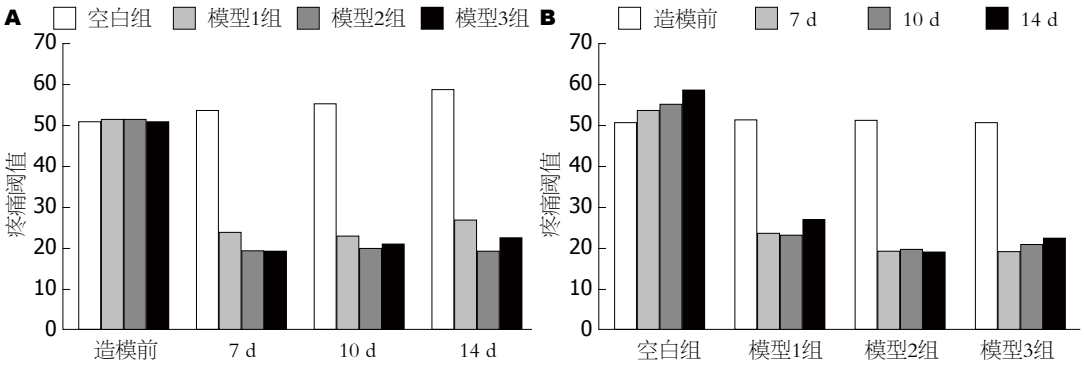


图 3 疼痛阈值. A: 组间; B: 组内.

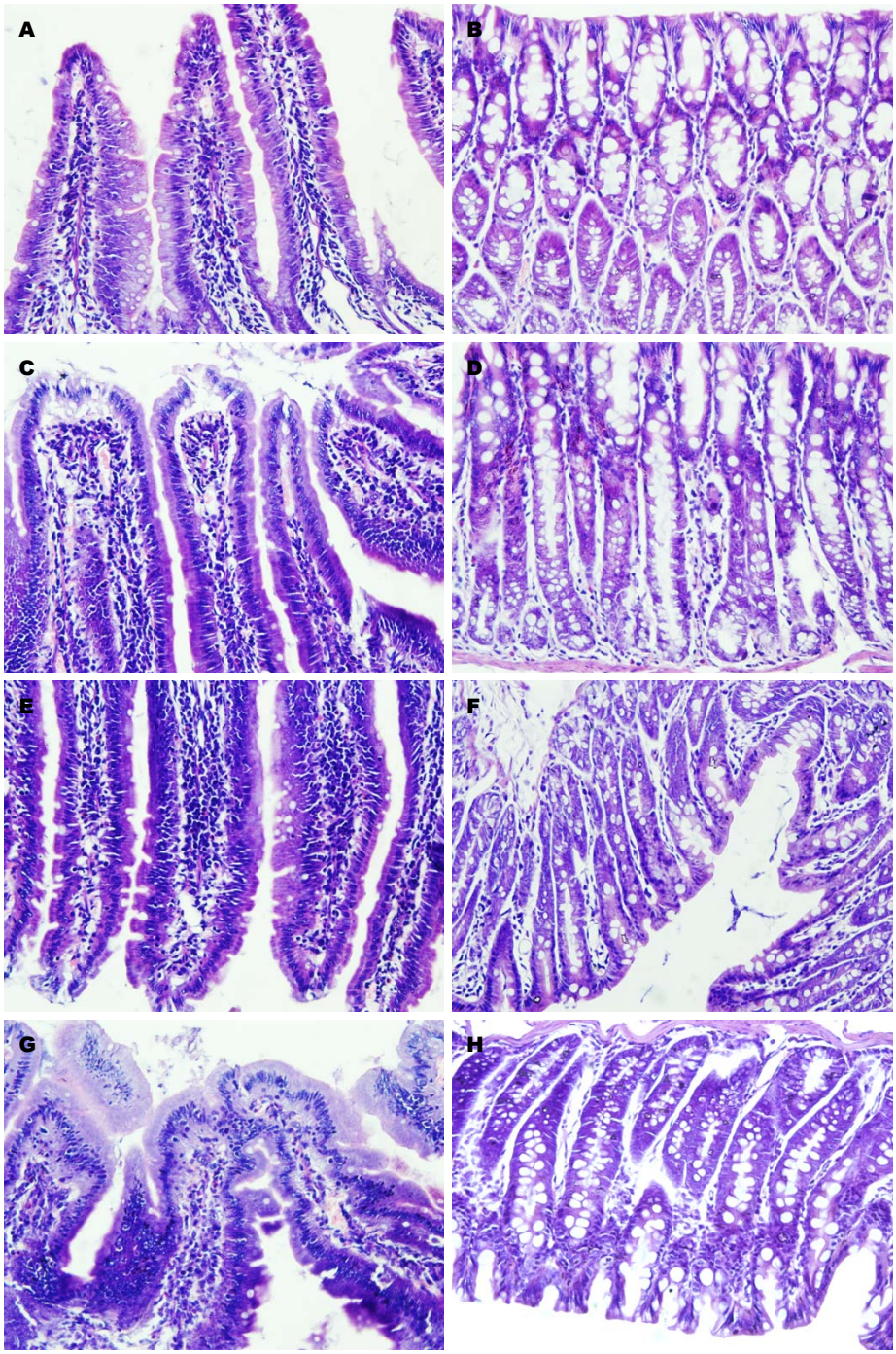
异不明显(7 d: P = 0.006, 10 d: P = 0.193, 14 d: P = 0.091, 图3A, 表2).

2.5 各组随造模时间延长内脏敏感性变化 空白组随时间延长, 疼痛阈值逐渐增高, 造模前与造模7 d(P = 0.131), 7 d与10 d(P = 0.357), 10 d与14 d比较(P = 0.074), 差异均无统计学意义; 造模前与造模10 d(P = 0.020)、14 d(P = 0.000), 7 d与14 d比较(P = 0.010), 差异均有统计学意义. 模型1组和模型2组疼痛阈值随时间延长变化不明显, 各时间点比较差异均无统计学意义(P>0.05). 模型3组随时间延长疼痛阈值也有升高趋势, 造模7 d与10 d(P = 0.195), 10 d与14 d比较(P = 0.195), 差异无统计学意义; 造模7 d与14 d比较(P = 0.014), 差异有统计学意义(图3B, 表2).

2.6 各组大鼠十二指肠及结肠黏膜的组织形态 各组大鼠十二指肠及结肠肠道绒毛上皮柱状细胞排列整齐, 上皮中散在分布着杯状细胞和内分泌细胞; 肠道黏膜层、黏膜下层和肌层结构完整, 未见有病理学改变(图4).

3 讨论

3.1 造模方法的选择 制备良好的IBS动物模型是研究IBS发病机制、病理生理以及治疗等方面的基础, 然而目前尚没有公认统一的IBS模型. 在现有的多种造模方法中转基因动物价格昂贵, 且不易获得; 幼鼠母子分离模型造模时间长且实验条件要求高、耗费大, 死亡率高; 其他外周致敏模型(如肠道感染模型)与IBS疾病本质有较大差异[16]. 而束缚应激联合其他刺激方法由于能较好地模拟人类IBS发病, 且方法较为简单, 造模成本较低, 故而应用越来越广泛[17]. 一项关于肠易激综合征国内实验研究



同行评价

本研究立题有依据, 设置严谨, 研究动物规范, 方法比较先进, 观察详细, 统计合理, 结果可信, 观点明确, 其结果对IBS-D的发病机制和临床诊治有一定参考意义.

图 4　各组大鼠十二指肠及结肠黏膜的组织形态(HE, ×400). A: 空白组; B: 模型1组; C: 模型2组; D: 模型3组. A, C, E, G: 十二指肠; B, D, F, H: 结肠.

现状的调查[4]也证实在国内IBS实验中两种方法联合建模的应用比例已经超过单一方法建模, 其中应用较多的就是番泻叶煎剂灌胃法结合束缚应激刺激法. 在这种两个因素联合造模方法中, 慢性束缚应激模型作为非损伤性刺激更接近于人的心理应激, 与IBS发病机制较吻合, 可重复性也比较好; 番泻叶煎剂灌胃法为造成泄泻动物模型的首选方法, 有研究[18,19]发现, 小鼠胃肠道组织在番泻叶提取物灌胃后无光镜可见的变化, 且不会产生药物依赖性. 吕妍等[20]对该造模方法进行深入研究发现, 通过改良束缚强度, 束缚2 h及番泻叶浓度为0.2 g/mL的造模方法最佳, 但造模时间不应超过6 d. 然而在我们前期实验中发现, 此造模方式所致腹泻通常在48 h内全部自愈, 因此在模型建立后, 治疗与造模仍需同时进行. 对治疗周期较长的研究而言, 6 d的造模时间不足以满足研究需要. 因此本研究在其基础上调整番泻叶浓度与

束缚时间比例, 以期得到一种可以适应较长时间研究的优良的IBS-D动物模型.

3.2 评价指标测量方法的确立 内脏高敏感(visceral hypersensitivity, VHS)包括痛觉过敏和感觉异常, 前者指对于生理性刺激产生痛觉, 后者指对于疼痛或者伤害性刺激反应强烈, 常伴随痛阈降低[21]. VHS是IBS主要的病理生理学基础[22], 更是目前研究IBS等功能性胃肠病发病机制的切入点. 结直肠扩张时的AWR是目前应用最广的评价内脏敏感性的指标[23,24]. AWR原理在于通过肉眼观察在不同压力值下行结直肠扩张时大鼠腹部的反应, 间接反应内脏疼痛反射, 以此来判断内脏敏感性的变化, 其优点是易于观察, 且无创伤性. 在我们的前期研究中发现, 在60 mmHg和80 mmHg时, 正常大鼠肠道扩张压力≤40 mmHg对大鼠为非伤害性刺激, 而>40 mmHg为伤害性刺激[25]. 故本研究采用结直肠扩张时的疼痛阈值作为评价疾病模型建立成功的指标, 避免过高的压力对其造成伤害, 干扰实验结果的准确性. 采用腹泻指数作为腹泻症状的判定指标, 既可以体现其排便点数的改变, 观察肠道动力学的变化; 又可以体现其粪便含水量的差异, 避免了束缚应激造成的暂时性排便性状的异常.

3.3 实验结果分析 本研究通过对三种不同组合的造模方式进行观察, 发现模型2组(束缚1 h联合番泻叶0.3 g/mL)的造模方式在内脏敏感性、腹泻指数及体质量下降方面均有较好的表现. 提示腹泻的症状变化与番泻叶浸剂浓度呈正相关, 低浓度致泄的效果较弱, 并且易出现耐受现象, 表现为腹泻症状的减轻及体质量的增加. 而高浓度致泄的效果较好且比较稳定. 在内脏敏感性方面, 模型2组(束缚1 h联合番泻叶0.3 g/mL)与模型3组(束缚1.5 h联合番泻叶0.2 g/mL)要优于模型1组(束缚1 h联合番泻叶0.2 g/mL). 考虑到模型1组由于束缚时间短且番泻叶浓度低, 体质量降低较少, 因此内脏敏感性要低于束缚时间较长的模型3组及番泻叶浓度较高的模型2组, 表明内脏敏感性不仅单纯与束缚时间相关, 而且与大鼠体质量亦呈现相关性. 此外亦有研究[26]显示大鼠内脏敏感性与体质量密切相关, 体质量增加, 内脏敏感性降低. 模型3组尽管束缚时间长, 但由于对低浓度番泻叶耐受后体质量有所回升, 故内脏敏感性亦有回落, 导致与模型2组差异不甚明显. 综合多种因素判断, 模型2组所选用的造模方式较为理想. 而三种造模方法在14 d造模结束后的十二指肠及结肠形态组织学检查均未发现病理性改变, 提示适当时间的木板仰面束缚法联合适宜浓度的番泻叶浸剂灌胃的造模方法符合IBS的功能性肠病的模型要求.

3.4 不足及展望 IBS临床流行病学调查显示, 男女发病率比例为1∶2[4]. 本研究采用了雌雄各半的研究方案, 在实验中观察到雌性大鼠比雄性大鼠更易诱发内脏敏感性增高, 但是腹泻程度较雄性大鼠略轻, 但由于样本量较少, 未做相关的数据统计分析. 究其原因可能与雌性激素有关, 目前IBS相关研究[27]表明, 雌激素与内脏高敏感性评分呈正相关. 因此在今后的研究中将进一步扩大样本量, 对IBS-D大鼠性别差异进一步探索. Yadid等[28]提出作为一种理想的动物模型, 首先应符合所研究疾病的理论模型, 即模型可复制该疾病关键的病理生理特征, 有较高的结构效度; 并有助于验证人体研究提出的假说, 对疾病的关键病理生理和临床特征予以合理解释, 即具有较高的表面效度. 就IBS而言, 肠道运动功能紊乱和内脏敏感性增高是其病理生理的主要方面, 心理社会因素在诱发或加重症状上具有重要作用, 其实质就是脑-肠互动异常[29,30]. 慢性束缚应激具有导致内脏敏感性增高及情绪应激性障碍的双重作用, 番泻叶浸剂灌胃法可引起肠功能紊乱, 二者结合可以建立较为理想的IBS-D模型, 且具有操作简便、实验周期短、经济易行等特点. 总之, 0.2 g/mL番泻叶+束缚1 h、0.3 g/mL番泻叶+束缚1 h、0.2 g/mL番泻叶+束缚1.5 h的造模方法在7、10、14 d均可建立IBS-D的动物模型, 其中束缚1 h联合番泻叶0.3 g/mL灌胃的方法在内脏敏感性及腹泻指数上要优于其他两种造模方法.

志谢: 感谢郑倩华在数据统计方面给予的指导与帮助.

4 参考文献

1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
2 Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 1692-1699 [PMID: 18420501 DOI: 10.1056/NEJMcp0801447]
3 张北华. IBS-D肝郁脾虚型病证结合大鼠模型的建立

与评价. 北京: 中国中医科学院, 2013
4 吴晓亮, 孙建华. 肠易激综合征国内实验研究现状的调查. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3818-3823
5 Williams CL, Villar RG, Peterson JM, Burks TF. Stress-induced changes in intestinal transit in the rat: a model for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988; 94: 611-621 [PMID: 2828144 DOI: 10.1016/0016-5085(88)90231-4]
6 徐海珍, 谢建群, 施斌, 张涛. 腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜炎性细胞因子的表达及温中健脾方对其影响的研究. 上海中医药杂志 2007; 41: 69-72
7 李冬华, 李春淼, 李伍善, 邹志东, 张炎. 痛泻要方对肠易激综合征模型大鼠血管活性肠肽的影响. 时珍国医国药 2007; 18: 2098-2099
8 费晓燕, 谢建群, 郑昱, 吴大正, 袁建业. 疏肝饮对腹泻型肠易激综合征模型大鼠胃动素和胆囊收缩素的影响. 上海中医药杂志 2008; 42: 63-65
9 Sun J, Wu X, Meng Y, Cheng J, Ning H, Peng Y, Pei L, Zhang W. Electro-acupuncture decreases 5-HT, CGRP and increases NPY in the brain-gut axis in two rat models of Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome(D-IBS). *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 340 [PMID: 26419631 DOI: 10.1186/s12906-015-0863-5]
10 滕茜华, 李德勤. 不同浸出时间和方法对番泻叶有效成分的影响. 时珍国药研究 1991; 2: 75-80
11 林观样, 潘晓军, 蔡进章. 不同浸泡方法对番泻叶中番泻苷A浸出率的影响比较. 医药导报 2006; 25: 816-817
12 刘美荣, 肖瑞飞, 彭芝配, 左和宁, 朱克, 王思明. 针刺“足三里”“太冲”穴对腹泻型肠易激综合征大鼠胃肠激素的影响. 针刺研究 2012; 37: 363-368
13 赵迎盼, 唐旭东, 卞兆祥, 王凤云, 杨俭勤, 苏敏, 王微. IBS-D肝郁脾虚型病证症结合大鼠模型的建立与评价的初步研究. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 1507-1514
14 La JH, Sung TS, Kim HJ, Kim TW, Kang TM, Yang IS. Peripheral corticotropin releasing hormone mediates post-inflammatory visceral hypersensitivity in rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 731-736 [PMID: 18205263 DOI: 10.3748/wjg.14.731]
15 Yu YB, Zuo XL, Zhao QJ, Chen FX, Yang J, Dong YY, Wang P, Li YQ. Brain-derived neurotrophic factor contributes to abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gut* 2012; 61: 685-694 [PMID: 21997550 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300265]
16 樊江波, 畅洪昇, 董世芬, 闫兴丽, 王晶, 洪缨. 慢性应激致肠易激综合征大鼠模型的建立与评价. 中国实验动物学报 2010; 18: 91-95, 88
17 安荣, 韩佩玉, 徐秋颖, 丁维俊. 肠易激综合征动物模型的建立及评价. 新乡医学院学报 2016; 33: 434-439
18 王新, 韩月东, 吴汉平, 李玲, 陈宝军, 金建平, 樊代明. 番泻叶提取物对小鼠胃肠运动及其组织形态学的影响. 中国中西医结合杂志 2001; 21: 66-65
19 高晔, 朱艳华, 贺微. 番泻叶的药用研究进展. 中医药学刊 2006; 24: 2145-2146
20 吕妍, 李丹, 唐方. 藿香正气提取物对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠动力调控机理研究. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 941-945
21 Camilleri M. Testing the sensitivity hypothesis in practice: tools and methods, assumptions and pitfalls. *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i34-i40 [PMID: 12077062 DOI: 10.1136/gut.51.suppl_1.i34]
22 Posserud I, Syrous A, Lindström L, Tack J, Abrahamsson H, Simrén M. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology* 2007; 133: 1113-1123 [PMID: 17919487 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.024]
23 Chen Y, Lin C, Tang Y, Chen AQ, Liu CY, Lu DL. ZD 7288, an HCN channel blocker, attenuates chronic visceral pain in irritable bowel syndrome-like rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2091-2097 [PMID: 24587682 DOI: 10.3748/wjg.v20.i8.2091]
24 Liu HR, Fang XY, Wu HG, Wu LY, Li J, Weng ZJ, Guo XX, Li YG. Effects of electroacupuncture on corticotropin-releasing hormone in rats with chronic visceral hypersensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7181-7190 [PMID: 26109804 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7181]
25 孙燕, 柳锋霖, 宋耿青, 汪步海, 钱伟, 侯晓华. 急性和慢性束缚应激对大鼠内脏敏感性和神经内分泌的影响. 中华消化杂志 2006; 26: 38-41
26 姚明, 杨建平, 肖旺频, 矫勇轶, 蒋星红, 印其章. 大鼠结直肠扩张内脏痛模型痛阈的影响因素. 中华麻醉学杂志 2004; 24: 74-75
27 钟杰, 祝金泉. 雌激素与大鼠内脏高敏感关系的实验研究. 实验与检验医学 2010; 28: 123-126
28 Yadid G, Nakash R, Deri I, Tamar G, Kinor N, Gispan I, Zangen A. Elucidation of the neurobiology of depression: insights from a novel genetic animal model. *Prog Neurobiol* 2000; 62: 353-378 [PMID: 10856609 DOI: 10.1016/S0301-0082(00)00018-6]
29 王伟岸, 钱家鸣, 潘国宗. 肠易激综合征的发病机制. 胃肠病学和肝病学杂志 2001; 10: 99-102
30 Naliboff BD, Chang L, Munakata J, Mayer EA. Towards an integrative model of irritable bowel syndrome. *Prog Brain Res* 2000; 122: 413-423 [PMID: 10737074 DOI: 10.1016/s0079-6123(08)62154-8]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1368-1374

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1368

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

达芬奇机器人在直肠癌手术中泌尿生殖功能保护的系统回顾

唐小丽, 熊清泉, 崇 杨, 王道荣

背景资料

目前传统腹腔镜手术治疗直肠癌是主流方式, 然而由于腹腔镜的操作特点, 一定数目的患者术后会出现泌尿、生殖系统的手术并发症. 机器人手术具有灵活的术臂和稳定的术野, 在进行盆部神经分离的时候能够更加精准地分离组织, 从而避免误伤自主神经而导致术后的泌尿生殖功能不全.

唐小丽, 熊清泉, 中南大学湘雅二院普通外科 湖南省长沙市 410083

崇杨, 王道荣, 江苏省苏北人民医院普通外科 江苏省扬州市 225001

唐小丽, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤的临床与基础研究.

基金项目: 江苏省重点研发计划基金资助项目, No. BE2015664.

作者贡献分布: 本文由王道荣指导; 唐小丽撰写; 熊清泉检索; 崇杨收集与统计数据.

通讯作者: 王道荣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院普通外科.
daorong666@sina.com
电话: 0514-87373195

收稿日期: 2017-02-20
修回日期: 2017-04-14
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-28

Systematic review of value of da Vinci surgical system in preserving pelvic nerve function in patients with rectal cancer

Xiao-Li Tang, Qing-Quan Xiong, Yang Chong, Dao-Rong Wang

Xiao-Li Tang, Qing-Quan Xiong, Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410083, Hu'nan Province, China

Yang Chong, Dao-Rong Wang, Department of General Surgery, the Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: Major Research and Development Project of Jiangsu Province, No. BE2015664.

Correspondence to: Dao-Rong Wang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Northern Jiangsu People's Hospital, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. daorong666@sina.com

Received: 2017-02-20
Revised: 2017-04-14
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To assess the value of da Vinci surgical system in preserving pelvic nerve function in patients with rectal cancer by comparing with laparoscopic surgery.

METHODS

A systematic review of the literature was performed to evaluate the evidence of comparison between robotic surgery and laparoscopic surgery regarding assessments of urogenital function postoperatively using the International Prostate Symptom Score (IPSS) and International Index of Erectile Function (IIEF).

RESULTS

Seven studies were included with a total of 673 patients, of which 311 underwent robotic surgery (mean age: 62.7 years) and the other 362 underwent laparoscopic surgery (mean age: 69.6 years). All patients in both groups developed urogenital dysfunction at some points; however, urogenital dysfunction was milder and recovered earlier in the robotic surgery group than in the laparoscopic group.

同行评议者

白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科; 孙光, 副主任医师, 海口市人民医院胃肠外科; 汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科

CONCLUSION

Robotic surgery can offer some advantages over laparoscopic surgery in preserving pelvis nerve function in patients with rectal cancer.

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

Key Words: Da Vinci robotic surgical system; Rectal cancer; Laparoscopic surgery; Urogenital function

Tang XL, Xiong QQ, Chong Y, Wang DR. Systematic review of value of da Vinci surgical system in preserving pelvic nerve function in patients with rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1368-1374 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1368.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1368

摘要

目的

研究达芬奇机器人在直肠癌术后中对于患者盆部神经功能的保护相比于腹腔镜手术的优势.

方法

利用计算器检索关于国内外发表的机器人和腹腔镜直肠癌手术的对比研究, 研究采用的方法为国际公认的国际前列腺症状评分量表和国际勃起功能指数量表, 对纳入文献进行综合分析.

结果

最终纳入7篇文献, 共673例患者, 行机器人手术患者311例, 平均年龄62.7岁, 行腹腔镜手术362例, 平均年龄69.6岁. 两种手术方式的患者术后泌尿性功能均有一定程度的下降, 但机器人手术组患者的下降程度明显低于腹腔镜手术组, 且恢复至术前水平的速度更快.

结论

达芬奇机器人相比与腹腔镜手术在直肠癌患者术后的泌尿性功能保护方面具有一定优势.

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

关键词: 达芬奇机器人; 直肠癌; 腹腔镜; 泌尿生殖功能

核心提要: 在直肠癌手术中, 机器人手术相比传统腹腔镜手术能够更好地保护患者术后盆部神经功能, 降低术后发生泌尿, 生殖系统的并发症率, 以及使患者术后泌尿生殖功能恢复更快.

唐小丽, 熊清泉, 崇杨, 王道荣. 达芬奇机器人在直肠癌手术中泌尿生殖功能保护的系统回顾. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1368-1374 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1368.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1368

0 引言

结直肠癌目前是全世界患病率排名第3的恶性肿瘤[1], 在中国, 男性结直肠癌的年发病率以大约1.3%的速度增长, 女性结直肠癌的年发病率以大约0.2%的速度增加[2], 外科手术是直肠癌的最主要的治疗方式, 自1982年Heald等[3]提出了全直肠系膜切除的概念以来, 行全直肠系膜切除以后患者的局部复发率由原来的30%-40%降至3.7%. 自20世纪80年代以来腹腔镜在直肠癌手术中的大量应用, 使直肠癌全系膜切除在肿瘤学方面的优势和腹腔镜微创的特点得到了结合[4-6]. 然而, 腹腔镜手术由于其二维的操作视野, 手术器械缺少灵活度等缺点, 使其在狭窄的骨盆部分离组织时容易损伤盆部自主神经, 导致患者术后泌尿生殖功能受损[7], 据Eveno等[8]研究显示, 直肠全系膜切除患者术后发生性功能和泌尿功能障碍的比例分别为10%-30%、5%. 随着机器人手术得到了全世界广泛的关注, 其多角度弯曲的操作手臂和三维的操作视野明显弥补了腹腔镜手术的不足, 在骨盆分离组织时可以更加精准以达到保护神经的目的[9,10]. 本文系统地回顾了2006-2016年国内外发表的关于机器人手术和腹腔镜手术在直肠癌患者的泌尿生殖功能恢复方面的研究, 进行定性的分析, 试图分析机器人手术在直肠癌患者的盆部神经保护中的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 通过系统检索PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CNKI、万方数据库, 检索2006-2016年发表的关于达芬奇机器人在直肠癌手术中对于盆部神经功能保护的研究, 采用主题词+自由词的检索方式, 利用PICO, 既P(patient), I(intervention), C(comparison), O(outcome)的原则进行系统性检索, 检索式为: ("Rectal Neoplasms"[Mesh]) or Rectal Tumor or Rectal Cancer, ("Robotic Surgical Procedures"[Mesh]) or (Procedure, Robotic Surgical) or (Procedures, Robotic Surgical) or Robotic Surgical Procedure or (Surgical

相关报道

丹麦学者Broholm等在2014年的Meta分析中指出, 机器人手术的确能够让患者在术后更迅速地恢复由于手术而受损的泌尿生殖功能, 并且对于肿瘤分期等基本情况相似的患者而言, 机器人手术的术中自主神经损伤相比于腹腔镜手术而言更轻微.

创新盘点

目前国内关于直肠癌的达芬奇机器人的应用和腹腔镜手术的对比的研究较多, 但关注于患者术后的泌尿生殖功能的研究比较少, 本研究系统地整合了2016年以前国内外关于此话题的研究, 为今后更大样本量的对比研究提供了参考.

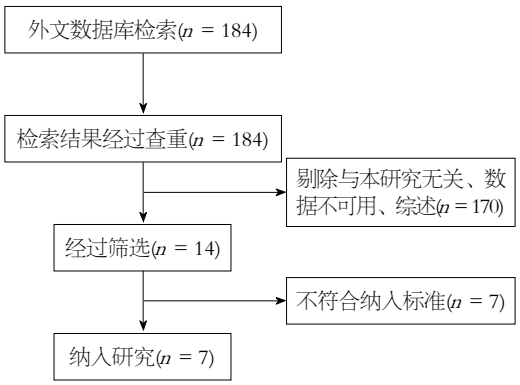


图 1 研究纳入流程图.

Procedure, Robotic) or (Surgical Procedure, Robotic), ("Laparoscopy"[Mesh]) or Celioscopy or Peritoneoscopy or (Surgical Procedures, Laparoscopic) or Laparoscopic Surgery or Laparoscopic Assisted Surgery.

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准: 两位研究者独立地完成对文献的筛选和纳入. 国内外发表的关于达芬奇机器人在直肠癌手术中盆部神经保护的研究的一次文献; 手术对比方式采用的是腹腔镜手术; 病理学确诊为直肠癌的研究; 研究有详细的手术后肿瘤学结果记录, 手术并发症记录和手术死亡率的记录; 研究中有完整的记录盆部神经功能, 即泌尿生殖功能的指标数据; 研究使用的是国际公认的国际前列腺症状评分量表(International Prostate Symptom Score, IPSS)[11]和国际勃起功能指数量表(International Index of Erectile Function, IIEF)[12]; 国际前列腺症状评价量表包含7个条目, 分别为: 排尿不尽、排尿间隔<2 h、间断性排尿、憋尿困难、尿线变细、排尿费力、夜尿次数增多, 每个条目最高分值为5分, 0-7分为轻度; 8-19分为中度; 20-35分为重度. 国际勃起功能指数量表总分25分, 分值<10分为勃起功能不全, >10分且<17分为部分勃起功能不全, >17分为正常. 文献排除标准: 文献综述; 无腹腔镜手术的对照组; 无详细的数据资料; 相同作者的重复报告. 对拟纳入的文献使用渥太华-纽卡斯尔质量评估量表进行质量评价, 分值≥6分才予以纳入.

1.2.2 文献检索: 检索流程如图1, 初筛总筛选出184篇文献, 最终纳入7篇[13-19], 每篇文献的质量评价如表1, 文献概况如表2, 有2篇研究来自同一研究团队[16,18], 但在与作者联系后, 发现2篇研究仅有较少的重叠人群, 因此2篇研究均予以纳入. 其中3篇文献是前瞻性队列研究[13,16,17], 2篇文献是回顾性研究[14,19], 1篇文献是随机对照试验[15], 1篇是病例对照研究[18]. 7篇文献对比机器人手术与腹腔镜手术患者术后泌尿生殖功能的恢复状况, 5篇文献记录了患者术前, 术后不同时间段的IPSS和IIEF分值, 2篇回顾性研究记录了术后的IPSS和IIEF的分值.

2 结果

2.1 患者的基线资料 本次系统回顾纳入了7篇文献, 总673例患者, 其中进行了机器人手术的患者311例, 平均年龄62.7岁; 腹腔镜手术组362例, 平均年龄69.6岁. 所有的研究均使用美国肿瘤联合会的TNM肿瘤分期, 绝大多数研究患者属于Ⅰ-Ⅲ期. 所有研究的术式均为直肠全系膜切除术, 利用腹腔镜下的直肠全系膜切除手术与达芬奇机器人辅助的直肠全系膜切除手术进行对比. 绝大多数研究采用前瞻性队列研究的方式, 按照手术方式对患者进行分组, 记录患者手术前的泌尿生殖功能分值, 并在手术后1、3、6或12 mo时分别对患者进行随访, 再次记录相应时间的量表分值, 而Panteleimonitis等[19]和Schmiegelow等[14]研究采用的是回顾性研究的方式, 记录了该中心的术后患者的泌尿功能和性功能分值. 有6篇研究记录了患者术前新辅助放化疗的情况, 共有250例(35.2%)患者进行了新辅助化疗. 5篇研究的中位随访时间为12 mo, 其中只有1篇研究的随访时间为6 mo.

2.2 患者手术前泌尿生殖功能分值 有6篇研究记录了患者手术前泌尿生殖功能评分分值, 如表3, 共有5篇研究记录了患者术前泌尿功能分值, 共同400例患者, 其中机器人手术组198例, 平均IPSS分值4.84分; 腹腔镜手术组202例, 平均IPSS分值5.18分; 共有4篇研究记录了患者术前勃起功能分值, 共300例患者, 其中机器人手术组148例, 平均IIEF分值21.96分; 腹腔镜手术组152例, 平均IIEF分值20.87分.

2.3 患者术后

2.3.1 术后3 mo: 有3篇研究[13,16,18]记录了患者术后3 mo的IPSS和IIEF的分值, 如表4就泌尿功能而言, Kim等[13]的研究发现在术后3 mo时, 机器人手术组和腹腔镜手术组的组间IPSS分值的差异具有统计学的意义, 而Park等[16,18]团队

表 1　纳入研究评价情况

纳入文献	研究对象选取				可比性		结果评定			总分
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Prak等[16]	√	√	√	√	√	√	√	0	√	8
D'Annibale等[17]	√	√	√	√	√	√	√	√	√	9
Kim等[13]	√	√	√	√	√	√	√	√	√	9
Park等[18]	√	√	√	√	√	√	√	√	√	9
Schmiegelow等[14]	√	√	√	0	√	√	√	0	0	6
Panteleimonitis等[19]	√	√	√	0	√	√	√	0	0	6
Wang等[15]	√	√	√	√	√	√	√	√	√	9

表 2　纳入研究基本资料

作者	研究类型	纳入人数	机器人手术组	非机器人手术组	术前功能分值	术后功能分值
Wang等[15]	随机对照试验	137	71	66	√	术后12 mo
Park等[18]	病例对照	64	32	32	√	术后3、6、12 mo
Kim等[13]	队列研究	69	30	39	√	术后3、6、12 mo
Annibale等[17]	队列研究	100	50	50	√	术后1、12 mo
Park等[16]	队列研究	80	40	40	√	术后3、6 mo
Schmiegelow等[14]	回顾性研究	97	40	57	–	术后
Panteleimonitis等[19]	回顾性研究	126	48	78	–	术后

表 3　患者术前泌尿功能, 性功能分值

作者	机器人手术组		腹腔镜手术组	
	IPSS	IIEF	IPSS	IIEF
Annibale等[17]	3.24 ± 2.7	–	3.5 ± 3	–
Wang等[15]	4.04 ± 5.26	23.7 ± 11.6	4.12 ± 5.48	22.6 ± 12.2
Kim等[13]	6.43 ± 5.27	24.44 ± 6.80	7.95 ± 5.6	22.65 ± 6.34
Park等[18]	3.0 ± 4.6	15.3 ± 3.4	1.8 ± 3.0	13.5 ± 3.8
Park等[16]	8.5 ± 3.0	18.9 ± 4.3	8.2 ± 2.7	18.6 ± 5.0

IPSS: 国际公认的国际前列腺症状评分量表; IIEF: 国际勃起功能指数量表.

应用要点
对于年轻的直肠癌患者, 以及对术后生活质量要求较高的患者, 在充分尊重其选择的基础上, 应更多地考虑机器人手术.

的两篇研究均认为两种不同的手术方式在此时间点的分值差异没有统计学意义. 但3篇研究均认为患者术后的IPSS分值较术前相比是明显增高的. 在IPSS的7个分项目中, Kim等[13]的研究认为两组患者仅在平均尿量变化量项具有统计学差异. 在性功能方面, 3篇研究的两组患者相比术前的IIEF分值均有一定程度的下降, 但3篇研究均认为在术后3 mo的时候机器人手术组和腹腔镜手术组的IIEF分值的差异没有统计学意义.

2.3.2 术后6 mo: 有3篇研究[13,16,18]记录了患者术后6 mo的IPSS和IIEF的分值, 如表4其中IPSS分值相比术前的总体趋势依旧是升高的, 而对比术后3 mo而言, 3篇研究的IPSS分值均呈现下降的趋势. 其中Kim等[13]的研究发现机器人手术组的IPSS分值在术后3 mo既下降至术前水平而腹腔镜手术组则在术后6 mo时才降至术前水平. Park等[18]在2014年的研究中发现, 机器人手术组的IPSS分值的平均变化量相比腹腔镜手术组而言更小, 但这种差异没有统计学意义. 在IIEF分值方面, Kim等[13]的研究认为机器人手术组的IIEF分值上升的速度更快, 相比腹腔镜手术组, 机器人手术组患者的IIEF分值上升至同一水平的时间仅为6 mo, 而腹腔镜手术组为12 mo. 而Park等[16]在2013年的研究中发现机器人手术组的IIEF分值明显高于腹腔镜

同行评价
本文具有一定的临床意义.

表 4 患者术后3、6mo泌尿功能, 性功能分值

作者	机器人手术组		腹腔镜手术组		机器人手术组		腹腔镜手术组	
	IPSS	IIEF	IPSS	IIEF	IPSS	IIEF	IPSS	IIEF
Kim等[13]	8.36±5.5	8.0±5.8	11.7±6.79	13.0±6.0	7.05±6.3	4.5±5.0	8.25±6.36	6.8±6.0
Park等[16]	3.6±4.5	3.8±3.0	5.5±7.2	5.9±3.2	3.5±4.5	2.4±2.8	3.2±3.7	4.5±3.3
Park等[18]	10.7±3.7	7.5±6.4	11.4±4.3	9.5±6.3	9.8±3.3	4.9±4.5	10.5±4.3	9.2±4.7

IPSS: 国际公认的国际前列腺症状评分量表; IIEF: 国际勃起功能指数量表.

手术组, 并且这种差异具有统计学意义. 其团队在2014年的研究中的发现与此结果一致, 也认为在术后6 mo的时候, 机器人手术组的IIEF分值明显高于腹腔镜手术组.

2.3.3 术后12 mo: 有4篇研究[13,15,17,18]在术后12 mo时记录了患者的泌尿功能和性功能的情况. 就泌尿功能而言, 4篇研究的数据均表明两种手术方式的患者的IPSS分值都逐渐降至术前水平, Park等[16]的研究认为在夜尿这一单项中, 机器人手术组的分值明显低于腹腔镜手术组, 且该差异达到了统计学差异的水平, 而Wang等[15]的研究也认为, 相比机器人手术组, 腹腔镜手术组患者的IPSS分值在术后12 mo时与术前对比具有统计学差异; 对于性功能而言, 4篇研究都认为两种手术方式的患者在术后12 mo时的IIEF分值逐渐上升到了术前的水平, Kim等[13]的研究认为机器人手术组的上升速度更快; Park等[18]的研究发现在术后12 mo的时候机器人手术组的IIEF分值高于腹腔镜组, 但这种差异不具有统计学意义. Annibale等[17]的研究发现在术后12 mo时, 机器人手术组患者的勃起功能已完全恢复而腹腔镜手术组患者的勃起功能仅达到了部分恢复.

2.3.4 回顾性研究的结果: Schmiegelow等[14]和Panteleimonitis等[19]的研究回顾性地记录了患者的术后泌尿功能和性功能的评分分值. Schmiegelow等[14]的研究在术前为性活跃状态的患者中, 有81%的患者有不同程度的勃起功能障碍; Panteleimonitis等[19]的研究发现, 虽然机器人手术组和腹腔镜手术组的患者术后泌尿功能和性功能均有不同程度的受损, 但机器人手术组受损的程度明显小于腹腔镜手术组.

3 讨论

直肠癌的手术治疗需要兼顾达到肿瘤学的安全性和提高患者术后的生活质量两个方面[20,21]. 腹腔镜下的直肠全系膜切除术在最大化短期的术后效果的同时也同样能够提供与开放手术相同的长期效果[22], 且在提高患者术后生存质量方面, 腹腔镜手术相对于传统开放手术具有创伤小, 恢复快等优势, 但就术后的泌尿性功能而言, 腹腔镜手术与开放手术相比并没有优势[8,23,24]. 这主要是由于, 正常的膀胱和性功能是由交感神经中的下腹神经从和副交感神经中的盆部内脏神经来控制, 而这些神经在行直肠全系膜切除的时候较易损伤从而导致患者出现术后泌尿功能和性功能不全的症状[25]. 而腹腔镜手术由于其不够稳定的2D术野, 缺乏灵活度的腹内操作器械, 致使在腹腔镜手术后发生盆部神经损伤的比例甚至高于开放手术[26]. 而达芬奇机器人系统, 由于其高清的3D术野, 小巧灵活的术臂及操作器械, 确保在狭窄的盆部操作空间中能够更加精准地分离和暴露组织, 从而避免盆部神经的损伤[27]. 本系统回顾发现, 大多数研究均认为机器人手术的患者, 术后出现前列腺症状等泌尿功能不全的程度更小, 尤以术后3 mo的时候最为明显, 这说明机器人手术对患者早期的泌尿功能的恢复更加有利, 且在术后6 mo时, 机器人手术组的患者能够基本恢复到术前水平, 而多数腹腔镜手术组的患者需要1年的时间才能逐渐恢复至术前水平, 这说明机器人手术在保护泌尿功能方面能够明显缩短盆部组织的受损恢复时间, 保证患者具有较高的生活质量[14]. 在性功能方面, 直肠癌手术后无论哪种手术方式患者的勃起功能均受到了一定损伤, 表现为IIEF分值均有不同程度的下降, 然而机器人手术组的患者在术后6 mo时的勃起功能明显高于腹腔镜手术组, 说明机器人手术组的患者勃起功能的恢复更加迅速, 而在术后12 mo时, Annibale等[17]的研究认为机器人手术组的患者的勃起功能已全部恢复至术前的水平但腹腔镜手术组的患者则仅达到了

部分恢复, 因此机器人手术在保护患者术后的勃起功能方面具有明显的优势, 也在一定程度上提高了患者术后的生活质量. 但Schmiegelow等[14]的研究认为患者术后的性功能不全的唯一影响因素是年龄, 与手术方式无关, 这可能与其研究的患者年龄跨度较其他研究明显增大(24-86)有关, 且该研究采用的是回顾性研究的方式, 无法控制年龄这个混杂因素, 因而得出手术方式与性功能恢复无关的结论.

达芬奇机器人手术在保护患者术后的盆部神经功能方面相比传统腹腔镜手术具有一定的优势, 近年来, 有研究[28-30]认为, 越来越多的患者甚至愿意用“减少的期望寿命时间”来交换“更高的术后生活质量”. 因此, 在制定年轻的直肠癌患者, 以及对术后生活质量要求较高的患者的手术方案时, 在充分尊重患者选择的基础上, 应更多地考虑机器人手术.

然而, 本系统回顾亦存在不足之处, 纳入研究的类型主要为队列研究, 样本含量较小, 且存在一定地发表和纳入偏倚, 将来仍需多中心、大样本的随机对照试验来进一步探讨关于达芬奇机器人在直肠癌手术中对于盆部神经保护的作用.

4 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-1482 [PMID: 2425199]

4 Leroy J, Jamali F, Forbes L, Smith M, Rubino F, Mutter D, Marescaux J. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: long-term outcomes. *Surg Endosc* 2004; 18: 281-289 [PMID: 14691716 DOI: 10.1007/s00464-002-8877-8]

5 Feliciotti F, Guerrieri M, Paganini AM, De Sanctis A, Campagnacci R, Perretta S, D'Ambrosio G, Lezoche E. Long-term results of laparoscopic versus open resections for rectal cancer for 124 unselected patients. *Surg Endosc* 2003; 17: 1530-1535 [PMID: 12874687 DOI: 10.1007/s00464-002-8874-y]

6 Marks JH, Huang R, McKeever D, Greenfield M. Outcomes in 132 patients following laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer with greater than 5-year follow-up. *Surg Endosc* 2016; 30: 307-314 [PMID: 25907863 DOI: 10.1007/s00464-015-4210-1]

7 Lindsey I, Guy RJ, Warren BF, Mortensen NJ. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg* 2000; 87: 1288-1299 [PMID: 11044153 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01542.x]

8 Eveno C, Lamblin A, Mariette C, Pocard M. Sexual and urinary dysfunction after proctectomy for rectal cancer. *J Visc Surg* 2010; 147: e21-e30 [PMID: 20587375 DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2010.02.001]

9 Mak TW, Lee JF, Futaba K, Hon SS, Ngo DK, Ng SS. Robotic surgery for rectal cancer: A systematic review of current practice. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 184-193 [PMID: 24936229 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i6.184]

10 Broholm M, Pommergaard HC, Gögenür I. Possible benefits of robot-assisted rectal cancer surgery regarding urological and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2015; 17: 375-381 [PMID: 25515638 DOI: 10.1111/codi.12872]

11 Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148: 1549-1547; discussion 1564 [PMID: 1279218]

12 Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 319-326 [PMID: 10637462]

13 Kim JY, Kim NK, Lee KY, Hur H, Min BS, Kim JH. A comparative study of voiding and sexual function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer: laparoscopic versus robotic surgery. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2485-2493 [PMID: 22434245 DOI: 10.1245/s10434-012-2262-1]

14 Schmiegelow AF, Broholm M, Gögenur I, Fode M. Evaluation of Sexual and Urinary Function After Implementation of Robot-assisted Surgery for Rectal Cancer: A Single-Center Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 141-145 [PMID: 26813238 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000246]

15 Wang G, Wang Z, Jiang Z, Liu J, Zhao J, Li J. Male urinary and sexual function after robotic pelvic autonomic nerve-preserving surgery for rectal cancer. *Int J Med Robot* 2017; 13 [PMID: 26748601 DOI: 10.1002/rcs.1725]

16 Park SY, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Ryuk JP. Short-term clinical outcome of robot-assisted intersphincteric resection for low rectal cancer: a retrospective comparison with conventional laparoscopy. *Surg Endosc* 2013; 27: 48-55 [PMID: 22752275 DOI: 10.1007/s00464-012-2405-2]

17 D'Annibale A, Pernazza G, Monsellato I, Pende V, Lucandri G, Mazzocchi P, Alfano G. Total mesorectal excision: a comparison of oncological and functional outcomes between robotic and laparoscopic surgery for rectal cancer. *Surg Endosc* 2013; 27: 1887-1895 [PMID: 23292566 DOI: 10.1007/s00464-012-2731-4]

18 Park SY, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Ryuk JP,

Yun SH. Urinary and erectile function in men after total mesorectal excision by laparoscopic or robot-assisted methods for the treatment of rectal cancer: a case-matched comparison. *World J Surg* 2014; 38: 1834-1842 [PMID: 24366278 DOI: 10.1007/s00268-013-2419-5]

19 Panteleimonitis S, Ahmed J, Ramachandra M, Farooq M, Harper M, Parvaiz A. Urogenital function in robotic vs laparoscopic rectal cancer surgery: a comparative study. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 241-248 [PMID: 27770247 DOI: 10.1007/s00384-016-2682-7]

20 Zhao JK, Chen NZ, Zheng JB, He S, Sun XJ. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: Results of a systematic review and meta-analysis on clinical efficacy. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 1097-1102 [PMID: 25279204 DOI: 10.3892/mco.2014.345]

21 Millard T, Kunk PR, Ramsdale E, Rahma OE. Current debate in the oncologic management of rectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 715-724 [PMID: 27795811 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i10.715]

22 Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1638-1645 [PMID: 20629110 DOI: 10.1002/bjs.7160]

23 Quah HM, Jayne DG, Eu KW, Seow-Choen F. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1551-1556 [PMID: 12445065 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02275.x]

24 Jayne DG, Brown JM, Thorpe H, Walker J, Quirke P, Guillou PJ. Bladder and sexual function following resection for rectal cancer in a randomized clinical trial of laparoscopic versus open technique. *Br J Surg* 2005; 92: 1124-1132 [PMID: 15997446 DOI: 10.1002/bjs.4989]

25 Breukink SO, van Driel MF, Pierie JP, Dobbins C, Wiggers T, Meijerink WJ. Male sexual function and lower urinary tract symptoms after laparoscopic total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1199-1205 [PMID: 18704461 DOI: 10.1007/s00384-008-0547-4]

26 Luca F, Valvo M, Ghezzi TL, Zuccaro M, Cenciarelli S, Trovato C, Sonzogni A, Biffi R. Impact of robotic surgery on sexual and urinary functions after fully robotic nerve-sparing total mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2013; 257: 672-678 [PMID: 23001075 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318269d03b]

27 Lin S, Jiang HG, Chen ZH, Zhou SY, Liu XS, Yu JR. Meta-analysis of robotic and laparoscopic surgery for treatment of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5214-5220 [PMID: 22215947 DOI: 10.3748/wjg.v17.i47.5214]

28 Harrison JD, Solomon MJ, Young JM, Meagher A, Butow P, Salkeld G, Hruby G, Clarke S. Patient and physician preferences for surgical and adjuvant treatment options for rectal cancer. *Arch Surg* 2008; 143: 389-394 [PMID: 18427027 DOI: 10.1001/archsurg.143.4.389]

29 Bossema E, Stiggelbout A, Baas-Thijssen M, van de Velde C, Marijnen C. Patients' preferences for low rectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 42-48 [PMID: 17905562 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.08.007]

30 Solomon MJ, Pager CK, Keshava A, Findlay M, Butow P, Salkeld GP, Roberts R. What do patients want? Patient preferences and surrogate decision making in the treatment of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1351-1357 [PMID: 14530674 DOI: 10.1097/01.DCR.0000084432.45536.83]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1375-1381

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1375 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

EBV相关性胃癌研究进展

朱晓芸, 李 夏, 李素琴, 于红刚

朱晓芸, 李夏, 李素琴, 于红刚, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060

朱晓芸, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤的发生机制及早期防治的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81272693; 中央高校基本科研业务费专项资金项目, No. 2042016kf0087.

作者贡献分布: 本文综述由朱晓芸完成; 李夏与李素琴修改; 于红刚审校.

通讯作者: 于红刚, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430060, 湖北省武汉市武昌区紫阳路99号, 武汉大学人民医院消化内科. yuhonggang1968@hotmail.com

收稿日期: 2017-03-17
修回日期: 2017-04-06
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-28

Advances in research of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma

Xiao-Yun Zhu, Xia Li, Su-Qin Li, Hong-Gang Yu

Xiao-Yun Zhu, Xia Li, Su-Qin Li, Hong-Gang Yu, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272693; Special Fund for Basic Scientific Research of Central University, No. 2042016kf0087.

Correspondence to: Hong-Gang Yu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, 99 Ziyang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. yuhonggang1968@hotmail.com

Received: 2017-03-17
Revised: 2017-04-06
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-05-28

Abstract

Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma (EBVaGC) as a unique kind of gastric cancer that has been gradually recognized in recent years. It accounts for about 10% of all gastric cancers. In this review, we will focus on the relevant research on the epidemiology, histopathologic features, pathogenesis, treatment and prognosis of EBVaGC. The underlying mechanisms of EBVaGC has not been thoroughly elucidated, and there has been no consensus on the diagnosis and treatment of this unique form of gastric cancer. Therefore, further research is necessary to better understand the progression and treatment of EBVaGC.

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

Key Words: Epstein-Barr virus; EBV-associated gastric cancer; Histopathologic features; Pathogenesis; Treatment; Prognosis

Zhu XY, Li X, Li SQ, Yu HG. Advances in research of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1375-1381 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1375.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1375

摘要

胃癌细胞中存在Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)者被称为EBV相关性胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, EBVaGC). 近年来EBVaGC作为一种独特的分子亚型疾病逐渐被人们所认知, 全球胃癌患者中平均有10%者为

背景资料

Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)与很多恶性肿瘤有关, 如Burkitt淋巴瘤、经典的Hodgkin淋巴瘤、鼻咽癌、喉癌. 其属γ-疱疹病毒科, 含184 kp双链DNA, 其基因组约有172000个碱基, 90%以上的人在青春期前潜伏感染并成为终生携带者. 研究表明, EBV是引起胃癌(gastric carcinoma, GC)的重要生物学因素之一, 尤其是胃腺癌, 1993年Tokunaga等将经EBV早期RNA原位杂交证实GC细胞EBER阳性者定义为EBV相关GC.

同行评议者

王金胜, 教授, 长治医学院病理学教研室; 王蔚虹, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院消化内科; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

研发前沿

目前有很多学者对EBV的致癌机制进行了大量的研究, 证明基因甲基化、突变、扩增、失活等可能是其致癌的重要机制. 研究表明EBV相关性胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, EBVaGC)与普通GC不同, 男性为好发人群, 贲门为好发部位, 淋巴转移率低, 预后较好等, 但对其研究尚不明确, 且尚无临床诊疗规范与共识, 也带来了新的挑战和机遇.

EBVaGC. 本文对EBVaGC近年来在流行病学、临床病理特征、发病机制、治疗及预后等方面的研究进展作一综述. 但目前对EBVaGC的研究尚不明确, 且尚无临床诊疗规范与共识, 也带来了新的挑战和机遇.

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

关键词: Epstein–Barr病毒; EBV相关胃癌; 病理特征; 机制; 治疗; 预后

核心提要: Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是引起胃癌的重要生物学因素之一, EBV相关性胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, EBVaGC)作为一种特殊类型的胃癌, 对其研究尚不明确. 本文通过复习相关文献, 对EBVaGC近年来在流行病学、临床病理特征、发病机制、治疗及预后等方面的研究进展作一综述.

朱晓芸, 李夏, 李素琴, 于红刚. EBV相关性胃癌研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1375-1381 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1375.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1375

0 引言

Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是50余年前从伯基特淋巴瘤发现的[1,2], 是第1个被发现的能够引起人类肿瘤的病毒[1,3]. 他是一种由长度约170 kb双链DNA组成的γ疱疹病毒, 在感染细胞的细胞核中维持自身的附加型环状DNA而不产生病毒颗粒, 并且不会整合到宿主基因组中[4,5], 约90%的健康人可终身携带而无症状[6]. 目前被归类为1型致癌物, 是因其与各种癌症如鼻咽癌、胃癌等有关[7]. EBV在1990年首次被发现存在于胃癌(gastric carcinoma, GC)细胞中[8], 近年来EBV和GC之间的关系已成为研究热点.

1 流行病学

越来越多的研究[9-12]表明, EBV感染会增加GC的风险, 且约10%的GC患者中携带EBV. EBV相关性胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, EBVaGC)是一种独特的分子亚型疾病[13], 在全球GC患者中不同国家的患病率从1.3%到20.1%不等[13-16]. 在我国, 北方的EBVaGC患病率为7.0%(13/185)[17], 也有更大的调查表明其为6.1%(102/1678)[18], 而在胃残留癌(手术后至少5年发生在胃残端的良性疾病如胃溃疡和十二指肠溃疡)中这一比例更高. 如在日本为(27.1% *vs* 6.4%)[19], 荷兰为(35% *vs* 8%)[20], 韩国为(29% *vs* 6%)[21], 但我国华南地区为(30.8% *vs* 6.7%)[22].

2 机制研究

2.1 EBVaGC与相关基因甲基化 据报道, EBVaGCs的主要机制是GC相关基因的启动子区*CpG*岛甲基化[23], 如*p14ARF*、*p15*、*p16INK4A*、*p73*、*TFF1*、*TIMP3*、*DAPK*、*GSTP1*等基因的启动子区[24,25]. 这种*CpG*岛高甲基化导致与GC发生有关的许多肿瘤抑制基因表达水平下调. Matsusaka等[26]揭示了EBV对DNA甲基化的全基因组作用, 并分为EBV-和低甲基化、EBV-和高甲基化、EBV+和广泛高甲基化三组. 因此, *CpG*甲基化在EBVaGC并不是随机的. 这种广泛甲基化, 提供了病毒控制细胞功能的可能, 并促进病毒的持久性繁殖[27,28], 而EBV组蛋白的翻译后修饰进一步促进甲基化, 参与EBVaGC的发展[29]. EB病毒*Zebra*基因(EBV *BZLF1*)是第1个表现出优先结合甲基化启动子以诱导基因表达的蛋白质, 他克服了转录沉默, 将受感染的细胞从病毒潜伏转变为有活性的裂解性病毒复制[30]. 已报道[31]EBV潜伏膜蛋白2A(latent membrane protein 2A, LMP2A)的表达也可能通过诱导信号转导、转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化及DNA甲基转移酶1[human DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1]的转录而进一步促进DNA甲基化.

2.2 EBVaGC与基因突变、扩增、失活 研究发现, 在EBVaGC中存在着不同程度的基因突变, 其中最突出的是*PIK3CA*, 这种突变存在于80%的EBVaGC中[32], 其他基因如*BCOR*、*CTNNB1*、*APC*、*p53*、*STK11*、*CDKN2A*等[33]. EBVaGC的另一个新的特征是频繁的18q损失和9p24.1的复发性扩增[34], 这种扩增与Janus激酶2、CD274[即程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-L1)]和PDCD1LG2[即程序性死亡受体-2(programmed cell death-2, PD-L2)]的表达水平升高有关[35], 因由CD274和PDCD1LG2编码的PD-L1和PD-L2的升高会介导肿瘤从宿主免疫应答逃逸[36]. 此外, *ARID1A*功能的缺失

可能参与了EBVaGC发生, 也可能与淋巴细胞入侵、淋巴结转移、错配修复缺陷及不良预后相关[37,38], 而*p16/CDKN2A*基因的失活在几乎所有EBV相关的上皮癌中均可以检测到[35]. 同时, Chen等[39]发现EBVaGC组织中SNHG8表达比EBV阴性胃癌(EBV-negative gastric carcinoma, EBVnGC)组织表达上调25倍(P = 0.027), SNHG8可能作为一个原癌基因, 参与GC的发生发展, 同时EB病毒感染胃黏膜可能促进SNHG8的表达.

2.3 EBVaGC与miRNA功能 miRNA是长约22个核苷酸的小分子非编码RNA, EBV是第1个被发现能编码miRNA的人类病毒. EBV可通过编码miRNA抑制有效的宿主免疫应答或通过阻断凋亡过程而感染细胞[40]. EBV编码的miRNA主要分为两簇: 即BHRF-1和BART, BHRF-1簇包含4个成熟miRNA, 其仅在溶解感染的细胞或具有潜伏III型感染的细胞中表达, BART簇位于BART的非编码区, 并进一步细分为亚簇1和2, 其总共包括38个成熟EBV miRNA, 且miRNA ebv-miR-BART2-5p和ebv-miR-BART2-3p位于这两个簇的下游. EBV miRNA在EBVaGC细胞中表达程度各异, 其中ebv-miR-BART1-3p, 2-5p, 3-3p, 4-5p, 5-5p, 7-3p, 9-3p, 10-3p, 17-5p和18-5p相对高水平表达[41-44]. 研究[45]还发现在EBVaGC中, miRNAs hsa-miR-200a和hsa-miR-200b两种分子均被下调, 导致E-钙黏蛋白表达减少并触发上皮-间质转化.

3 病理特点

近期, 癌症基因组谱将GC分为4种亚型: EBV阳性(即EBVaGC), 微卫星不稳定型, 基因组稳定性和染色体不稳定型[35]. EBVaGC作为一个特定的亚型, 具有其独特的病理特点.

研究表明, EBVaGC与年龄有强相关性, 大多数患者均在60岁或以下[46-49], 且具有男性优势[7,15]. 根据15952例的Meta分析[50], 男性EBVaGC的发生频率高于女性患者, 但也有研究[51]表明年龄和EBVaGC之间没有显著的相关性. 此外, EBVaGC好发于胃的近端(胃的贲门部和胃体), 而普通型GC好发于胃窦部[7,52], 常形成溃疡或茶碟样团块, 其胃壁明显增厚[53]. 组织学上, EBVaGC的特征在于在肿瘤内或肿瘤周围有着明显的免疫细胞浸润[54], 通常伴有大量淋巴细胞浸润[55].

4 诊断

目前, 胃癌诊断方法包括实验室诊断(胃蛋白酶原、胃泌素-17、GC标志物等)、放射学检测(X线检查、CT检查)、内镜检查(普通内镜、超声内镜、放大内镜、色素内镜等), EBVaGC的诊断除上述方法, 还有其新的诊断指标. EBVaGC通常缺乏TP53突变, 因此TP53免疫染色已作为组织病理学诊断方法之一[56]. EBV血清学标志物(即抗EBV抗体)检测是另一种诊断方法. 研究[57,58]发现EBVaGC中的VCA IgG平均滴度高于EBV阴性病例和对照组病例. 此外, 长链非编码RNA已被确定在GC中具有重要作用, SNHG8可作为EBVaGC诊断的候选生物标志物[59]. 对于免疫学诊断而言, PD-L1/PD-1似乎是EBVaGC诊断的关键[60].

5 治疗

目前, 针对EBVaGC尚无特异性治疗, 关键在于早防早治. 在早期阶段, EBVaGC倾向于在黏膜下层形成良好分界的结节性病变, 与EBVnGC相比具有较少的纤维化, 这有利于肿瘤的内窥镜黏膜下切除术[61]. 除了传统治疗方法, 应用新的抗病毒药、基因、免疫、靶向分子治疗等方法也为GC治疗提供了新的机遇. 体外证据表明可以应用药物逆转去甲基化, 如5-氮杂胞苷加苯基丁酸等, 但其临床疗效却不佳[62]. 靶向分子疗法已逐渐成为癌症治疗的潜在方案. 磷酸肌醇特异性磷脂酶Cγ(phospholipase C γ, PLCγ)参与调节肿瘤生长和转移, 体外动物实验表明通过用慢病毒介导的*PLCγ1*基因短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)载体转导PLCγ1, 可致GC生长和转移减少. 此外, Akt、ERK、Bad和S6信号分子的磷酸化参与PLCγ1介导的肿瘤生长及GC细胞的转移. 数据[63]表明, 通过Akt/Bad、ERK/Bad和Akt/S6信号轴, PLCγ1信号通过shRNA的消除可有效抑制GC的生长和转移, 这意味着PLCγ1是治疗GC的潜在靶点. 研究[32]表明, EBV阳性癌症具有活化的骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号, 提示BMP/SMAD途径也可作为潜在的治疗靶点. 此外, 血管生成常被看作是一种恶性的标志, 血管生成已成为常见的治疗靶点[64], 血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-靶向抗体已被证实有抗GC的作用[63]. EBVaGCs

相关报道
目前, 对EBVaGC的研究主要在于发病机制的研究, 重点基于基因及蛋白, 可检索相关文献阅读. 病理方面EBVaGC好发于胃的近端(胃的贲门部和胃体), 常形成溃疡或茶碟样团块, 其胃壁明显增厚有着明显的免疫细胞浸润.

创新盘点

本文复习近年来相关文献, 从流行病学、临床病理特征、发病机制、治疗及预后等方面对EBVaGC的研究进展予以综述.

常伴有大量$CD8^+$细胞毒性T细胞浸润, 而调节性T细胞被认为是抗肿瘤免疫的关键[65], 他可通过抑制自体$CD4^+$辅助T细胞和$CD8^+$效应T细胞在抑制T细胞介导的抗肿瘤免疫中起重要作用[66]. PD-1/PD-L1(一种T细胞共抑制受体)在癌细胞从宿主免疫系统中逃逸中有重要作用, 且在EBVaGCs中过表达, 可能作为免疫治疗靶点之一[67]. 到目前为止, 只有两种生物疗法可改善患者的总体生存, 即曲妥珠单抗和雷莫芦单抗, 前者是一种重组DNA衍生的人源化单克隆抗体, 可选择性地作用于人表皮生长因子受体-2的细胞外部位, 后者是一种特异性阻断VEGFR2及下游血管生成相关通路的人源化单克隆抗体[68,69]. 裂解诱导治疗是促进受感染细胞破坏的有效手段[70], 放射治疗和选择性药物诱导裂解病毒基因表达, 增强外源蛋白的免疫识别力也是一种潜在的治疗方法[71,72]. 目前, 组蛋白脱乙酰酶抑制剂是活性病毒复制的最有效的诱导剂[73], 短链脂肪酸如丁酸盐也是良好诱导剂.

6 预后研究

EBVaGCs的预后目前是有争议的. 一项4599例的荟萃分析显示EBVaGC患者的生存期比EBVnGC的患者长[74], 一些研究也表明与EBVnGC相比, EBVaGC的预后相对较好[75-78], 但其他研究未能观察到这种预后差异[51]. 因此, 有关EBVaGCs的预后问题仍需大宗数据的统计来验证.

7 结论

GC是世界上第四大最常见的癌症, 在全球范围内其在经济和社会方面都造成重大的公共卫生负担[79]. EBVaGC作为一种特殊类型的GC, 具有独特的生物学行为. 目前, 尽管对EBVaGC的研究很多, 但大多尚在实验室研究阶段, 一些新型的诊疗手段很难在临床推广应用, 且尚无临床诊疗规范与共识, 这也带来了新的机遇和挑战.

8 参考文献

1 Wesche-Soldato DE, Swan RZ, Chung CS, Ayala A. The apoptotic pathway as a therapeutic target in sepsis. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 493-500 [PMID: 17430119 DOI: 10.2174/138945007780362764]

2 Rowe M, Fitzsimmons L, Bell AI. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *Chin J Cancer* 2014; 33: 609-619 [PMID: 25418195 DOI: 10.5732/cjc.014.10190]

3 Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology. *Cancer Res* 2008; 68: 7693-7706 [PMID: 18829521 DOI: 10.1158/0008-5472]

4 Imai S, Koizumi S, Sugiura M, Tokunaga M, Uemura Y, Yamamoto N, Tanaka S, Sato E, Osato T. Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9131-9135 [PMID: 8090780 DOI: 10.1073/pnas.91.19.9131]

5 Fukayama M, Hayashi Y, Iwasaki Y, Chong J, Ooba T, Takizawa T, Koike M, Mizutani S, Miyaki M, Hirai K. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein-Barr virus infection of the stomach. *Lab Invest* 1994; 71: 73-81 [PMID: 8041121]

6 Rickinson AB, Long HM, Palendira U, Münz C, Hislop AD. Cellular immune controls over Epstein-Barr virus infection: new lessons from the clinic and the laboratory. *Trends Immunol* 2014; 35: 159-169 [PMID: 24589417 DOI: 10.1016/j.it.2014.01.003]

7 Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, Pfeiffer RM, Kim WH, Herrera-Goepfert R, Corvalan AH, Carrascal E, Abdirad A, Anwar M, Hao Z, Kattoor J, Yoshiwara-Wakabayashi E, Eizuru Y, Rabkin CS, Akiba S. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2011; 105: 38-43 [PMID: 21654677 DOI: 10.1038/bjc.2011.215]

8 Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1990; 3: 377-380 [PMID: 2163534]

9 Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 757-768 [PMID: 15510157 DOI: 10.1038/nrc1452]

10 Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 803-821 [PMID: 14871955 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-0670-3]

11 Fukayama M, Hino R, Uozaki H. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma: virus-host interactions leading to carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99: 1726-1733 [PMID: 18616681 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00888.x]

12 Bae JM, Kim EH. Epstein-Barr Virus and Gastric Cancer Risk: A Meta-analysis With Meta-regression of Case-control Studies. *J Prev Med Public Health* 2016; 49: 97-107 [PMID: 27055546 DOI: 10.3961/jpmph.15.068]

13 Uozaki H, Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma--viral carcinogenesis through epigenetic mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 198-216 [PMID: 18784828]

14 Akiba S, Koriyama C, Herrera-Goepfert R, Eizuru Y. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features. *Cancer Sci* 2008; 99: 195-201 [PMID: 18271915 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00674.x]

15 Lee JH, Kim SH, Han SH, An JS, Lee ES, Kim YS. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 354-365 [PMID: 19335785 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05775.x]

16 Jácome AA, Lima EM, Kazzi AI, Chaves GF, Mendonça DC, Maciel MM, Santos JS. Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: a distinct molecular subtype of the disease? *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49: 150-157 [PMID: 27192582 DOI: 10.1590/0037-8682-0270-2015]
17 Wang Y, Luo B, Yan LP, Huang BH, Zhao P. Relationship between Epstein-Barr virus-encoded proteins with cell proliferation, apoptosis, and apoptosis-related proteins in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3234-3239 [PMID: 15929173 DOI: 10.3748/wjg.v11.i21.3234]
18 Wang Y, Zhang X, Chao Y, Jia Y, Xing X, Luo B. New variations of Epstein-Barr virus-encoded small RNA genes in nasopharyngeal carcinomas, gastric carcinomas, and healthy donors in northern China. *J Med Virol* 2010; 82: 829-836 [PMID: 20336720 DOI: 10.1002/jmv.21714]
19 Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y, Tanaka S, Shirahama H, Nakamura T, Land CE, Sato E. Epstein-Barr virus and gastric remnant cancer. *Cancer* 1994; 74: 805-809 [PMID: 8039108 DOI: 10.1002/1097-0142(19940801)74:3<805::AID-CNCR2820740304>3.0.CO;2-L]
20 Baas IO, van Rees BP, Musler A, Craanen ME, Tytgat GN, van den Berg FM, Offerhaus GJ. Helicobacter pylori and Epstein-Barr virus infection and the p53 tumour suppressor pathway in gastric stump cancer compared with carcinoma in the non-operated stomach. *J Clin Pathol* 1998; 51: 662-666 [PMID: 9930069 DOI: 10.1136/jcp.51.9.662]
21 Chang MS, Lee JH, Kim JP, Kim HS, Lee HS, Kim CW, Kim YI, Kim WH. Microsatellite instability and Epstein-Barr virus infection in gastric remnant cancers. *Pathol Int* 2000; 50: 486-492 [PMID: 10886725 DOI: 10.1046/j.1440-1827.2000.01072.x]
22 Chen JN, Jiang Y, Li HG, Ding YG, Fan XJ, Xiao L, Han J, Du H, Shao CK. Epstein-Barr virus genome polymorphisms of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in gastric remnant carcinoma in Guangzhou, southern China, an endemic area of nasopharyngeal carcinoma. *Virus Res* 2011; 160: 191-199 [PMID: 21723347 DOI: 10.1016/j.virusres.2011.06.011]
23 Tan P, Yeoh KG. Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1153-1162.e3 [PMID: 26073375 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.059]
24 Ksiaa F, Ziadi S, Amara K, Korbi S, Trimeche M. Biological significance of promoter hypermethylation of tumor-related genes in patients with gastric carcinoma. *Clin Chim Acta* 2009; 404: 128-133 [PMID: 19336228 DOI: 10.1016/j.cca.2009.03.044]
25 Fukayama M, Ushiku T. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 529-537 [PMID: 21944426 DOI: 10.1016/j.prp.2011.07.004]
26 Matsusaka K, Kaneda A, Nagae G, Ushiku T, Kikuchi Y, Hino R, Uozaki H, Seto Y, Takada K, Aburatani H, Fukayama M. Classification of Epstein-Barr virus-positive gastric cancers by definition of DNA methylation epigenotypes. *Cancer Res* 2011; 71: 7187-7197 [PMID: 21990320 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1349]
27 Woellmer A, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus and host cell methylation: regulation of latency, replication and virus reactivation. *Curr Opin Virol* 2013; 3: 260-265 [PMID: 23567077 DOI: 10.1016/j.coviro.2013.03.005]
28 Niller HH, Tarnai Z, Decsi G, Zsedényi A, Bánáti F, Minarovits J. Role of epigenetics in EBV regulation and pathogenesis. *Future Microbiol* 2014; 9: 747-756 [PMID: 25046522 DOI: 10.2217/fmb.14.41]
29 Yau TO, Tang CM, Yu J. Epigenetic dysregulation in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: disease and treatments. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6448-6456 [PMID: 24914366 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6448]
30 Matsusaka K, Funata S, Fukayama M, Kaneda A. DNA methylation in gastric cancer, related to Helicobacter pylori and Epstein-Barr virus. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3916-3926 [PMID: 24744581 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3916]
31 Kaneda A, Matsusaka K, Aburatani H, Fukayama M. Epstein-Barr virus infection as an epigenetic driver of tumorigenesis. *Cancer Res* 2012; 72: 3445-3450 [PMID: 22761333 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3919]
32 Gulley ML. Genomic assays for Epstein-Barr virus-positive gastric adenocarcinoma. *Exp Mol Med* 2015; 47: e134 [PMID: 25613731 DOI: 10.1038/emm.2014.93]
33 Lee J, van Hummelen P, Go C, Palescandolo E, Jang J, Park HY, Kang SY, Park JO, Kang WK, MacConaill L, Kim KM. High-throughput mutation profiling identifies frequent somatic mutations in advanced gastric adenocarcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e38892 [PMID: 22723903 DOI: 10.1371/journal.pone.0038892]
34 Wang K, Yuen ST, Xu J, Lee SP, Yan HH, Shi ST, Siu HC, Deng S, Chu KM, Law S, Chan KH, Chan AS, Tsui WY, Ho SL, Chan AK, Man JL, Foglizzo V, Ng MK, Chan AS, Ching YP, Cheng GH, Xie T, Fernandez J, Li VS, Clevers H, Rejto PA, Mao M, Leung SY. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet* 2014; 46: 573-582 [PMID: 24816253 DOI: 10.1038/ng.2983]
35 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
36 Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, Nakamura S, Enomoto K, Yagita H, Azuma M, Nakajima Y. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2151-2157 [PMID: 17404099 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2746]
37 Inada R, Sekine S, Taniguchi H, Tsuda H, Katai H, Fujiwara T, Kushima R. ARID1A expression in gastric adenocarcinoma: clinicopathological significance and correlation with DNA mismatch repair status. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2159-2168 [PMID: 25717252 DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2159]

应用要点

目前对EBVaGC的研究尚不明确，且尚无临床诊疗规范与共识，也带来了新的挑战和机遇，需进一步制定临床诊疗规范与共识来应用于临床诊疗.

名词解释

Epstein-Barr病毒(EBV): 又称人类疱疹病毒4型. 在性病临床上是Epstein和Barr于1964年首次成功地将Burkitt非洲儿童淋巴瘤细胞通过体外悬浮培养而建株, 并在建株细胞涂片中用电镜观察到疱疹病毒颗粒, 故名Epstein-Barr病毒; EBV相关性胃癌(EBVaGC): 指GC细胞中存在EB病毒, 癌症基因组谱将GC分为4种亚型: EBV阳性(即EBVaGC)、微卫星不稳定型、基因组稳定性和染色体不稳定型. EBVaGC作为一个特定的亚型, 具有其独特的病理特点.

38 Wang DD, Chen YB, Pan K, Wang W, Chen SP, Chen JG, Zhao JJ, Lv L, Pan QZ, Li YQ, Wang QJ, Huang LX, Ke ML, He J, Xia JC. Decreased expression of the ARID1A gene is associated with poor prognosis in primary gastric cancer. *PLoS One* 2012; 7: e40364 [PMID: 22808142 DOI: 10.1371/journal.pone.0040364]

39 Chen BZ, Lin XD, Chen G, Hu D, Zhu Q, Shi Y, Wang XJ, Jin SF, Wang HF, Zheng XW. Expression of long non-coding RNA SNHG8 in Epstein-Barr virus-related gastric cancer and clinical outcome. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2017; 46: 84-87 [PMID: 28173665]

40 Sullivan CS. New roles for large and small viral RNAs in evading host defences. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 503-507 [PMID: 18490927 DOI: 10.1038/nrg2349]

41 Marquitz AR, Mathur A, Shair KH, Raab-Traub N. Infection of Epstein-Barr virus in a gastric carcinoma cell line induces anchorage independence and global changes in gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 9593-9598 [PMID: 22647604 DOI: 10.1073/pnas.1202910109]

42 Lung RW, Tong JH, To KF. Emerging roles of small Epstein-Barr virus derived non-coding RNAs in epithelial malignancy. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 17378-17409 [PMID: 23979421 DOI: 10.3390/ijms140917378]

43 Marquitz AR, Mathur A, Chugh PE, Dittmer DP, Raab-Traub N. Expression profile of microRNAs in Epstein-Barr virus-infected AGS gastric carcinoma cells. *J Virol* 2014; 88: 1389-1393 [PMID: 24227849 DOI: 10.1128/JVI.02662-13]

44 Kim DN, Seo MK, Choi H, Kim SY, Shin HJ, Yoon AR, Tao Q, Rha SY, Lee SK. Characterization of naturally Epstein-Barr virus-infected gastric carcinoma cell line YCCEL1. *J Gen Virol* 2013; 94: 497-506 [PMID: 23175241 DOI: 10.1099/vir.0.045237-0]

45 Shinozaki A, Sakatani T, Ushiku T, Hino R, Isogai M, Ishikawa S, Uozaki H, Takada K, Fukayama M. Downregulation of microRNA-200 in EBV-associated gastric carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 4719-4727 [PMID: 20484038 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4620]

46 Liu Y, Yang W, Pan Y, Ji J, Lu Z, Ke Y. Genome-wide analysis of Epstein-Barr virus (EBV) isolated from EBV-associated gastric carcinoma (EBVaGC). *Oncotarget* 2016; 7: 4903-4914 [PMID: 26716899 DOI: 10.18632/oncotarget.6751]

47 BenAyed-Guerfali D, Ayadi W, Miladi-Abdennadher I, Khabir A, Sellami-Boudawara T, Gargouri A, Mokdad-Gargouri R. Characteristics of epstein barr virus variants associated with gastric carcinoma in Southern Tunisia. *Virol J* 2011; 8: 500 [PMID: 22047541 DOI: 10.1186/1743-422X-8-500]

48 Trimeche M, Ksiâa F, Ziadi S, Mestiri S, Hachana M, Gacem RB, Sriha B, Korbi S. Prevalence and characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas in Tunisia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1001-1007 [PMID: 19491698 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32831f1f53]

49 Herrera-Goepfert R, Akiba S, Koriyama C, Ding S, Reyes E, Itoh T, Minakami Y, Eizuru Y. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Evidence of age-dependence among a Mexican population. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6096-6103 [PMID: 16273633 DOI: 10.3748/wjg.v11.i39.6096]

50 Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009; 137: 824-833 [PMID: 19445939 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.001]

51 Park ES, Do IG, Park CK, Kang WK, Noh JH, Sohn TS, Kim S, Kim MJ, Kim KM. Cyclooxygenase-2 is an independent prognostic factor in gastric carcinoma patients receiving adjuvant chemotherapy and is not associated with EBV infection. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 291-298 [PMID: 19118057 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0848]

52 Li S, Du H, Wang Z, Zhou L, Zhao X, Zeng Y. Meta-analysis of the relationship between Epstein-Barr virus infection and clinicopathological features of patients with gastric carcinoma. *Sci China Life Sci* 2010; 53: 524-530 [PMID: 20596921 DOI: 10.1007/s11427-010-0082-8]

53 Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Int J Oncol* 2015; 46: 1421-1434 [PMID: 25633561 DOI: 10.3892/ijo.2015.2856]

54 Cho J, Kang MS, Kim KM. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Specific Features of the Accompanying Immune Response. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 1-7 [PMID: 27104020 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.1.1]

55 Chen JN, He D, Tang F, Shao CK. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 262-271 [PMID: 22392024 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318249c4b8]

56 Fels Elliott DR, Fitzgerald RC. Molecular markers for Barrett's esophagus and its progression to cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 437-445 [PMID: 23689523 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328362282f]

57 Shinkura R, Yamamoto N, Koriyama C, Shinmura Y, Eizuru Y, Tokunaga M. Epstein-Barr virus-specific antibodies in Epstein-Barr virus-positive and -negative gastric carcinoma cases in Japan. *J Med Virol* 2000; 60: 411-416 [PMID: 10686024 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9071(200004)60:4<411::AID-JMV8>3.0.CO;2-8]

58 Levine PH, Stemmermann G, Lennette ET, Hildesheim A, Shibata D, Nomura A. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995; 60: 642-644 [PMID: 7860138 DOI: 10.1002/ijc.2910600513]

59 Huang T, Ji Y, Hu D, Chen B, Zhang H, Li C, Chen G, Luo X, Zheng XW, Lin X. SNHG8 is identified as a key regulator of epstein-barr virus(EBV)-associated gastric cancer by an integrative analysis of lncRNA and mRNA expression. *Oncotarget* 2016; 7: 80990-81002 [PMID: 27835598 DOI: 10.18632/oncotarget.13167]

60 Chen T, Xu XY, Zhou PH. Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer. *Chin J Cancer* 2016; 35: 49 [PMID: 27233623 DOI: 10.1186/s40880-016-0111-5]

61 Lee JY, Kim KM, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like early gastric carcinomas and endoscopic submucosal dissection: case series. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1365-1370 [PMID: 24574813 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1365]

62 Lin J, Gilbert J, Rudek MA, Zwiebel JA, Gore S, Jiemjit A, Zhao M, Baker SD, Ambinder RF, Herman JG, Donehower RC, Carducci MA. A phase I dose-finding study of 5-azacytidine in combination with sodium phenylbutyrate in patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6241-6249 [PMID: 19789320 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0567]

63 Zhang B, Wang F, Dai L, Cai H, Zhan Y, Gang S, Hu T, Xia C, Zhang B. Lentivirus-mediated PLCγ1 gene short-hairpin RNA suppresses tumor growth and metastasis of human gastric adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 8043-8054 [PMID: 26811493 DOI: 10.18632/oncotarget.6976]

64 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]

65 Zhang NN, Chen JN, Xiao L, Tang F, Zhang ZG, Zhang YW, Feng ZY, Jiang Y, Shao CK. Accumulation Mechanisms of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) Regulatory T Cells in EBV-associated Gastric Carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 18057 [PMID: 26673957 DOI: 10.1038/srep18057]

66 Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med* 2007; 13: 108-116 [PMID: 17257897 DOI: 10.1016/j.molmed.2007.01.003]

67 Böger C, Behrens HM, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget* 2016; 7: 24269-24283 [PMID: 27009855 DOI: 10.18632/oncotarget.8169]

68 Fontana E, Smyth EC. Novel targets in the treatment of advanced gastric cancer: a perspective review. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8: 113-125 [PMID: 26929787 DOI: 10.1177/1758834015616935]

69 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-39 [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5]

70 Kenney SC, Mertz JE. Regulation of the latent-lytic switch in Epstein-Barr virus. *Semin Cancer Biol* 2014; 26: 60-68 [PMID: 24457012 DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.01.002]

71 Tikhmyanova N, Schultz DC, Lee T, Salvino JM, Lieberman PM. Identification of a new class of small molecules that efficiently reactivate latent Epstein-Barr Virus. *ACS Chem Biol* 2014; 9: 785-795 [PMID: 24028149 DOI: 10.1021/cb4006326]

72 Westphal EM, Blackstock W, Feng W, Israel B, Kenney SC. Activation of lytic Epstein-Barr virus (EBV) infection by radiation and sodium butyrate in vitro and in vivo: a potential method for treating EBV-positive malignancies. *Cancer Res* 2000; 60: 5781-5788 [PMID: 11059774]

73 Ghosh SK, Perrine SP, Williams RM, Faller DV. Histone deacetylase inhibitors are potent inducers of gene expression in latent EBV and sensitize lymphoma cells to nucleoside antiviral agents. *Blood* 2012; 119: 1008-1017 [PMID: 22160379 DOI: 10.1182/blood-2011-06-362434]

74 Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, Yu J, Sung JJ, Herrera-Goepfert R, Meneses-Gonzalez F, Kijima Y, Natsugoe S, Liao LM, Lissowska J, Kim S, Hu N, Gonzalez CA, Yatabe Y, Koriyama C, Hewitt SM, Akiba S, Gulley ML, Taylor PR, Rabkin CS. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut* 2014; 63: 236-243 [PMID: 23580779 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304531]

75 van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ, Middeldorp JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Bloemena E. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; 22: 664-670 [PMID: 14966089 DOI: 10.1200/JCO.2004.08.061]

76 Gulley ML, Pulitzer DR, Eagan PA, Schneider BG. Epstein-Barr virus infection is an early event in gastric carcinogenesis and is independent of bcl-2 expression and p53 accumulation. *Hum Pathol* 1996; 27: 20-27 [PMID: 8543306 DOI: 10.1016/S0046-8177(96)90133-1]

77 Chang MS, Lee HS, Kim CW, Kim YI, Kim WH. Clinicopathologic characteristics of Epstein-Barr virus-incorporated gastric cancers in Korea. *Pathol Res Pract* 2001; 197: 395-400 [PMID: 11432666 DOI: 10.1078/0344-0338-00052]

78 Wang X, Zhang Y, Jiang L, Zhou F, Zhai H, Zhang M, Wang J. Interpreting the distinct and shared genetic characteristics between Epstein-Barr virus associated and non-associated gastric carcinoma. *Gene* 2016; 576: 798-806 [PMID: 26584536 DOI: 10.1016/j.gene.2015.11.010]

79 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

同行评价

本文选题新颖，文章脉络清晰，对EBVaGC的流行病学、临床病理特征、发病机制、治疗及预后等方面做了详细的综述，对加深EBVaGC的认识有很大意义，对临床有一定参考价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1382-1388

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1382

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

文献综述 REVIEW

酒精性肝病研究进展

刘国涛, 朱玉翠, 张 涛, 王 进, 闫 涛, 吕 伟, 周丁华

刘国涛, 张涛, 王进, 闫涛, 吕伟, 周丁华, 中国人民解放军火箭军总医院肝胆外科 北京市 100088

朱玉翠, 潍坊医学院医学检验学系 山东省潍坊市 261053

刘国涛, 在读硕士, 主要从事肝胆胰疾病的研究.

作者贡献分布: 此参考文献由刘国涛、张涛、王进、闫涛及吕伟搜索; 此文章由刘国涛与朱玉翠编写; 文章由刘国涛与周丁华整改.

通讯作者: 周丁华, 主任医师, 博士生导师, 100088, 北京市西城区新街口外大街16号, 中国人民解放军火箭军总医院肝胆外科. zhoudh@sina.com

收稿日期: 2017-03-04
修回日期: 2017-04-05
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-28

背景资料
在我国, 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)已成为引起肝脏损害的第二大病因. ALD已经成为影响人民健康的消化系统常见疾病. 本文主要通过对其发病机制及治疗方面的综述, 使人们能够认识和了解此疾病. 引导人们在日常生活中, 注意自己生活方式和生活习惯, 及时发现及预防此疾病.

同行评议者
陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室; 郭卉, 主任医师, 天津中医药大学第一附属医院肝胆外科; 张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

Advances in research of alcoholic liver disease

Guo-Tao Liu, Yu-Cui Zhu, Tao Zhang, Jin Wang, Tao Yan, Wei Lv, Ding-Hua Zhou

Guo-Tao Liu, Tao Zhang, Jin Wang, Tao Yan, Wei Lv, Ding-Hua Zhou, Department of Hepatobiliary Surgery, the Rockets Army General Hospital of PLA, Beijing 100088, China

Yu-Cui Zhu, Department of Laboratory Medicine, Weifang Medical College, Weifang 261053, Shandong Province, China

Correspondence to: Ding-Hua Zhou, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Rockets Army General Hospital of PLA, 16 Xinjiekouwai Avence, Xicheng District, Beijing 100088, China. zhoudh@sina.com

Received: 2017-03-04
Revised: 2017-04-05
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-05-28

Abstract

Alcoholic liver disease (ALD) is a chronic liver disease, and it includes hepatic steatosis, alcoholic steatohepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and liver failure. Many factors are thought to contribute to the development of ALD, particularly oxidative stress, generation of reactive oxygen species during alcohol metabolism, adipokines from visceral adipose tissue, and endotoxin derived from the gut. Currently, although the pathogenesis of ALD has been widely investigated, the precise mechanisms remain to be elucidated. With the improvement of human living standard and the change of lifestyle in China, the population of alcoholics has increasingly risen, and alcohol consumption ranks second among the etiologies of liver disease. Therefore, ALD treatment has attracted widespread attention. This paper will review the latest research on the risk factors and treatment of ALD.

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

Key Words: Alcoholic liver disease; Pathogenesis; Treatment

Liu GT, Zhu YC, Zhang T, Wang J, Yan T, Lv W, Zhou DH. Advances in research of alcoholic liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1382-1388 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1382.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1382

摘要

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是

一种慢性肝脏疾病, 包括肝脂肪变性、酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、肝细胞癌和肝衰竭. 许多因素被认为能促进ALD的发展, 特别是氧化应激, 在酒精代谢期间活性氧物质的产生, 来自内脏脂肪组织的脂肪因子和来自肠道的内毒素等. 目前, ALD的发病机制已被广泛研究, 精确的机制尚待阐明. 在我国随着人类生活水平提高和生活方式的改变, 人群中的嗜酒者的比率逐年上升, 乙醇也已成为导致肝脏损害的第二大原因. 因此, ALD相关治疗也受到人们的广泛关注. 在本文中, 我们就ALD的发病机制、治疗等方面的最新研究进展作一综述.

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

关键词: 酒精性肝病; 发病机制; 治疗

核心提要: 本文全面概括了酒精性肝病的最新发病机制及治疗方面的研究. 通过酒精性肝病在氧化应激、缺氧、基因等机制方面的新研究, 寻找治疗酒精性肝病的新方法. 而目前, 对于中、草药方面治疗酒精性肝病已成为目前研究的热点之一.

刘国涛, 朱玉翠, 张涛, 王进, 闫涛, 吕伟, 周丁华. 酒精性肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1382-1388
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1382.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1382

0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期饮酒所致的慢性肝病, 病变初期表现为脂肪肝, 进而可发展为酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化, 严重酗酒者可诱发广泛肝细胞坏死甚至肝功能衰竭, 该病是我国常见肝病之一, 严重危害人们的健康[1]. 酒精是引起西方国家肝硬化的最主要原因. 在我国随着嗜酒者人数增加, 酒精也成为引起肝脏损害的第二大病因. ALD初期缺乏特异性诊断, 发现时已处于疾病的晚期阶段, 死亡率及并发症较高. ALD的致病因素单一. 但发病机制较为复杂, 目前也没有确切的药物能够彻底治愈该疾病. 因此, 对ALD新的治疗和预防措施已成为目前肝病研究的热点.

1 ALD的流行病学

嗜酒已经成为当今世界上日益严重的公共卫生问题. 在我国, 随着经济社会的发展和生活水平改善, 酒产量和饮酒率逐年上升. 1978年, 我国白酒产量已达143.74万吨; 1996年我国白酒达801.3万吨[2]; 2001年达到3069.87万吨, 酒产量呈逐年递增趋势. 在我国的一项大学生饮酒状况的调查中显示, 男、女饮酒率分别为66.1%和34.2%, 频繁饮酒率为5.7%和4.3%, 过量饮酒率为37.4%和11.6%, 重度过量饮酒率为2.8%和0.9%[3]. 酒精对肝脏有明显的毒性作用, 其已经跻身于在世界上疾病发病率和死亡率的主要原因之一. ALD的患病率在过去几年有所增加, 与西方国家及亚洲国家的酒精消费量不断增加相关[4]. 根据世界卫生组织2011年的报告, 长期饮酒每年导致约250万人死亡, 大多与ALD相关[5]. 在北美洲有1%的人群患有ALD, 在美国ALD已经成为肝移植的第二大适应证[6]. 而在拉美地区酒精所引起的急性或慢性疾病导致了每年成千上万人的死亡和数以百万计人的健康受损, 且女性的酒类消费增长速度已经超过了男性[7]. ALD已成为我国常见病和多发病之一. 但我国对ALD大规模流行病学调查缺乏, 需要进一步完善.

相关报道
一些研究全面的介绍了ALD的发病机制及治疗方面的新进展, 而本文介绍了ALD常规药物治疗及中草药治疗方面安全性及有效性.

2 ALD的发病机制

2.1 乙醇及其代谢产物的毒性作用 肝脏是乙醇代谢的主要器官, 90%的乙醇摄入量由肝脏代谢[8]. 乙醇代谢的主要途径是通过乙醛在细胞溶质中的醇脱氢酶. 乙醛由乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)代谢. 酒精过度摄入导致乙醛含量增加. 而乙醛积累的原因是ALDH的相对缺乏[9]. 乙醛具有高度反应性的, 可以形成各种蛋白质和DNA加合物[10]. 而乙醛蛋白加合物和DNA加合物, 影响蛋白质功能, 引起酶失活、DNA修复蛋白功能障碍、脂质过氧化及线粒体破坏等损害肝细胞[11]. 加合物可作为抗原, 通过免疫反应产生相关抗体, 引起肝脏组织细胞炎症、坏死及纤维组织增生. 饮酒再增加肝纤维化和肝硬化的风险同时, 导致相应并发症的发生率增加. 而近期研究[12]发现: 乙醇可调节脂肪代谢相关的转录因子, 这些转录因子的活化可促进脂肪合成和抑制脂肪分解, 如脂联素、腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ等脂质代谢通路转录因子的调控作用. 通过调控上述各类代谢通

创新盘点

与其他关于ALD的文章相比, 本文比较系统全面地介绍了ALD的发病机制及治疗. 并将其最新的研究成果进行归纳和总结. 将ALD目前在治疗方面的热点加以叙说.

路可促进脂肪合成基因表达、抑制脂肪的氧化分解, 导致肝细胞内脂质过度沉积[12]. 乙醛还通过增加肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)中胶原的表达促进纤维化发生. HSC还可以通过各种促纤维化介质[转化生长因子β、血小板衍生生长因子、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、血管紧张素Ⅱ和瘦蛋白]被嗜中性粒细胞、受损的肝细胞和活化的库普弗细胞激活[13].

2.2 氧化应激 急、慢性酒精摄入再增加了活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 提高了脂质、蛋白质和DNA的过氧化作用. 正常的肝脏组织中含有保护性抗氧化物质, 如谷胱甘肽、维生素A、维生素C、维生素E等. 而研究[14]表明: ROS形成和抗氧化剂活性的降低, 特别是谷胱甘肽的抗氧化活性降低, 加重肝线粒体结构和功能损害, 加重肝脏损伤, 促进ALD发展. 长期大量饮酒能够导致机体内促氧化剂的增多和抗氧化剂的减少, 促发肝脏氧化应激, 最终导致肝细胞的死亡或凋亡. 乙醇不仅可以增加肝细胞中的ROS, 而且通过增加他们的产生, 来减少他们的抗氧化剂来加重对肝脏的损伤. 而ROS对蛋白质的氧化修饰可使其活性降低, 甚至引起蛋白质部分不折叠、疏水基暴露等结构改变, 最终导致蛋白质水解甚至诱发ERS[15]. 而氧化应激状态下, 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)和缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)活化, 进一步加强诱导型一氧化氮合酶的表达及消化应激反应, 从而来加重肝脏损伤[16]. 氧化应激及脂质过氧化物MDA均可使NF-κB活化, 活化的NF-κB可与环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)启动子上的NF-κB结合位点结合, 促进COX-2的表达, 进而促进花生四烯酸代谢反应, 使前列腺素、白三烯、血栓素等多种生物活性分子释放增多, 具有一定的炎症因子和炎症细胞趋化作用, 促进肝组织炎症反应[16].

2.3 内毒素 ALD时, 肠内细菌会过度生长、肠黏膜通透性增加、肠细菌移位及正常的免疫功能受到抑制等[17]. 然而, 慢性酒精中毒可诱导低水平肠源性内毒素血症, 增加了小肠的通透性, 致使革兰氏阴性菌脂多糖进入肝门循环, 加重酒精性肝损害[18]. 其机制可能是内毒素与库普佛细胞相互作用, 增加了机体过氧化物和细胞因子产生增多并释放入血, 导致肝脏损伤进一步加重[19]. 细菌过载和肠道通透性增加导致细菌性脂肪酶(lipase, LPS)对门静脉循环和肝脏负荷增加. LPS与库普佛细胞上的TLR4相互作用, 激活含Toll/IL-1结构域的衔接子诱导干扰素-b/IRF-3信号通路, 导致促炎细胞因子即肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α). 而在ALD患者的血清中的TNF-α水平增加, 与疾病的严重程度相关. 研究[12]表明内毒素进入肝脏后, 脂多糖与库普夫细胞表面CD14受体结合, 激活NF-κB, 释放炎性因子TNF-α、IF-1β等导致细胞凋亡, 同时CD14可通过与Toll样受体4结合, 向细胞内传导信号, 促发一系列级联反应, 启动并加重炎症反应. 库普夫细胞不仅可以生成多种炎性因子和活性氧物质, 还参与到氧化应激和脂质过氧化过程中, 诱导肝内星形细胞的异常活化, 促进ALD发生发展[20].

2.4 营养状况 在营养充足的情况下, 饮酒量控制在一定范围不会引起肝脏损伤或者很轻微. 长期大量饮酒的人群, 常伴随叶酸、维生素B6和维生素B12等人体必需营养成分的缺失, 这些成分的缺失可减少肝脏S腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)含量, 影响肝脏的合成代谢能力. SAM作为抗氧化剂, 其缺陷常发生在ALD的早期阶段. 而有研究[21]表明SAM可激活胱硫醚β合成酶(cystathionine β synthetase, CβS)的活性, 减轻同型半胱氨酸血症, 进而通过抑制ER应激反应诱发的肝细胞凋亡的作用来改善酒精所致的肝损伤. 大部分ALD患者有锌的缺乏. 动物实验证明锌缺乏能够增加酒精诱导的肝损伤、损害肠道屏障功能, 导致内毒素诱导的细胞因子产生. 在小鼠模型中, 乙醇暴露能降低血浆瘦素水平[22], 刺激白色脂肪组织脂解[23], 并抑制肝脂肪酸氧化. 锌还具有抗氧化的性能. 补锌可以重新激活NHF-4α和PPAR-α逆转酒精导致的脂肪变性. 此外, 肥胖和酒精滥用可发挥协同作用加重肝细胞损害, 增加ALD发生的风险.

2.5 缺氧 乙醇吸收能增强肝细胞的氧消耗, 因为代谢途径需要更多的氧. 由于乙醇主要在肝组织的中心小叶区域代谢, 对氧气的需求增加导致这些区域的相对缺氧, 导致中心的肝小叶坏死. 另外, 乙醇输注到门静脉中可引起肝脏中的血管收缩, 其可以进一步增强中心小叶缺氧, 并且乙醇诱导的血管收缩受两种内皮衍生的血管活性因子-内皮素-1和硝酸盐氧化物[14].

组织缺氧通过降低蛋白酶体中的HIF降解来增加肝细胞中转录因子HIF的水平. HIF调节许多参与肝脏炎症、脂肪变性、纤维化、血管生成和肿瘤发生的基因, 并加速ALD的进展[24].

2.6 其他 目前认为乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒与ALD发生呈协同关系. 二者同时发生可加重肝脏损害的炎症反应, 加速肝硬化和肝细胞癌的发生, 对ALD患者预后产生不良影响. 近年来, 多项研究[25]表明: 脂联素、沉默信息调控因子1(silent mating type information regulation 1, SIRT1)、AMPK等多种调脂因子也参与ALD的发生发展. 酒精摄入后可能通过抑制脂联素-SIRT1-AMPK信号轴使其下游调脂分子表达异常, 使脂质代谢异常, 从而促进ALD的发生发展[10]. 最近通过外周血细胞分离DNA全基因组研究[26]表明: 酒精摄入可以引起DNA甲基化的广泛变化. 基因转录也被组蛋白脱乙酰化沉默. 特别是SIRT、NAD+依赖性III类组蛋白脱乙酰酶, 不仅修饰组蛋白, 而且使许多其他蛋白质的乙酰化, 在调节肝细胞中的基因转录, 脂质代谢和炎症中起关键作用. 酒精能降低*SIRT1*基因和蛋白质表达水平, 并抑制其脱乙酰酶活性, 引起组蛋白和其他蛋白质(如p53)的高度乙酰化, 导致肝基因表达、脂肪变性、炎症和致癌作用的紊乱[10].

3 ALD治疗

3.1 戒酒 戒酒是ALD患者最关键和最有效的治疗方式. 戒酒能限制肝脂肪变性(hepatic steatosis, HS)的发展, 并防止进一步的肝损伤, 纤维化和HCC的可能性. Child-Pugh A级的ALD患者戒酒后5年生存率可超过80%, Child-Pugh B、C级患者在戒酒后也能使5年生存率从30%提高至60%. ALD患者药物治疗联合心理社会干预能够使患者重视ALD的严重性并逐渐戒酒. 据报道[27], 戒酒不仅能改善ALD患者的预后, 并通过减少门静脉压力和组织病变预防进展为肝硬化. 吸烟是ALD严重程度的独立危险因素. 因此, 生活方式的改变包括戒烟、合理膳食和体质量控制, 能够减少ALD发生的风险.

3.2 营养支持 营养支持的目的主要是通过肠内或肠外途径提供患者所需的营养物质, 促进体内的合成代谢过程, 以维持人体的代谢和生理功能. 营养补充能够提供能量, 蛋白质和营养摄入以支持肝细胞再生[28]. 可以给予高热量、高蛋白、低脂饮食及维生素等, 建议ALD患者每天摄取1.5 g/kg和35-40 kcal/kg的蛋白质[29]. 微量元素补充也相当重要. 动物实验中证实: 补充锌能增强ADH活性和抑制CYP2E1来改善ALD[30]. 有研究[31]提出: SAM治疗ALD对转氨酶、肝纤维化、血脂的改善可能有效, 对Child-Pugh A级、Child-Pugh B级酒精性肝硬化患者生存率可能有效. SAM可确保肝细胞内谷氨酸的储存, 降低肝脏对氧化剂所致肝损伤的敏感性, 提高肝脏脂肪代谢水平. SAM目前主要用于临床试验, 其对ALD具体疗效还需要进一步论证.

3.3 药物治疗 皮质类固醇是人们研究治疗酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)的药物之一. 其基本的作用机制被认为是皮质类固醇通过减少TNF-α、IL-6和IL-8来改善特征性炎性反应的能力, 并且还抑制乙醛加合物的形成代谢物具有抑制胶原蛋白[32]. 对于严重AH患者, 经过糖皮质激素治疗后死亡率仍较高. 已酮可可碱(pentoxifylline, PTX)是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂, 具有拮抗炎性细胞因子作用, 可降低TNF-α在效应细胞因子中表达, TNF-α在AH的发病过程中起重要作用. PTX也已被认为是皮质类固醇治疗重症酒精性肝炎患者的合适替代物[33]. 过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator activated receptor-α, PPAR-α)是核受体超家族的成员, 主要在肝脏中表达, 参与脂肪酸(fatty acid, FA)氧化、FA运输和出口的基因转录的调节游离脂肪酸. 对ALD的抗炎症具有阳性功效和降血脂作用以及FA氧化的诱导[34]. PPAR-α激动剂已被评估为对ALD患者的治疗方法. 最近报告称[35]卡维地洛、β-阻断剂能够通过减少肝甘油三酯(triglyceride, TG)水平和肝细胞内的脂滴通过下调脂肪酸合成酶和固醇调节元件结合蛋白1和上调PPAR-α减弱的酒精性肝炎的发展. 二甲双胍最近也被发现可通过降低脂肪蓄积来改善HS和肝损伤.

3.4 肝移植 肝移植被认为是终末期ALD的最终治疗选择. 在美国ALD也已成为肝移植的第二大适应证. ALD患者应在戒酒6 mo后应进行肝移植以避免组织损伤[36]. 但移植后患者再饮酒问题也值得重视, 可导致ALD复发. 有报道[37]称肝移植后的ALD复发是常见的, 通常发生率在10%-52%. ALD患者肝移植后5年和10年生存

应用要点

本文全面概括了ALD的治疗方法, 在常规应用药物治疗的同时, 注意生活习惯改变及加强营养支持. 而目前, 中、草药治疗ALD方面的研究, 已经受到人们的广泛关注, 其可能成为将来治疗或治愈ALD的新方法.

同行评价
本文研究内容较丰富, 领域内热点问题综述较为全面.

率、移植后的生活质量的改善与其他病因接受肝移植相似[38]. 肝移植成功后也存在其他并发症的风险. 有报道[39]指出肝移植术后可能大大增加患者心血管疾病并发症的概率.

3.5 中药 近年来运用中药治疗ALD成为研究的一大热点. 水飞蓟素治疗肝脏疾病的最常见药物之一. 水飞蓟素提取物通过阻止Ⅰ型胶原和减少组织纤维化来延缓酒精诱导的肝纤维化则发展. 水飞蓟素和SAM的组合在ALD患者中得到了很好的评价[40], 受到广泛关注. 甜菜碱能增加SAM, 使肝细胞SAM正常化. 红参含有丰富的人参皂苷, 通过抑制脂肪生成途径和在饮酒的小鼠中的AMPK-SIRT1活化, 显示改善慢性酒精诱导的组织病理变化和肝TG含量[41]. 红参也降低了小鼠中高脂肪饮食的酒精消耗引起的TNF-α和IL-1β的水平[42]. 小柴胡丹及丹参等, 可通过解酒舒肝、促进血液循环等改善ALD的病理变化. 草药861(herbal medicine 861, HM 861)由10种中草药组成, 包括丹参、黄芪和浮游植物[43]. HM861已经显示抑制慢性肝炎患者HSC增殖和HSC凋亡的诱导[44]. 中药改善肝脏功能明显, 但其成分复杂, 应用于临床仍需要大量基础和临床实验研究.

3.6 肠道微生物 改变肠道微生物群可以被认为是治疗ALD的新方法. 通过使用益生菌、益生元、抗生素或粪便微生物群移植重建微生物的平衡可以有效地防止可能由肠道微生物群的ALD相关变化引起的细菌移位和有害的炎症反应, 并且可以预防疾病进展到严重的疾病, 如肝硬化、纤维化或肝细胞癌[45]. 益生菌能促进抗炎环境, 维持肠屏障完整性, 同时抑制细菌移位和内毒素产生[46]. 益生元和抗生素能促进肠道内环境稳定的重建. 其中, 益生元到达大肠, 有利于肠道有益细菌生长, 提高身体对入侵病原体的低抗性. 而抗生素是抗微生物剂, 其可以减少有害细菌的数量, 减少释放的脂多糖的量并减少相关的炎症反应, 来减少对肝脏损害. 其可作为ALD的潜在治疗选择.

3.7 新治疗靶点 研究[47]发现CXC趋化因子的含量增加与ALD的严重性、门静脉高压的程度和患者的存活相关. CXC趋化因子尤其是IL-8和人生长调节致癌基因-α在酒精性肝炎患者中表达明显上调. 骨桥蛋白是细胞外基质蛋白在酒精性肝炎中显着上调, 类似于其他CXCL趋化因子[48]. 内源性大麻素受体参与ALD[49]. 大麻素受体1型是纤维化的启动子, 而大麻素受体2型是抑制剂[50]. 在酒精性肝炎患者中IL-22R1表达是上调的. 在长期酒精喂养的小鼠模型中, IL-22重组蛋白激活肝信号转导和转录激活子3和增加酒精性脂肪肝、肝损伤和肝脏氧化应激[9]. 因此, 骨桥蛋白抑制剂、大麻素受体激动剂、CXCL趋化因子、IL-22也成为是ALD潜在的治疗选择.

4 结论

虽然, 目前ALD的研究已取得一定进展, 但也面临很多问题. 其发病机制较为复杂, 但多种机制之间存在争议. 尚没有完全准确的机制能够解释ALD发生、进展的过程. 而越来越多ALD的新靶点被发现, 开始研究用于治疗ALD. 但其具体治疗效果尚不明确, 还需要进一步研究、完善. 近几年, 中草药已成为研究治疗ALD的一大热点. 但其具体疗效还需要进行的系统评价.

5 参考文献

1 The Chinese National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease for the Chinese Liver Disease Association. Guidelines for management of alcoholic liver disease: an up-dated and revised edition. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 167-170 [DOI: 10.3969/J.ISSN.1674-7380.2010.04.014]
2 Tian C, Wang JQ. Analysis of the development status and trend of China's liquor industry. *Beifang Jingji* 2012; (1): 108-109
3 季成叶. 我国大学生过量饮酒行为流行现状. 中国学校卫生 2010; 31: 1157-1160
4 Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013; 59: 160-168 [PMID: 23511777 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.007]
5 World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2011. Available from: URL: http: //www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf
6 Tan HH, Virmani S, Martin P. Controversies in the management of alcoholic liver disease. *Mt Sinai J Med* 2009; 76: 484-498 [PMID: 19787655 DOI: 10.1002/MSJ.20135]
7 Monteiro MG. Alcohol and public health in Latin America: how to prevent a health disaster? *Adicciones* 2013; 25: 99-105 [PMID: 23748937 DOI: 10.20882/adicciones.56]
8 Everitt H, Hu M, Ajmo JM, Rogers CQ, Liang X, Zhang R, Yin H, Choi A, Bennett ES, You M. Ethanol administration exacerbates the abnormalities in hepatic lipid oxidation in genetically obese mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G38-G47 [PMID: 23139221 DOI: 10.1152/ajpgi.00309.2012]

9 Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 445-456 [PMID: 27373608 DOI: 10.1016/j.cld.2016.02.004]
10 You M, Jogasuria A, Taylor C, Wu J. Sirtuin 1 signaling and alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4: 88-100 [PMID: 26005675]
11 Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol* 2001; 35: 297-306 [PMID: 11580156 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00142-8]
12 高潇雪, 刘立新. ALD流行病学及发病机制研究进展. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2016; 6: 62-65
13 Farooq MO, Bataller R. Pathogenesis and Management of Alcoholic Liver Disease. *Dig Dis* 2016; 34: 347-355 [PMID: 27170388 DOI: 10.1159/000444545]
14 Sugimoto K, Takei Y. Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Hepatol Res* 2017; 47: 70-79 [PMID: 27138729 DOI: 10.1111/hepr.12736]
15 Galicia-Moreno M, Gutiérrez-Reyes G. The role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 135-144 [PMID: 24861526 DOI: 10.1016/j.rgmx.2014.03.001]
16 Zhou JY, Jiang ZA, Zhao CY, Zhen Z, Wang W, Nanji AA. Long-term binge and escalating ethanol exposure causes necroinflammation and fibrosis in rat liver. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37: 213-222 [PMID: 23009062 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01936.x]
17 Szabo G, Bala S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1321-1329 [PMID: 20238398 DOI: 10.3748/wjg.v16.i11.1321]
18 Bala S, Marcos M, Gattu A, Catalano D, Szabo G. Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. *PLoS One* 2014; 9: e96864 [PMID: 24828436 DOI: 10.1371/journal.pone.0096864]
19 Voican CS, Perlemuter G, Naveau S. Mechanisms of the inflammatory reaction implicated in alcoholic hepatitis: 2011 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 465-474 [PMID: 21571602 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.01.017]
20 Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 30-36 [PMID: 25447847 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.042]
21 Bai B, He Q, Tang W, Tang QY, Huang S. S-adenosyl methionine treatment for alcoholic liver disease: a systematic review. *Zhongguo Ganzangbing Zazhi* 2012; 4: 1-9
22 Wei X, Shi X, Zhong W, Zhao Y, Tang Y, Sun W, Yin X, Bogdanov B, Kim S, McClain C, Zhou Z, Zhang X. Chronic alcohol exposure disturbs lipid homeostasis.at the adipose tissue-liver axis in mice: analysis of triacylglycerols using highresolution mass spectrometry in combination with in vivo metabolite deuterium labeling. *PLoS One* 2013; 8: e55382 [PMID: 23405143 DOI: 10.1371/journal.pone.0055382]
23 Zhong W, Zhao Y, Sun X, Song Z, McClain CJ, Zhou Z. Dietary zinc deficiency exaggerates ethanol-induced liver injury in mice: involvement of intrahepatic and extrahepatic factors. *PLoS One* 2013; 8: e76522 [PMID: 24155903 DOI: 10.1371/journal.pone.0076522]
24 Nath B, Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. *Hepatology* 2012; 55: 622-633 [PMID: 22120903 DOI: 10.1002/hep.25497]
25 Sugimoto K, Takei Y. Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Hepatol Res* 2016; 20: 445-456 [PMID: 27138729 DOI: 10.1111/hepr.12736]
26 Zhang R, Miao Q, Wang C, Zhao R, Li W, Haile CN, Hao W, Zhang XY. Genome-wide DNA methylation analysis in alcohol dependence. *Addict Biol* 2013; 18: 392-403 [PMID: 23387924 DOI: 10.1111/adb.12037]
27 Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, Aricó S, di Orio F.. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 657-664 [PMID: 7672043 DOI: 10.1007/BF01719277]
28 Hirsch S, de la Maza MP, Gattás V, Barrera G, Petermann M, Gotteland M, Muñoz C, Lopez M, Bunout D. Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 434-441 [PMID: 10511325 DOI: 10.1080/07315724.1999.10718881]
29 Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 63-81 [PMID: 21317995 DOI: 10.1177/1756283X10378925]
30 Zhou Z, Wang L, Song Z, Saari JT, McClain CJ, Kang YJ. Zinc supplementation prevents alcoholic liver injury in mice through attenuation of oxidative stress. *Am J Pathol* 2005; 166: 1681-1690 [PMID: 15920153 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62478-9]
31 Zhong W, McClain CJ, Cave M, Kang YJ, Zhou Z. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G625-G633 [PMID: 20167873 DOI: 10.1152/ajpgi.00350.2009]
32 Kim MS, Ong M, Qu X. Optimal management for alcoholic liver disease: Conventional medications, natural therapy or combination? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8-23 [PMID: 26755857 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.8]
33 De B, Mandal S, Sau D, Mani S, Chatterjee S, Mondal S, Bhattacharya K, Sil K, Bhattacharya R. Pentoxifylline Plus Prednisolone versus Pentoxifylline Only for Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4: 810-816 [PMID: 25328799 DOI: 10.4103/2141-9248.141562]
34 Kim MS, Ong M, Qu X. Optimal management for alcoholic liver disease: Conventional medications, natural therapy or combination? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8-23 [PMID: 26755857 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.8]
35 Liu J, Takase I, Hakucho A, Okamura N, Fujimiya T. Carvedilol attenuates the progression of alcohol fatty liver disease in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 1587-1599 [PMID: 22413959 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01773.x]
36 Tomé S, Martinez-Rey C, González-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, Abdulkader I,

Forteza J, Bustamante M, Varo E. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36: 793-798 [PMID: 12044530 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00047-8]

37 Pageaux GP, Bismuth M, Perney P, Costes V, Jaber S, Possoz P, Fabre JM, Navarro F, Blanc P, Domergue J, Eledjam JJ, Larrey D. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol* 2003; 38: 629-634 [PMID: 12713874 DOI: 10.1016/S0168-8278(03)00088-6]

38 Varma V, Webb K, Mirza DF. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4377-4393 [PMID: 20845504 DOI: 10.3748/wjg.v16.i35.4377]

39 Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, Neuberger J. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010; 10: 138-148 [PMID: 19951276 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02869.x]

40 Testino G, Leone S, Ansaldi F, Borro P. Silymarin and S-adenosyl-L-methionine (SAMe): two promising pharmacological agents in case of chronic alcoholic hepathopathy. A review and a point of view. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 341-356 [PMID: 24212353]

41 Han JY, Lee S, Yang JH, Kim S, Sim J, Kim MG, Jeong TC, Ku SK, Cho IJ, Ki SH. Korean Red Ginseng attenuates ethanol-induced steatosis and oxidative stress via AMPK/Sirt1 activation. *J Ginseng Res* 2015; 39: 105-115 [PMID: 26045683 DOI: 10.1016/j.jgr.2014.09.001]

42 Hong M, Kim SW, Han SH, Kim DJ, Suk KT, Kim YS, Kim MJ, Kim MY, Baik SK, Ham YL. Probiotics (Lactobacillus rhamnosus R0011 and acidophilus R0052) reduce the expression of toll-like receptor 4 in mice with alcoholic liver disease. *PLoS One* 2015; 10: e0117451 [PMID: 25692549 DOI: 10.1371/journal.pone.0117451]

43 Wang L, Wang BE, Wang J, Xiao PG, Tan XH. Herbal compound 861 regulates mRNA expression of collagen synthesis- and degradation-related genes in human hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1790-1794 [PMID: 18350612 DOI: 10.3748/wjg.14.1790]

44 You H, Wang B, Wang T. [Proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells and effects of compound 861 on liver fibrosis]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2000; 8: 78-80 [PMID: 10861108]

45 Suk KT, Kim MY, Baik SK. Alcoholic liver disease: treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12934-12944 [PMID: 25278689 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12934]

46 Malaguarnera G, Giordano M, Nunnari G, Bertino G, Malaguarnera M. Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16639-16648 [PMID: 25469033 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16639]

47 Dominguez M, Miquel R, Colmenero J, Moreno M, García-Pagán JC, Bosch J, Arroyo V, Ginès P, Caballería J, Bataller R. Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2009; 136: 1639-1650 [PMID: 19208360 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.056]

48 Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, McCaughan GW, Haber PS. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006; 45: 306-320 [PMID: 16797773 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.04.013]

49 Orman ES, Odena G, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 77-84 [PMID: 23855300 DOI: 10.1111/jgh.12030]

50 Basu PP, Aloysius MM, Shah NJ, Brown RS. Review article: the endocannabinoid system in liver disease, a potential therapeutic target. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 790-801 [PMID: 24612021 DOI: 10.1111/apt.12673]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1389-1395

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1389

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

文献综述 REVIEW

CTLs相关的免疫疗法在肝癌治疗中的新前景

许佐明, 浦 涧

许佐明, 浦涧, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区 百色市 533000

浦涧, 右江民族医学院附属医院肝胆外科 广西壮族自治区 百色市 533000

许佐明, 在读硕士, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由许佐明完成; 浦涧审校.

通讯作者: 浦涧, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 533000, 广西壮族自治区百色市城乡路98号, 右江民族医学院附属医院肝胆外科. pujianym@163.com
电话: 0776-2853272

收稿日期: 2017-03-27
修回日期: 2017-04-11
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-28

New perspectives of CTLs related immunotherapy in treatment of liver cancer

Zuo-Ming Xu, Jian Pu

Zuo-Ming Xu, Jian Pu, Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jian Pu, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Jian Pu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, 98 Rural Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. pujianym@163.com

Received: 2017-03-27
Revised: 2017-04-11
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-05-28

Abstract

Abnormal polypeptides produced during the processing of a variety of proteins in cancer cells are presented by major histocompatibility complex class I molecules to stimulate tumor specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) to produce immune reactions to tumor. However, various factors in hepatocellular carcinoma inhibit the function of CTLs or result in a non-functional state. In recent years, great progress has been made on the research of how to reactivate and enhance the function of CTLs in liver cancer. In this paper, we review the recent advances in CTLs related immunotherapy with regard to its ability to enhance antigen presentation and directly induce immune responses.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Cytotoxic T lymphocytes; Immune reaction

Xu ZM, Pu J. New perspectives of CTLs related immunotherapy in treatment of liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1389-1395 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1389.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1389

摘要

癌细胞内多种蛋白加工处理所产生的异常多肽通过主要组织相容性复合物Ⅰ类分子递呈, 激发肿瘤细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs), 从而对肿瘤产生免疫作用. 但受多因素影响, 肝癌组织中的CTLs功能受抑制或呈无功能状态, 影响

背景资料
我国大多数患者被诊断出原发性肝癌时, 已经处于中晚期, 失去根治性治疗的机会, 肿瘤免疫治疗是目前一种新的方法, 有广阔的应用前景, 在治疗相关毒性和疗效方面都比传统疗法有明显优势; 但由于多种因素, 肝癌组织中的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)功能受抑制或呈无功能状态, 影响其抑癌作用.

同行评议者
方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科; 李靖, 教授, 主任医师, 第三军医大学第二附属医院肝胆外科; 张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

研发前沿
寻找有效的肿瘤抗原靶点及细胞因子, 深入解析诱发特异性免疫反应的传导通路以及所需的细胞因子; 寻找解决癌组织中的CTLs功能受抑制或呈无功能状态的方法.

其抑癌作用. 近年来, 在肝癌重新活化和增强CTLs功能的研究方面, 已取得不同程度的成果. 现就其新进展, 从强化抗原提呈及直接诱导两条途径, 作一综述.

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

关键词: 原发性肝癌; 细胞毒性T淋巴细胞; 免疫反应

核心提要: 近年来关于肝癌免疫疗法的研究热点之一, 本文主要综述了国内外大量与细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)相关的免疫疗法对肝癌的作用, 重点综述从直接或间接方法加强CTLs的免疫应答能力两方面来激活、强化CTLs对肝癌细胞的杀伤作用, 并概述了其存在着的诸多挑战和障碍.

许佐明, 甫润. CTLs相关的免疫疗法在肝癌治疗中的新前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1389-1395 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1389.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1389

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma , HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 是世界上第二大最常见的癌症死亡原因, 其预后差、死亡率高[1,2]. HCC早期治疗预后较好, 5年生存率大于72%, 但由于缺乏有效的筛查机制和早期诊断方法, 我国大多数患者被诊断出HCC时, 已经处于中晚期, 失去根治性治疗的机会[3,4]. 肿瘤免疫治疗是目前一种新的方法, 有广阔的应用前景, 在治疗相关毒性和疗效方面都比传统疗法有明显优势[5-8]. 细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)是一种对肿瘤细胞有着强烈杀伤作用的免疫细胞, 通过抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)提呈肿瘤抗原, 进而识别并杀死肿瘤细胞, 达到治疗效果. 但由于多种因素, 肝癌组织中的CTLs功能受抑制或呈无功能状态, 影响其抑癌作用. 早在病毒感染导致慢性肝炎时, 肝脏组织周围的CTLs即被诱导耐受, 随着病情的演变, 发展为HCC后, CTLs在肿瘤微环境中被进一步被诱导, 致使CTLs免疫应答能力沉默和衰老, 加上肝脏自身抗原的存在导致免疫耐受, 所以原发性肝细胞癌周围的CTLs较其他肿瘤的CTLs更难激活扩增, 启动免疫系统[9,10]. 有关CTLs的研究有着广阔的空间, 不仅仅用于肝癌的治疗, 也用于其他肿瘤的免疫疗法. 目前有关研究是通过直接或间接的方法加强CTLs的免疫应答反应, 如CTLs与相关物质偶联或融合, 从而活化CTLs, 启动免疫系统; 也可以改变APC, 加强其抗原提呈能力, 强化抗原的识别和应答. 在肿瘤治疗方法中, 免疫治疗具有其独到的优势.

1 导致HCC免疫缺陷的原因

HCC是一个动态发展过程, 肿瘤抗原特异性免疫应答贯穿着HCC发生、发展的全程. 在HCC患者体内存在多种肿瘤抗原, 如AFP、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypican-3, GPC3)、黑色素瘤抗原等, 这些抗原能被CTLs识别, 进而发生免疫应答[11-13]. 但由于肿瘤自身调节的免疫耐受机制和多种因素的存在, 导致CTLs应答并不能抑制肿瘤的进展. 参与免疫反应的分子如主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC), 尤其是MHC-Ⅰ类分子, 在HCC中的作用下降, 导致肿瘤抗原提呈能力受限; 另外, 共刺激分子B7-1和B7-2在HCC中的表达也是下调, 在共刺激分子作用下降的情况下, MHC-Ⅱ类分子诱导的$CD4^+$ T细胞不发生应答, 可导致肝癌细胞发生免疫逃逸[14,15]. 最终免疫功能障碍的淋巴细胞数升高、NK细胞功能受限以及免疫应答点上调使HCC免疫系统受损. 抑制免疫应答的细胞是肝癌细胞免疫逃避的重要细胞如调节性T细胞(Treg)、髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs). HCC患者血液和肝癌组织中, Treg增加[16]. 并可见大量的MDSCs. MDSCs是来源于骨髓的一群异质性细胞, 是多种免疫细胞的前体, 具有明显的免疫抑制功能, 能够抑制免疫细胞, 促进Treg增殖, 阻止肿瘤抗原提呈.

2 强化抗原提呈细胞的抗原提呈能力, 间接活化CTLs

2.1 树突状细胞识别CTP-FoxM1融合蛋白, 激活CTLs抗肿瘤免疫反应

以树突状细胞(application of dendritic cells, DCs)与CTP-FoxM1融合蛋白结合为基础的免疫疗法能够抑制肝癌的发展. DCs是功能最强大的APC, 可以诱导激活CTLs抗肿瘤免疫反应, 而且负载肿瘤抗原的DCs作为抗肿瘤疫苗的应用已经显示出巨大的治疗和预防癌症前景[17]. DCs为基础的疫苗已成功地应用于治疗多种恶性肿

瘤, 包括恶性黑色素瘤、肝癌等[18,19]. 研究[2]发现, DCs通常提呈在细胞质内表达的内源性抗原. 然而对内源性抗原的免疫应答同时也会对自身细胞的损伤, 达不到理想的免疫疗效. 因此, 在DCs为基础的免疫治疗中, 开发一种能够直接将外源性抗原转导进入细胞质中作为内源性抗原的方法是至关重要的. 细胞质转导肽(cytoplasmic transduction peptide, CTP)是一种新设计的转导肽, 可携带小分子穿过细胞膜到达细胞质, CTP这个功能有利于DCs相关的CTLs疫苗的发展, 并且CTP对CTLs的遗传信息无不良反应[20-22]. 研究[23]已经表明在BaF3 BCR/ABL细胞小鼠模型中, β-半乳糖苷酶与CTP融合可以将细菌的表面抗原β-半乳糖苷酶转移到细胞质内, 这表明当传递到细胞质中, 与CTP融合的外源性抗原可作为内源性抗原被识别. Forkhead盒蛋白M1(FoxM1)属于Fox转录因子的一个大家族. FoxM1的表达主要是在祖细胞和组织再生中被检查出, 并在多种人类恶性肿瘤中过度表达, 包括肝、结肠等. 在不同组织中, FoxM1的过度表达强烈提示可能存在肿瘤细胞[24-28]. 在这项研究中, Su等[29]构建了一个CTP-FoxM1融合蛋白, 并且通过CTP-FoxM1与DCs结合的方法, 研究其抗肝癌引起的抗肿瘤活性, 发现CTP-FoxM1能够诱导DCs活化、成熟, 进而可诱导有效的CTLs, 肝癌细胞内的FoxM1与之发生免疫应答, 从而消除肝癌细胞内的FoxM1转录因子, 阻止RNA聚合酶Ⅱ与转录因子组成转录起始复合体, 即抑制肝癌细胞的转录起始过程. 更重要的是, 通过负载CTP-FoxM1的DCs诱导的免疫可能在抑制肿瘤生长和小鼠肝癌荷瘤转移方面有重要意义, 这比由单独负载FoxM1或CTP的DCs诱导的免疫更有效. 因而, 在DCs为基础的肿瘤免疫治疗中, CTP融合蛋白转导的应用是一个有前景的抗原传递系统技术.

2.2 人天冬氨酸-β-羟化酶基因修饰的树突状细胞诱导CTLs对肝癌细胞系的体外杀伤作用 天冬氨酸-β-羟化酶(aspartate-β-hydroxylase, ASPH)在人肝细胞癌中高度表达, 肝癌患者中*ASPH*基因显著上调, 理论上可作为肝癌免疫疗法的抗原之一[30]. 李成敏等[31]将ASPH重组腺病毒(Ad-ASPH-IRES2-EGFP)转染到小鼠骨髓未成熟DCs(immature DCs, im DCs)中, 构建ASPH特异性DCs小鼠模型, 制备出DCs疫苗, 进行体外实验, 发现DCs疫苗诱导的CTLs对肝癌细胞系SMMC-7721有抑制、杀伤作用. ASPH是新发现的用于治疗肝癌的蛋白质, 其功能与肿瘤的侵袭和转移有关[32]. DCs疫苗诱导的CTLs通过特异性识别肝癌细胞表面的ASPH分子, 进而杀伤肝癌细胞. 研究也发现ASPH重组腺病毒感染的im DCs诱导的CTLs分泌干扰素-γ(interferon γ, IFN-γ)量显著增高, 抗肿瘤效应明显增强; 此外, 还发现DCs-ASPH诱导的CTLs在体外对SMMC-7721有明显的杀伤作用, 但对正常肝细胞不良反应甚小[31].

2.3 乙型肝炎病毒表面抗原激活树突状细胞可能机制 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染可导致慢性肝病, 这与肝硬化、肝功能衰竭和肝癌的风险增加有关[33]. 清除HBV感染需要有效的HBV特异性免疫, 已知DCs在抗病毒免疫调节中发挥关键作用, 但是确定有效的HBV特异性免疫的免疫机制知之甚少. van Montfoort等[34]发现: HBV与DCs的相互作用主要是HBV包膜糖蛋白与BDCA1+髓系树突状细胞(myeloid dendritic cells, mDCs)之间的相互作用; 暴露外周血的BDCA1+mDCs与HBsAg接触后, 可诱导DCs成熟, 通过产生细胞因子和增强DCs的提呈能力来激活CTLs; 并且在HBsAg与BDCA1+mDCs的识别过程中, 关键因子CD14和Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是HBsAg的受体. 实验中发现依赖HBsAg成熟的DCs不是通过摄取HBsAg, 而是依赖CD14和TLR4; 然而DCs几乎不表达膜结合CD14, 最终推测出HBsAg诱导DCs成熟, 是通过血浆成分可溶性CD14(soluble CD14, sCD14)介导. 通过对不同脐带血血清的分析, 发现sCD14的浓度与HBsAg介导的DCs成熟的强度有关. HBsAg通过sCD14依赖机制活化BDCA1+mDCs的机制, 为我们在强化抗原以提呈细胞的抗原提呈能力方面的研究提供了线索.

3 直接激活强化CTLs的肿瘤杀伤功能

3.1 MUC1肽的最佳锚定点异常糖基化对CTLs直接激活作用 MUC1(一种肿瘤相关蛋白)肽的最佳锚定点异常糖基化可增强抗原的亲和力和反向耐受特异性杀伤性T淋巴细胞[35]. MUC1异常表达于大多数实质和多种血液肿瘤, 但是由于自身抗原免疫耐受和连续重复肽

相关报道
Pasetto等发现人类T细胞表面分子TCR重定向可抑制丙型肝炎病毒复制; 慢性肝炎患者中常常缺乏抗病毒CTLs, T细胞表面分子TCR也低表达, 所以理论上通过重定向TCR来强化、高表达TCR, 是诱导抗病毒CTLs产生的一个可行性方法.

应用要点
CTLs相关的免疫疗法对治疗肿瘤具有巨大前景, 已有临床治疗的成功案例; 但存在的许多问题也有待进一步研究, 其中CTLs相关的免疫治疗没有特别有效的疗效标志物、诱导出的免疫效力过低、个体差异较明显等, 将是以后研究改进的重点.

的免疫原性差, 导致MUC1临床试验不尽人意. 研究[36]表明CTLs可以产生抗糖基化修饰肽, 而糖基化修饰肽可以与天然的MUC1结合, 提示在设计以表位肽为主的疫苗时, 对这些抗糖基化修饰肽给予优化修改, 可能会取得实质性的突破, 即在MUC1肽的最佳锚定点异常糖基化可增强CTLs的免疫功能. 肿瘤衍生的MUC1刺激机体的体液免疫和细胞免疫, 然而在癌细胞的表面MUC1的正常分布是被隐藏的; 异常糖基化可以暴露肽表位, 新型糖类抗原有: TF抗原(TF: Gal(1-3)-α-GalNAc-O-丝氨酸/苏氨酸)、Tn抗原和TF的单糖前体(α-GalNAc-O-丝氨酸/苏氨酸), 这些抗原在正常组织中都是不存在的[37,38].

此外, 为打破对自身抗原的耐受性, MUC1已被证明有利于优化肽疫苗的锚定残基, 这增加了MHC分子的亲合力; 并且增加肽-MHC复合物的稳定性, 导致细胞因子分泌, 如IFN和自身免疫力的提高[39]. 而糖基化的MUC1肽能有效诱导小鼠体内CTLs的激活, 活化的CTLs可以识别肝癌细胞表面的MUC1肽分子, 从而发生免疫反应, 杀伤肝癌细胞, 进而达到抗肿瘤作用. 因此, 肿瘤特异性糖肽疫苗可能可以用于解决自身免疫耐受问题, 即检查点抑制剂与优化肽联合的疫苗, 如抗PD-1和CTLA-4, 可能能够克服免疫逃避而达到高免疫应答率和正确极化的T细胞免疫反应[40].

3.2 GPC3衍生物的脂质体表位肽对CTLs直接激活作用 偶联磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(coupled phospholipid polysaccharide-3, GPC3)衍生物的脂质体表位肽能够刺激CTLs, 强化CTLs的免疫功能, 进而抑制肿瘤生长[41]. GPC3是抗原特异性肿瘤免疫治疗的理想靶分子, GPC3作为肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)在原发性肝细胞癌、黑色素瘤和卵巢癌中表达, 但在胎盘、胚胎肝和正常组织中不表达[42-44]. 近年来, 含抗原的脂质体作为新疫苗佐剂在运载工具方面的研究受更多研究者关注. 抗原通过化学方法结合到脂质体表面, 这种脂质体是由不饱和脂肪酸组成, 通过APC呈递给MHC-Ⅰ类分子, 能有效地交叉呈现, 进而激活CTLs[45]. Matsui等[46]用脂质体偶联病毒抗原肽免疫化的小鼠诱导产生的CTLs, 可以保护小鼠免受病毒感染; 并且检测到免疫化的小鼠肿瘤卵清蛋白的表达下降[47]. 此外, 脂质体肽有诱导小鼠体内长期记忆CTLs的能力. 偶联GPC3衍生物的脂质体表位肽激活CTLs可能是一种有前景的肿瘤治疗. 然而到目前为止, 这种疫苗的治疗潜力还没有得到阐明.

3.3 T细胞识别鳞状细胞癌抗原的细胞免疫应答 鳞状细胞癌抗原3(Sart3), 是从鳞状细胞癌中发现的一种肿瘤自身抗原, 也被称为前体RNA处理的人类同源基因24(precursor RNA processing, gene 24, prp24), 在许多肿瘤中表达, 包括甲胎蛋白阴性肝癌个体, 有抗肿瘤排斥作用[48]. 有研究[49]发现Sart3表位抗原能诱导产生CTLs, 其免疫机制是含有Sart3的外周血单核细胞诱导特异性CTLs产生, 该CTLs表达的蛋白对肝癌细胞有细胞毒作用. Furugaki等[50]对57位白细胞抗原(leukocyte antigen, HLA)A24阳性肝癌患者进行检查, 发现所有患者都对Sart3衍生肽发生细胞免疫反应; 进一步研究, 对47例肝癌患者进行Sart3衍生肽的免疫疫苗治疗, 发现分别有25.5%和10.6%的患者对Sart3109和Sart3315有显著反应, 其中Sart3109特异性CTLs被确认渗入肿瘤位点. 此外, 在目前已进行Sart3免疫疫苗的临床实验中, 没有观察到Sart3 DNA疫苗的严重不良反应, 部分结果也显示Sart3衍生肽的安全性, 甚至对于慢性肝炎或肝硬化的患者来说也一样. 因此, Sart3可作为免疫治疗的候选之一, 并来自这种抗原的多肽可应用于肝癌的免疫治疗.

4 结论

CTLs相关的免疫疗法对治疗肿瘤具有巨大前景, 是目前免疫治疗的主要研究方向之一, 已有临床治疗的成功案例, 但其在肝癌中的应用还处于初级阶段, 治疗方法远未完善、成熟, 存在着许多挑战和障碍, 其中CTLs相关的免疫治疗没有特别有效的疗效标志物、诱导出的免疫效力过低、个体差异较明显等, 尤显得缺陷突出; 而且在肝癌中, 用上述几种方法得到的CTLs不仅功能较弱, 而且数量较少. 所以不论在强化抗原提呈途径间接活化CTLs方面, 还是在直接诱导强化CTLs的活性增强其肿瘤杀伤功能方面, 仍需进一步的深入研究.

5 参考文献

1 Brunot A, Le Sourd S, Pracht M, Edeline J. Hepatocellular carcinoma in elderly patients: challenges and solutions. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 9-18 [PMID: 27574587 DOI: 10.2147/jhc.

s101448]
2 Galun D, Basaric D, Zuvela M, Bulajic P, Bogdanovic A, Bidzic N, Milicevic M. Hepatocellular carcinoma: From clinical practice to evidence-based treatment protocols. *World J Hepatol* 2015; 7: 2274-2291 [PMID: 26380652 DOI: 10.4254/wjh.v7.i20.2274]
3 Colagrande S, Inghilesi AL, Aburas S, Taliani GG, Nardi C, Marra F. Challenges of advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7645-7659 [PMID: 27678348 DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7645]
4 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/s1470-2045(08)70285-7]
5 Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 561-584 [PMID: 26228759 DOI: 10.1038/nrd4591]
6 Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]
7 Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015; 348: 69-74 [PMID: 25838375 DOI: 10.1126/science.aaa4971]
8 Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348: 62-68 [PMID: 25838374 DOI: 10.1126/science.aaa4967]
9 Fu J, Zhang Z, Zhou L, Qi Z, Xing S, Lv J, Shi J, Fu B, Liu Z, Zhang JY, Jin L, Zhao Y, Lau GK, Zhao J, Wang FS. Impairment of CD4+ cytotoxic T cells predicts poor survival and high recurrence rates in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 58: 139-149 [PMID: 22961630 DOI: 10.1002/hep.26054]
10 Ringelhan M, O'Connor T, Protzer U, Heikenwalder M. The direct and indirect roles of HBV in liver cancer: prospective markers for HCC screening and potential therapeutic targets. *J Pathol* 2015; 235: 355-367 [PMID: 25196558 DOI: 10.1002/path.4434]
11 Sun L, Guo H, Jiang R, Lu L, Liu T, Zhang Z, He X. Artificial antigen-presenting cells expressing AFP(158-166) peptide and interleukin-15 activate AFP-specific cytotoxic T lymphocytes. *Oncotarget* 2016; 7: 17579-17590 [PMID: 27007051 DOI: 10.18632/oncotarget.8198]
12 Li SQ, Lin J, Qi CY, Fu SJ, Xiao WK, Peng BG, Liang LJ. GPC3 DNA vaccine elicits potent cellular antitumor immunity against HCC in mice. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 278-284 [PMID: 24901124]
13 Combining Antigen-Specific CTLs with Ipilimumab Is Effective in Melanoma. *Cancer Discov* 2016; 6: OF11 [PMID: 27325280 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-rw2016-113]
14 Novelli R, Gagliardini E, Ruggiero B, Benigni A, Remuzzi G. Another Piece of the Puzzle of Podocyte B7-1 Expression: Lupus Nephritis. *Nephron* 2016; 133: 129-138 [PMID: 27198457 DOI: 10.1159/000446324]
15 Ma L, Shen X, Gao Y, Wu Q, Ji M, Luo C, Zhang M, Wang T, Chen X, Tao L. Blocking B7-1/CD28 Pathway Diminished Long-Range Brain Damage by Regulating the Immune and Inflammatory Responses in a Mouse Model of Intracerebral Hemorrhage. *Neurochem Res* 2016; 41: 1673-1683 [PMID: 26980009 DOI: 10.1007/s11064-016-1883-3]
16 Chen X, Du Y, Hu Q, Huang Z. Tumor-derived CD4+CD25+regulatory T cells inhibit dendritic cells function by CTLA-4. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 245-249 [PMID: 28214198 DOI: 10.1016/j.prp.2016.12.008]
17 Bakdash G, Schreurs I, Schreibelt G, Tel J. Crosstalk between dendritic cell subsets and implications for dendritic cell-based anticancer immunotherapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 915-926 [PMID: 24758519 DOI: 10.1586/1744666x.2014.912561]
18 Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res* 2017; 27: 74-95 [PMID: 28025976 DOI: 10.1038/cr.2016.157]
19 Verma V, Kim Y, Lee MC, Lee JT, Cho S, Park IK, Min JJ, Lee JJ, Lee SE, Rhee JH. Activated dendritic cells delivered in tissue compatible biomatrices induce in-situ anti-tumor CTL responses leading to tumor regression. *Oncotarget* 2016; 7: 39894-39906 [PMID: 27223090 DOI: 10.18632/oncotarget.9529]
20 Zhu GQ, Shi KQ, Yu HJ, He SY, Braddock M, Zhou MT, Chen YP, Zheng MH. Optimal adjuvant therapy for resected hepatocellular carcinoma: a systematic review with network meta-analysis. *Oncotarget* 2015; 6: 18151-18161 [PMID: 26061709 DOI: 10.18632/oncotarget.4098]
21 Han SS, Lee J, Jung Y, Kang MH, Hong JH, Cha MS, Park YJ, Lee E, Yoon CH, Bae YS. Development of oral CTL vaccine using a CTP-integrated Sabin 1 poliovirus-based vector system. *Vaccine* 2015; 33: 4827-4836 [PMID: 26241946 DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.072]
22 Bray SM, Vujanovic L, Butterfield LH. Dendritic cell-based vaccines positively impact natural killer and regulatory T cells in hepatocellular carcinoma patients. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 249281 [PMID: 21969837 DOI: 10.1155/2011/249281]
23 Huang SF, Liu DB, Zeng JM, Yuan Y, Xiao Q, Sun CM, Li CL, Tao K, Wen JP, Huang ZG, Feng WL. Cloning, expression, purification, distribution and kinetics characterization of the bacterial beta-galactosidase fused to the cytoplasmic transduction peptide in vitro and in vivo. *Protein Expr Purif* 2009; 68: 167-176 [PMID: 19573604 DOI: 10.1016/j.pep.2009.06.019]
24 Alvarez-Fernández M, Medema RH. Novel functions of FoxM1: from molecular mechanisms to cancer therapy. *Front Oncol* 2013; 3: 30 [PMID: 23467617 DOI: 10.3389/fonc.2013.00030]
25 Lokody I. Signalling: FOXM1 and CENPF: co-pilots driving prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 450-451 [PMID: 24898057 DOI: 10.1038/nrc3772]
26 Yu G, Zhou A, Xue J, Huang C, Zhang X, Kang SH, Chiu WT, Tan C, Xie K, Wang J, Huang

名词解释

MHC-Ⅰ: 是所有生物相容复合体抗原的一种统称, 表示由MHC基因家族编码而成的分子, 位于细胞表面, 能将抗原暴露给T细胞; 抗原提呈细胞(APC): 将抗原提呈给免疫细胞, 如树突状细胞.

同行评价

免疫治疗是目前肿瘤治疗的研究热点之一, 本综述在大量阅读国内外近三年有关激活、强化CTLs对肝癌免疫疗效的基础上完成, 内容较新颖, 对进一步提高基础理论和科研工作有一定的指导意义.

S. FoxM1 promotes breast tumorigenesis by activating PDGF-A and forming a positive feedback loop with the PDGF/AKT signaling pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 11281-11294 [PMID: 25869208 DOI: 10.18632/oncotarget.3596]

27 Zhang J, Zhang J, Cui X, Yang Y, Li M, Qu J, Li J, Wang J. FoxM1: a novel tumor biomarker of lung cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3136-3140 [PMID: 26064203]

28 Teh MT. FOXM1 coming of age: time for translation into clinical benefits? *Front Oncol* 2012; 2: 146 [PMID: 23087907 DOI: 10.3389/fonc.2012.00146]

29 Su H, Li B, Zheng L, Wang H, Zhang L. Immunotherapy based on dendritic cells pulsed with CTPFoxM1 fusion protein protects against the development of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 48401-48411 [PMID: 27351282 DOI: 10.18632/oncotarget.10269]

30 Iwagami Y, Huang CK, Olsen MJ, Thomas JM, Jang G, Kim M, Lin Q, Carlson RI, Wagner CE, Dong X, Wands JR. Aspartate β-hydroxylase modulates cellular senescence through glycogen synthase kinase 3β in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016; 63: 1213-1226 [PMID: 26683595 DOI: 10.1002/hep.28411]

31 李成敏, 刘飞飞, 伍春霞, 董琳, 罗旗, 袁琴, 郑洁, 周玉娇, 曾爱中. 人ASPH基因修饰树突状细胞介导CTLs对肝癌细胞系SMMC-7721的体外杀伤作用. 重庆医科大学学报 2016; 41: 557-562

32 Tomimaru Y, Mishra S, Safran H, Charpentier KP, Martin W, De Groot AS, Gregory SH, Wands JR. Aspartate-β-hydroxylase induces epitope-specific T cell responses in hepatocellular carcinoma. *Vaccine* 2015; 33: 1256-1266 [PMID: 25629522 DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.01.037]

33 Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-S181 [PMID: 16447285 DOI: 10.1002/hep.20956]

34 van Montfoort N, van der Aa E, van den Bosch A, Brouwers H, Vanwolleghem T, Janssen HL, Javanbakht H, Buschow SI, Woltman AM. Hepatitis B Virus Surface Antigen Activates Myeloid Dendritic Cells via a Soluble CD14-Dependent Mechanism. *J Virol* 2016; 90: 6187-6199 [PMID: 27099316 DOI: 10.1128/jvi.02903-15]

35 Abdel-Aal AB, Lakshminarayanan V, Thompson P, Supekar N, Bradley JM, Wolfert MA, Cohen PA, Gendler SJ, Boons GJ. Immune and anticancer responses elicited by fully synthetic aberrantly glycosylated MUC1 tripartite vaccines modified by a TLR2 or TLR9 agonist. *Chembiochem* 2014; 15: 1508-1513 [PMID: 24890740 DOI: 10.1002/cbic.201402077]

36 Pathangey LB, Lakshminarayanan V, Suman VJ, Pockaj BA, Mukherjee P, Gendler SJ. Aberrant Glycosylation of Anchor-Optimized MUC1 Peptides Can Enhance Antigen Binding Affinity and Reverse Tolerance to Cytotoxic T Lymphocytes. *Biomolecules* 2016; 6: pii E31 [PMID: 27367740 DOI: 10.3390/biom6030031]

37 Pinho SS, Reis CA. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 540-555 [PMID: 26289314 DOI: 10.1038/nrc3982]

38 Beatson R, Maurstad G, Picco G, Arulappu A, Coleman J, Wandell HH, Clausen H, Mandel U, Taylor-Papadimitriou J, Sletmoen M, Burchell JM. The Breast Cancer-Associated Glycoforms of MUC1, MUC1-Tn and sialyl-Tn, Are Expressed in COSMC Wild-Type Cells and Bind the C-Type Lectin MGL. *PLoS One* 2015; 10: e0125994 [PMID: 25951175 DOI: 10.1371/journal.pone.0125994]

39 Lees CJ, Smorodinsky N, Horn G, Wreschner DH, McKenzie IF, Pietersz G, Stojanovska L, Apostolopoulos V. MUC1 immunotherapy against a metastatic mammary adenocarcinoma model: Importance of IFN-gamma. *Pril* (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki) 2016; 37: 15-25 [PMID: 27442413 DOI: 10.1515/prilozi-2016-0001]

40 Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer* 2015; 112: 1421-1427 [PMID: 25856776 DOI: 10.1038/bjc.2015.124]

41 Iwama T, Uchida T, Sawada Y, Tsuchiya N, Sugai S, Fujinami N, Shimomura M, Yoshikawa T, Zhang R, Uemura Y, Nakatsura T. Vaccination with liposome-coupled glypican-3-derived epitope peptide stimulates cytotoxic T lymphocytes and inhibits GPC3-expressing tumor growth in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 138-143 [PMID: 26616051 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.11.084]

42 Sun B, Huang Z, Wang B, Yu Y, Lin S, Luo L, Wang Y, Huang Z. Significance of Glypican-3 (GPC3) Expression in Hepatocellular Cancer Diagnosis. *Med Sci Monit* 2017; 23: 850-855 [PMID: 28207681 DOI: 10.12659/MSM.899198]

43 Komori H, Beppu T, Baba H, Nakatsura T, Nishimura Y. [Assessment of serum GPC3 as a tumor marker for hepatocellular carcinoma and malignant melanoma]. *Nihon Rinsho* 2010; 68 Suppl 7: 833-836 [PMID: 20960882]

44 Lu YC, Robbins PF. Targeting neoantigens for cancer immunotherapy. *Int Immunol* 2016; 28: 365-370 [PMID: 27208041 DOI: 10.1093/intimm/dxw026]

45 Kakimi K, Karasaki T, Matsushita H, Sugie T. Advances in personalized cancer immunotherapy. *Breast Cancer* 2017; 24: 16-24 [PMID: 27000871 DOI: 10.1007/s12282-016-0688-1]

46 Matsui M, Kohyama S, Suda T, Yokoyama S, Mori M, Kobayashi A, Taneichi M, Uchida T. A CTL-based liposomal vaccine capable of inducing protection against heterosubtypic influenza viruses in HLA-A*0201 transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1494-1499 [PMID: 20060099 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.100]

47 Nakatsura T, Kageshita T, Ito S, Wakamatsu K, Monji M, Ikuta Y, Senju S, Ono T, Nishimura Y. Identification of glypican-3 as a novel tumor marker for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6612-6621 [PMID: 15475451 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0348]

48 Bell M, Schreiner S, Damianov A, Reddy R, Bindereif A. p110, a novel human U6 snRNP protein and U4/U6 snRNP recycling factor. *EMBO J* 2002; 21: 2724-2735 [PMID: 12032085 DOI: 10.1093/emboj/21.11.2724]

49 Minami T, Matsueda S, Takedatsu H, Tanaka M, Noguchi M, Uemura H, Itoh K, Harada M. Identification of SART3-derived peptides having the potential to induce cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes from prostate cancer patients with HLA-A3 supertype alleles. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 689-698 [PMID: 16937115 DOI: 10.1007/s00262-006-0216-9]

50 Furugaki K, Cui L, Kunisawa Y, Osada K, Shinkai K, Tanaka M, Kataoka K, Nakano K. Intraperitoneal administration of a tumor-associated antigen SART3, CD40L, and GM-CSF gene-loaded polyplex micelle elicits a vaccine effect in mouse tumor models. *PLoS One* 2014; 9: e101854 [PMID: 25013909 DOI: 10.1371/journal.pone.0101854]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1396-1399

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1396

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的影响因素

杨 黎, 华建荣, 王定良

背景资料

肝硬化门静脉血栓形成是指肝硬化患者发病后再门静脉主干、左右分支、肠系膜上静脉或脾静脉内形成的血栓, 属于深部血管慢性阻塞性疾病, 临床上如何采取有效的措施进行干预, 降低门静脉血栓发生率成为研究的热点.

杨黎, 桐乡市卫生学校附属康复医院内科 浙江省桐乡市 314500

华建荣, 桐乡市第四人民医院急诊科 浙江省桐乡市 314500

王定良, 桐乡市第二人民医院公共卫生科 浙江省桐乡市 314500

杨黎, 主治医师, 主要从事内科方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由杨黎完成; 研究过程由杨黎、华建荣及王定良完成; 试剂提供与数据分析由杨黎、华建荣及王定良完成; 本论文写作由杨黎完成.

通讯作者: 杨黎, 主治医师, 314500, 浙江省桐乡市县前街1001号, 桐乡市卫生学校附属康复医院内科.
yangliyanglide@21cn.com
电话: 0573-88022159

收稿日期: 2017-03-03
修回日期: 2017-03-27
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-28

Risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage

Li Yang, Jian-Rong Hua, Ding-Liang Wang

Li Yang, Department of Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Tongxiang Health School, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China

Jian-Rong Hua, Department of Emergency Medicine, the Fourth People's Hospital of Tongxiang, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China

Ding-Liang Wang, Department of Public Health, the Second People's Hospital of Tongxiang, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li Yang, Attending Physician, Department of Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Tongxiang Health School, 1001 Xianqian Street, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China. yangliyanglide@21cn.com

Received: 2017-03-03
Revised: 2017-03-27
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-28

同行评议者

孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 曲宝戈, 主任医师, 山东省泰山医院消化内科; 王宝根, 副主任医师, 山西省晋城市第三人民医院肝病科

Abstract

AIM

To identify the risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage.

METHODS

From January 2015 to December 2016, 60 cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage and acute mesenteric venous thrombosis were included as an observation group, and 60 patients with gastrointestinal bleeding only were enrolled into a control group. The clinical data of the patients were analyzed using a self-made questionnaire, and univariate and multivariate unconditional logistic analyses were performed to identify the risk factors for acute mesenteric venous thrombosis.

RESULTS

Univariate analysis showed that there were no significant differences in the course of cirrhosis, hypertension, autoimmune status, white blood cells, or albumin between the two groups ($P > 0.05$), but diabetes mellitus, history of splenectomy, sclerotherapy history, hemoglobin, and platelet count differed significantly ($P < 0.05$). Unconditional Logistic multivariate analysis showed that diabetes

mellitus, history of splenectomy, sclerotherapy history, hemoglobin, and platelet count were independent risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage ($P < 0.05$).

CONCLUSION

There are many risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage, and effective measures should be taken according to the risk factors to reduce the incidence of acute mesenteric venous thrombosis.

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

Key Words: Cirrhosis; Gastrointestinal bleeding; Acute mesenteric venous thrombosis; Risk factors

Yang L, Hua JR, Wang DL. Risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1396-1399 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1396.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1396

摘要

目的

探讨肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的影响因素.

方法

取2015-01/2016-12医院收治肝硬化消化道出血并急性系膜静脉血栓患者60例, 设为观察组. 取同期入院收治肝硬化消化道出血患者60例, 设为对照组. 采用医院自拟问卷调查表对患者一般资料进行统计分析并等进行单因素和多因素非条件Logistic分析.

结果

肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与肝硬化病程、高血压、自身免疫性、白细胞、白蛋白差异无统计学意义($P>0.05$); 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、血红蛋白、血小板差异有统计学意义($P<0.05$); 非条件Logistic多因素显示: 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、血红蛋白、血小板差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响因素较多, 应根据危险因素采取有效的措施进行干预处理, 降低急性肠系膜静脉血栓发生率.

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

关键词: 肝硬化; 消化道出血; 急性肠系膜静脉血栓; 影响因素

核心提要: 临床中对于肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响因素的研究显示, 影响肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的因素较多, 导致患者预后较差, 应根据危险因素采取有效的措施干预处理, 改善患者预后.

杨黎, 华建荣, 王定良. 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的影响因素. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1396-1399 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1396.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1396

0 引言

肝硬化门静脉血栓形成(cirrhosis portal vein thrombosis, PVT)是指肝硬化患者发病后再门静脉主干、左右分支、肠系膜上静脉或脾静脉内形成的血栓, 属于深部血管慢性阻塞性疾病[1]. 随着医疗影像技术的不断发展, 肝硬化合并门静脉血栓发生率呈现上升趋势, 加剧患者疾病发展[2]. 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成临床表现缺乏特异性, 并且不同患者临床表现存在较大的差异, 对于起病隐匿者可无症状, 增加了临床诊断门静脉血栓难度[3]. 近年来, 对于PVT形成对肝硬化患者的临床症状及预后存在较大的争议. 既往研究[4]显示: PVT形成会加重肝硬化门静脉干呀, 增加消化道出血发生率, 导致临床生存率较低, 属于肝硬化患者预后恶化的影响因素. 为了探讨肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的影响因素. 取2015-01/2016-12医院收治肝硬化消化道出血并急性系膜静脉血栓患者60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-01/2016-12医院收治肝硬化消化道出血并急性系膜静脉血栓患者60例, 设为观察组. 其中, 男35例, 女25例, 年龄31-64岁, 平均年龄为45.7岁±2.5岁. 肝功能Child-Pugh

研发前沿

慢性乙型肝炎合并胃溃疡的治疗一直是临床关注的问题, 阿德福韦酯虽然能改善患者症状, 但是预期较差, 临床上慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者选择何种治疗药物、药物安全性等均需要综合考虑.

创新盘点

本研究对肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响单因素及多因素进行分析, 认为肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响因素较多, 应根据危险因素采取有效的措施进行干预、处理, 改善患者预后, 降低临床死亡率.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成能取得预期的治疗效果, 能为临床治疗提供依据和参考.

表 1 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响单因素分析 (n = 60)

影响因素	观察组	对照组	χ^2/t值	P值
肝硬化病程(mo)	57.31 ± 12.41	55.78 ± 11.98	1.204	>0.05
高血压			0.952	>0.05
是	23(38.33)	12(20.00)		
否	37(61.67)	48(80.00)		
糖尿病			6.471	<0.05
是	31(51.67)	15(25.00)		
否	29(48.33)	45(75.00)		
脾切除史			5.779	<0.05
是	41(68.33)	21(35.00)		
否	19(31.67)	39(65.00)		
硬化剂治疗史			7.432	<0.05
是	23(38.33)	21(35.00)		
否	37(61.67)	39(65.00)		
自身免疫性			0.194	>0.05
是	5(8.33)	3(5.00)		
否	55(91.67)	57(95.00)		
血红蛋白(g/L)	84.31 ± 14.21	104.35 ± 23.71	15.396	<0.05
白细胞($\times 10^9$/L)	5.56 ± 1.24	4.80 ± 1.14	1.204	>0.05
白蛋白(g/L)	37.53 ± 3.19	18.53 ± 2.31	0.894	>0.05
血小板($\times 10^9$/L)	139.54 ± 36.21	81.39 ± 12.41	18.416	<0.05

分级: 23例A级, 21例B级, 16例C级. 取同期入院收治肝硬化消化道出血患者60例, 设为对照组. 其中, 男37例, 女23例, 年龄30-65岁, 平均年龄为46.1岁±2.3岁. 肝功能Child-Pugh分级: 21例A级, 24例B级, 15例C级. 诊断标准: (1)符合2000年病毒性肝炎防治方案中关于肝硬化临床诊断标准[5]; (2)符合消化道出血、急性肠系膜静脉血栓临床诊断标准[6]; (3)均经过彩色多普勒超声、多排螺旋计算机断层扫描或磁共振成像学检查得到确诊; (4)本课题均经过医院伦理委员会批准同意、自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符合临床诊断标准者; (2)排除难以配合调查或合并精神异常者. 2组患者性别、年龄及肝功能Child-Pugh分级比较差异无统计学意义.

名词解释
自身免疫性肝病: 是由于患者自身免疫系统引起的慢性肝炎综合征, 容易引起肝实质细胞损坏, 造成肝区疼痛及内分泌功能紊乱, 严重者将会引起肝硬化、肝功能衰竭等, 威胁患者生命.

1.2 方法 采用医院自拟问卷调查表对患者一般资料进行统计分析, 包括: 肝硬化病程、高血压、糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、自身免疫性、血红蛋白、白细胞、白蛋白、血小板等进行单因素和多因素非条件Logistic分析. 本课题共发放120份问卷调查, 回收120份, 回收率为100.0%. 问卷调查填写及调查时均由医院同一培训人员指导. 对于病情较重者, 可以由家属代写; 对于文化程度较低者, 可以由工作人员根据患者情况代填[7,8].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响单因素分析 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与肝硬化病程、高血压、自身免疫性、白细胞、白蛋白差异无统计学意义(P>0.05); 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、血红蛋白、血小板差异有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成非条件Logistic多因素分析 非条件Logistic多因素显示: 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、血红蛋白、血小板差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

3 讨论

肝硬化是临床上常见的疾病, 且临床上关于PVT形成影响因素尚存在较大的争议, 包括:

表 2 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成非条件Logistic多因素分析

多因素	β值	SE	Wald	*P*值	OR值	95%CI
糖尿病	0.73	0.22	11.38	<0.05	2.07	1.15–3.01
脾切除史	0.74	0.21	17.86	<0.05	2.17	1.49–3.02
硬化剂治疗史	0.03	0.02	8.36	<0.05	2.45	1.21–2.86
血红蛋白	2.18	0.30	51.14	<0.05	9.03	5.03–16.54
血小板	1.49	0.27	33.97	<0.05	4.61	2.82–7.60

血栓分级、分期及范围等[9]. 文献报道[10]显示: PVT形成会加重肝硬化的临床症状, 导致患者预后较差, 临床表现为腹水、上消化道出血等, 影响患者预后.

单因素及非条件Logistic多因素显示: 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、血红蛋白、血小板差异有统计学意义(*P*<0.05), 由此看出: 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓影响因素较多, 容易增加临床死亡率, 影响患者预后. (1)糖尿病. 糖尿病史PVT发生的独立危险因素, 患者长期血糖异常, 容易促进血小板活化, 激活凝血系统, 促进血栓形成[11,12]; (2)脾切除史、血小板. 脾切除术是治疗门脉高压症的重要手段, 容易造成术后门静脉血流速度减慢, 导致凝血系统进一步激活, 导致血小板水平升高, 增加PVT发生率[13,14]; (3)硬化剂治疗史. 肝硬化合并消化道出血患者容易造成患者贫血, 导致机体处于高凝状态, 促进血栓形成; (4)血红蛋白. 血红蛋白能影响患者凝血因子, 高血红蛋白下容易增加血栓发生率.

因此, 临床上肝硬化消化道出血患者应该根据上述影响因素进行干预处理, 降低急性肠系膜静脉血栓形成率, 改善患者预后, 提高临床效果, 促进患者早期恢复[15].

总之, 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响因素较多, 应根据危险因素采取有效的措施进行干预处理, 降低急性肠系膜静脉血栓发生率.

4 参考文献

1 吕少诚, 顾万清. 肝硬化患者脾切除术后门静脉血栓的防治研究进展. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 59-62
2 黄智勇. 能量多普勒超声在肠系膜静脉血栓形成中的诊断价值. 中国实用医刊 2015; 42: 7-8
3 周倩静, 张桃, 严伟弘, 曾利泉, 吴政光. 多层CT在诊断原发性急性肠系膜缺血中的价值. 中国CT和MRI杂志 2015; 13: 74-76, 116
4 杨硕菲, 吴性江, 黎介寿. 急性肠系膜上静脉血栓的进阶式诊治. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 516-520
5 王德刚. 急性肠系膜静脉血栓术后抗凝溶栓的疗效评价. 医学美学美容(中旬刊) 2014; (10): 666-667
6 de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
7 李世权, 康振华, 闫国强, 李晨瑶, 刘涛. 急性肠系膜上静脉血栓形成诊断与治疗. 中国老年学杂志 2015; 35: 5037-5039
8 陈玉强, 常艳, 李颐红. 早期诊断和迅速抗凝治疗对急性肠系膜静脉血栓的意义. 河北医药 2013; 35: 1376-1377
9 孙力勇, 王晨龙, 朱金明. 13例急性肠系膜静脉血栓临床诊治分析. 实用医药杂志 2015; 32: 1002-1003
10 张博静, 韩国宏, 樊代明. 非肝硬化性门静脉高压症的研究现状. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 245-249
11 莫可锦. 阿加曲班和利伐沙班在急性静脉血栓形成患者中的疗效和不良反应观察. 医药前沿 2016; 6: 224-225
12 郝俊. 奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血的疗效分析. 中国医药指南 2015; 19: 157
13 毛蓓. 奥美拉唑联合奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血临床分析. 中国社区医师 2016; 32: 70-71
14 Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, Romano L, Balzano A. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 448-451 [PMID: 19730112 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b3ab44]
15 Carniel EL, Rubini A, Frigo A, Natali AN. Analysis of the biomechanical behaviour of gastrointestinal regions adopting an experimental and computational approach. *Comput Methods Programs Biomed* 2014; 113: 338-345 [PMID: 24252470 DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.06.022]

同行评价
本研究写作规范、立意清晰, 有一定的临床意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1400-1404

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1400

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

胃息肉临床病理特征与幽门螺杆菌感染状态的关系

蒋宇亮, 李伟聪, 赵子夜, 李白容, 张 静, 宁守斌

蒋宇亮, 河北北方学院 河北省张家口市 075061

蒋宇亮, 李白容, 张静, 宁守斌, 解放军空军总医院消化科 北京市 100142

李伟聪, 北京市航天中心医院老年二科 北京市 100040

赵子夜, 解放军第二七三医院外一科 新疆维吾尔自治区 库尔勒市 841007

蒋宇亮, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由宁守斌与李白容设计; 研究过程由蒋宇亮、李伟聪及赵子夜共同完成; 研究所用经费、试剂及分析工具由宁守斌与张静提供; 数据分析与论文写作由蒋宇亮、李伟聪及赵子夜完成.

通讯作者: 宁守斌, 主任医师, 硕士生导师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 解放军空军总医院消化科.
ning-shoubin@163.com

收稿日期: 2017-03-27
修回日期: 2017-04-18
接受日期: 2017-04-24
在线出版日期: 2017-05-28

背景资料
胃息肉是源于胃黏膜及黏膜下层、突出至胃腔的宽基底或带蒂的病变. 其病理类型与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染存在密切关系. 随着*H. pylori*感染率的下降和质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的广泛使用, 胃底腺息肉比例逐步升高, 欧美地区已经取代增生性息肉成为主要的病理类型. 而我国对于该问题近年来缺少大样本研究, 尤其与多发性息肉相关因素有待进一步探索.

同行评议者
褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科

Relationship between gastric polyps and *Helicobacter pylori* infection

Yu-Liang Jiang, Wei-Cong Li, Zi-Ye Zhao, Bai-Rong Li, Jing Zhang, Shou-Bin Ning

Yu-Liang Jiang, Hebei North University, Zhangjiakou 075061, Hebei Province, China

Yu-Liang Jiang, Bai-Rong Li, Jing Zhang, Shou-Bin Ning, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China

Wei-Cong Li, Department of Geriatrics (Division 2), Aerospace Central Hospital, Beijing 100040, China

Zi-Ye Zhao, Department of Surgery (Division 1), the 273rd Hospital of PLA, Korla 841007, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Shou-Bin Ning, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. ning-shoubin@163.com

Received: 2017-03-27
Revised: 2017-04-18
Accepted: 2017-04-24
Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To explore the relationship between the clinicopathological features of gastric polyps and the infection status of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

METHODS

Data for gastric polyps detected by gastroscopy at the Endoscopy Center of Air Force General Hospital from January 2013 to December 2016 were collected, and their clinical and pathological features were analyzed. The difference in age was analyzed by *t* test. The distributions of age, sex, *H. pylori* infection status, number of polyps, and location were analyzed by χ^2 test.

RESULTS

In 39572 cases of endoscopic examinations, 2445 cases of gastric polyps were detected. After excluding some cases according to the inclusion criteria, a total of 1339 cases of gastric polyps were included in this study. There were 771, 559 and 9 cases of hyperplastic, fundic gland and adenomatous polyps, respectively. Multiple polyps were detected in 991 cases. Fundic gland polyps tended to affect females and have a lower positive rate of *H. pylori* and more multiple lesions, and involve the fundus

and body of the stomach ($P < 0.05$). There was no significant difference in age distribution between the two groups. The positive rate of *H. pylori* for multiple lesions was lower than that for single lesion ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Fundic gland polyps have a low *H. pylori* positive rate and tend to be multiple and occur in the fundus and the body of the stomach. The detection rate of fundic gland polyps increases, which may lead to a lower *H. pylori* positive rate in multiple polyps than in single polyp.

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

Key Words: Gastric polyp; *Helicobacter pylori*; Proton pump inhibitor; Gastroscopy

Jiang YL, Li WC, Zhao ZY, Li BR, Zhang J, Ning SB. Relationship between gastric polyps and *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1400-1404 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1400.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1400

摘要

目的

探讨胃息肉临床病理特征与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染状态的关系.

方法

纳入2013-01/2016-12解放军空军总医院消化内镜中心胃镜检查39572例次, 共检出胃息肉2445例次(检出率为6.18%). 比较不同病理性质胃息肉的分布规律, 年龄差异使用t检验, 年龄分组、性别、*H. pylori*感染状态、是否多发、生长位置的差别用χ^2检验.

结果

在39572例次胃镜检查中有2445例次检出胃息肉, 按照纳入标准筛选后共有1339例次胃镜检查结果纳入研究. 共发现增生性息肉、胃底腺息肉、腺瘤性息肉分别为771例、559例、9例, 其中991例为多发性息肉. 针对增生性息肉和胃底腺息肉的因子分析发现, 胃底腺息肉具有更高的女性构成比、更低的*H. pylori*阳性率、倾向于多发、好发于胃底及胃体等特点($P<0.05$). 两者在年龄分布上无显著差别. 多发性息肉的*H. pylori*阳性率显著低于单发性息肉($P<0.05$).

结论

胃底腺息肉在胃息肉构成比中有增高的趋势. 胃底腺息肉具有倾向于多发、*H. pylori*阳性率低、好发于胃底及胃体部等特点, 其检出率和在胃息肉中构成比的提高可能是导致临床检出的多发性息肉较之单发息肉具有更低的*H. pylori*感染率的重要原因. 因此在临床治疗多发性胃息肉时应考虑到上述事实并予以特殊关注.

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

关键词: 胃息肉; 幽门螺杆菌; 质子泵抑制剂; 胃镜检查

核心提要: 胃底腺息肉有多发、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性率低等特点. 在我国质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)广泛使用及抗*H. pylori*治疗的大背景下, *H. pylori*感染率逐年降低, 同时胃底腺息肉检出率增加. 在我们的研究中发现多发性息肉的*H. pylori*阳性占比明显低于单发性息肉. 我们推测其PPI的广泛使用是其原因之一.

蒋宇亮, 李伟聪, 赵子夜, 李白容, 张静, 宁守斌. 胃息肉临床病理特征与幽门螺杆菌感染状态的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1400-1404 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1400.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1400

0 引言

胃息肉指源于胃黏膜及黏膜下层, 突出至胃腔的宽基底或带蒂的病变[1]. 目前国内外学者对于不同病理类型胃息肉与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的关系存在不同见解. 近年有研究[2,3]报道, 随着*H. pylori*感染率的下降和质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的广泛使用, 欧美国家胃底腺息肉比例逐步升高, 已经取代增生性息肉成为主要的病理类型. 而同样广泛应用PPI的韩国并未发现胃底腺息肉的发生率升高[4]. 我国对于该问题近年来缺少大样本研究, 尤其关于多发性息肉相关因素少有涉及. 解放军空军总医院近4年诊断各类胃息肉患者2445例, 我们对其临床病理相关因素进行了分析, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2016-12连续在解放军空军总医院消化内镜中心接受胃镜检查的受检者39572例次, 共检出胃息肉2445例次(检出

研发前沿

目前国内对于增生性息肉与*H. pylori*感染关系的研究相对较多, 治疗方案较为完善. 而对于胃底腺息肉与*H. pylori*感染关系的研究鲜有报道, 对其治疗方法的认识尚不统一. 了解胃底腺息肉当前流行趋势及临床转归对于帮助临床医生恰当地选择治疗方法具有一定的急迫性和现实意义.

相关报道

Kim等的研究表明PPI抑酸同时导致胃泌素升高, 增加的胃泌素刺激肠嗜铬细胞样细胞和壁细胞的肥大和增生, 进而导致壁细胞突出生长, 最后发展为胃底腺囊肿和胃底腺息肉.

创新盘点
本文在总结国内外胃息肉研究现状的基础上, 发现多发性息肉与*H. pylori*感染的关系尚无明确阐述及数据支持. 本文提出自己观点, 并收集数据进行论证, 得出结论填补相应空白.

表 1 胃息肉患者临床病理特征

临床病理特征	*n*(%)
总计	1339
年龄分层(岁)	
<30	41(3.1)
30-60	929(69.3)
≥60	369(27.6)
性别	
男	488(36.4)
女	851(63.6)
病理学分型	
胃底腺	559(41.7)
增生性	771(57.6)
腺瘤性	9(0.7)
*H. pylori*感染	
阳性	354(26.4)
阴性	985(73.6)
息肉数量	
单发	911(68.0)
多发	428(32.0)
息肉部位	
贲门	89(6.6)
胃底	283(21.1)
胃体	538(40.2)
胃窦	128(9.6)
胃角	12(0.9)
幽门	5(0.4)
十二指肠	132(9.9)
多部位	152(11.4)

H. pylori: 幽门螺杆菌.

率为6.18%). 纳入标准: 内镜下诊断为“胃息肉”或“胃内息肉样病变”, 病理证实为黏膜来源病变. 排除合并慢性萎缩性胃炎295例; 合并糜烂及溃疡286例; 未行病理诊断94例; 未行*H. pylori*检查79例; 重复检查315例、其他病理类型37例, 最终有1339例次纳入研究.

1.2 方法

1.2.1 胃镜检查: 使用Fujnon EG-450WR5电子胃镜进行常规胃镜检查及治疗, 部分由超声胃镜辅助诊断.

1.2.2 病理检查: 将摘除后息肉行病理检查, 组织固定于10%甲醛溶液, 常规石蜡包埋, 3 μm切片, 由病理科医生做出病理诊断.

1.2.3 病理标准及息肉分类: 根据组织病理学表现, 将胃息肉分为增生性息肉、胃底腺息肉、腺瘤性息肉、错构瘤性息肉等.

1.2.4 *H. pylori*感染判断标准: 所有病例检测前2 wk内均未使用抗生素及其他对检测有影响的药物. 在胃窦幽门周围5 cm处取材, 经快速尿素酶试验检测为阳性.

统计学处理 采用SPSS18.0软件进行统计学分析. 计量资料采用*t*检验, 计数资料采用χ^2检验, 分析结果$P<0.05$为差异具有统计学意义.

应用要点
本文从多发性息肉的发病规律为切入点, 有助于进一步认识多发性息肉的发生、发展规律及其与*H. pylori*感染之间的关系, 为临床上治疗及预防多发性息肉提供新方法及思路.

2 结果

2.1 胃息肉总体检出情况 4年间共完成胃镜检查39572例次, 共检出胃息肉2445例次, 胃息肉检出率为6.18%. 排除重复检查记录; 患者合并慢性萎缩性胃炎、糜烂及溃疡; 患者未行*H. pylori*检测或未行病理诊断; 检出病变病理证实为间质瘤、囊肿、血管瘤以及静脉曲张等病变后, 最终纳入研究的1339例胃息肉患者中, 男性488例, 女性851例, 男女比例为1∶1.7.

2.2 胃息肉患者临床病理特征 本组样本胃息肉发病的平均年龄为51.72岁±12.02岁, 中年为高发年龄段, 女性(63.6%)占比高, 病理类型以增生性息肉为主771(57.6%), 胃底腺息肉次之559(41.7%). *H. pylori*阳性率为26.4%, 32.0%的患者息肉为多发. 好发部位为胃体, 占40.2%, 其次是胃底, 占21.1%. 详细数据如表1.

2.3 胃息肉病理类型及其特征 本组样本常见病理类型依次为增生性息肉、胃底腺息肉和腺瘤性息肉. 其中腺瘤性息肉仅9例, 不再进行进一步分析. 增生性息肉和胃底腺息肉特征的分析如表2. 两种类型息肉的检出年龄的差异无统计学意义. 在女性构成比方面, 胃底腺息肉显著高于增生性息肉(71.6% *vs* 58.1%, $P<0.01$). 胃底腺息肉的*H. pylori*感染率显著低于增生性息肉(19.0% *vs* 31.5%, $P<0.01$). 与增生性息肉相比, 胃底腺息肉更倾向于多发(50.3% *vs* 18.9%, $P<0.01$). 在息肉的位置分布方面, 胃底腺倾向于生长在胃底和胃体部, 而增生性息肉并没有这一规律(78.2% *vs* 49.3%, $P<0.01$). 进一步的分析发现, 表现为多部位分布的胃底腺息肉152例(占总数的18.8%), 其中148例(96.6%)包含有胃底或胃体部位的分布.

2.4 息肉数量与*H. pylori*感染状态的关系 单发息肉的*H. pylori*阳性255例, 阴性94例; 多发息肉的*H. pylori*阳性648例, 阴性333例, 多发息肉的*H. pylori*阳性率显著低于单发息肉(22.0% *vs* 28.2%, $\chi^2=5.805$, $P=0.02$).

表 2　胃息肉病理类型相关特征比较

各项特征	增生性息肉	胃底腺息肉	t/χ^2值
总计	771	559	
年龄(岁)	52.13 ± 12.28	50.80 ± 11.41	t = 1.531
年龄分层			χ^2= 1.114
<30	23	18	
30-60	528	396	
≥60	220	145	
性别			χ^2 = 25.37
男	323	159[b]	
女	448	400	
*H. pylori*感染			χ^2 = 26.39
阳性	243	106[b]	
阴性	528	453	
数量			χ^2 = 145.9
单发	625	278[b]	
多发	146	281	
部位			χ^2 = 114.1
胃底/胃体	380	437[b]	
其他部位	391	122	

[b]P<0.01 *vs* 增生性息肉组. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

名词解释

胃底腺息肉: 指胃底、胃体黏膜形成的广基息肉样隆起, 属于良性病变.

3 讨论

胃息肉是胃镜检查中常见的病变, 根据英国胃息肉治疗指南, 良性上皮胃息肉分为胃底腺息肉、增生性息肉、腺瘤性息肉、错构瘤性息肉及其综合征(幼年性息肉、P-J综合征、Cowden综合征)和非错构瘤性息肉综合征(家族性腺瘤性息肉病等)[1]. 其中最常见类型为前三种. 而有的中国学者将息肉中炎性细胞浸润明显并占主导的类型称为炎性息肉, 国外研究常将增生性和炎性息肉归为一类[3]. 胃息肉的检出率受到检查指征、检查技术及病例统计方法差异的影响而波动较大, 国内近年文献报道[5-7]的胃息肉检出率为1.1%-6.49%. 本研究检出率为6.18%, 与文献报道水平相当. 胃息肉的女性构成比为63.6%, 中年人群为主要受累人群, 单发为主(68.0%), *H. pylori*阳性率为26.4%. 本组样本中增生性息肉占57.6%, 胃底腺息肉占41.7%, 腺瘤性息肉为0.7%.

根据国外近年研究[1,3], 增生性息肉的检出率出现大幅度的下降, 由原来占息肉病理类型的70%下降至20%, 这一改变与*H. pylori*感染率的下降有关. 相关研究[8,9]证实, 绝大多数的增生性息肉在根除*H. pylori*治疗后体积变小或消失. 由于*H. pylori*感染导致白介素-1β和肝细胞生长因子的增加, 刺激上皮细胞增殖, 导致增生性息肉形成[10]. 西方国家推荐切除增生性息肉, 如存在*H. pylori*感染应同时给予根除治疗[1]. 与此同时, 欧美发达国家的胃底腺息肉所占息肉病理比例逐年升高, 取代增生性息肉成为胃息肉的主要病理类型, 这可能与PPI的广泛使用(如慢性胃炎、胃十二指肠糜烂及溃疡、反流性食管炎等)有关[1-3]. 因为长期使用PPI导致血浆高胃泌素状态, 促使胃腺体代偿性囊状扩张, 形成息肉. 与之相呼应的是部分患者停用PPI后胃底腺息肉可自行消退[11].

我国过去二十年PPI的使用日趋广泛, 且2012年《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》又将增生性胃息肉列入根除*H. pylori*的适应证从而进一步增加了PPI的应用范畴[12], 近年来各地报道的胃息肉病理类型构成比发生了较大的变化. 天津医科大学总医院报道[13]在2000年后的10年间, 增生性息肉占比从48.5%降低到20.8%, 而胃底性息肉则从8.8%增长到66.1%. 北京医院报道[14]的胃息肉检出构成比为胃底腺60.0%、增生性26.2%. 本研究结果显示胃底腺息肉占比高达到41.7%.

有趣的是, 在研究息肉数量与*H. pylori*感染之间的关系时, 我们发现多发性息肉的*H.*

同行评价

本研究所涉及的内容较为重要, 科学性、实用性较强, 具有新颖性. 研究的内容及观点在目前胃息肉发生原因不清的情况下很有意义, 然而研究中*H. pylori*的诊断仅应用了快速尿素酶试验一种方法, 可能存在一定的假阳性, 对结果有一定影响.

*pylori*阳性占比显著低于单发性息肉. 在我国对于*H. pylori*感染的治疗逐渐重视及PPI的广泛使用, *H. pylori*感染率逐年降低. 而胃底腺息肉的形成与PPI的使用相关. 以上结果表明PPI的广泛使用, 既可以导致*H. pylori*感染率的下降, 同时也导致胃底腺息肉检出率增加. 国际指南认为: 胃底腺息肉倾向于表现为数量多、体积小(<5 mm)[1], 即多发性息肉形式出现. 在本研究中, 胃底腺息肉中51.3%为多发性, 与既往观察结果相似. 综上, 本研究显示的多发息肉中*H. pylori*阳性所占比例低于单发息肉的结果, 事实上可能是由于PPI的使用既导致*H. pylori*感染率下降, 也引起胃底腺息肉(多发息肉)检出率的增加所导致.

对于胃底腺息肉处理, 国际上建议对于胃底腺息肉不需要内镜下切除, 推荐进行活检, 以排除其他异型增生及腺癌的可能. 对<40岁且伴有大量胃底腺息肉的患者, 因考虑行结肠检查以排除家族性腺瘤性息肉病可能[1]. 对于长期应用PPI的患者, 可停用该药后定期检测息肉消退情况, 必要时可行息肉切除[15].

本研究为回顾性设计, 研究结果受数据质量影响较大. 纳入样本中*H. pylori*感染检测仅采用了快速尿素酶试验, 其方法本身存在一定的假阳性, 可能影响研究结果的准确性.

4 参考文献

1 Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B. The management of gastric polyps. *Gut* 2010; 59: 1270-1276 [PMID: 20675692 DOI: 10.1136/gut.2009.182089]

2 Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1524-1532 [PMID: 19491866 DOI: 10.1038/ajg.2009.139]

3 Shaib YH, Rugge M, Graham DY, Genta RM. Management of gastric polyps: an endoscopy-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1374-1384 [PMID: 23583466 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.019]

4 Hwang SM, Kim BW, Chae HS, Lee BI, Choi H, Ji JS, Choi KY, Chung IS, Maeng LS. Gastric fundic gland polyps and their relationship to colorectal neoplasia in Koreans: a 16-year retrospective study. *Korean J Gastroenterol* 2011; 58: 20-24 [PMID: 21778799 DOI: 10.4166/kjg.2011.58.1.20]

5 郑炜, 夏志伟, 金珠, 周丽雅, 林三仁, 丁士刚, 黄永辉, 段丽萍. 良性胃息肉检出率变化及临床特点分析. 中国微创外科杂志 2014; 14: 686-691

6 林泳, 聂玉强, 王红, 黎庆宁, 李瑜元. 近15年2643例胃息肉临床病理学特征和变化趋势分析. 中华消化杂志 2014; 34: 247-250

7 郑恩典, 翁雪健, 郑亮, 王英, 余颖聪, 陈艳, 郑秀华, 柯建利. 1352例胃息肉的临床特点分析. 浙江实用医学 2013; 18: 172-174

8 Kume K, Hirakoba M, Murata I, Yoshikawa I, Otsuki M. Disappearance of both MALT lymphoma and hyperplastic polyps in the stomach after eradication of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2796-2797 [PMID: 11569719 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04143.x]

9 Ohkusa T, Miwa H, Hojo M, Kumagai J, Tanizawa T, Asaoka D, Terai T, Ohkura R, Sato N. Endoscopic, histological and serologic findings of gastric hyperplastic polyps after eradication of Helicobacter pylori: comparison between responder and non-responder cases. *Digestion* 2003; 68: 57-62 [PMID: 14581761 DOI: 10.1159/000074516]

10 Yasunaga Y, Shinomura Y, Kanayama S, Higashimoto Y, Yabu M, Miyazaki Y, Kondo S, Murayama Y, Nishibayashi H, Kitamura S, Matsuzawa Y. Increased production of interleukin 1 beta and hepatocyte growth factor may contribute to foveolar hyperplasia in enlarged fold gastritis. *Gut* 1996; 39: 787-794 [PMID: 9038658 DOI: 10.1136/gut.39.6.787]

11 Kim JS, Chae HS, Kim HK, Cho YS, Park YW, Son HS, Han SW, Choi KY. [Spontaneous resolution of multiple fundic gland polyps after cessation of treatment with omeprazole]. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 305-308 [PMID: 18516015]

12 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华消化杂志 2012; 32: 655-661

13 Cao H, Wang B, Zhang Z, Zhang H, Qu R. Distribution trends of gastric polyps: an endoscopy database analysis of 24 121 northern Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1175-1180 [PMID: 22414211 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07116.x]

14 王化冰, 许乐. 老年人胃息肉的临床特点分析. 中华老年医学杂志 2010; 29: 390-393

15 Schumacher V, Vogel T, Leube B, Driemel C, Goecke T, Möslein G, Royer-Pokora B. STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2005; 42: 428-435 [PMID: 15863673 DOI: 10.1136/jmg.2004.026294]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1405-1409

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1405

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉用于幽门下超声内镜检查的临床效果

吴超双, 孟 波, 任海珍

吴超双, 孟波, 宁波市第二医院麻醉科 浙江省宁波市 315010

任海珍, 宁波市第二医院内镜中心 浙江省宁波市 315010

吴超双, 副主任医师, 主要从事临床麻醉的研究.

作者贡献分布: 此课题由孟波设计; 研究过程由吴超双、孟波及任海珍完成; 数据分析与论文写作均由孟波完成.

通讯作者: 任海珍, 主任医师, 315010, 浙江省宁波市西北街41号, 宁波市第二医院内镜中心. 2212893277@qq.com
电话: 0574-83870928

收稿日期: 2017-02-28
修回日期: 2017-04-10
接受日期: 2017-04-18
在线出版日期: 2017-05-28

Clinical effects of intravenous anesthesia with etomidate plus propofol for subpyloric endoscopic ultrasonography

Chao-Shuang Wu, Bo Meng, Hai-Zhen Ren

Chao-Shuang Wu, Bo Meng, Department of Anesthesiology, the Second Hospital of Ningbo, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Hai-Zhen Ren, Endoscopy Center, the Second Hospital of Ningbo, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Zhen Ren, Chief Physician, Endoscopy Center, the Second Hospital of Ningbo, 41 Northwest Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 2212893277@qq.com

Received: 2017-02-28
Revised: 2017-04-10
Accepted: 2017-04-18
Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To investigate the clinical effects of intravenous anesthesia with etomidate plus propofol for deep sedation during subpyloric endoscopic ultrasonography (EUS).

METHODS

We recruited 60 patients who would undergo subpyloric EUS examination. They were randomly allocated into three groups to receive intravenous etomidate alone (group E, n = 20), intravenous propofol alone (group P, n = 20) and etomidate combined with propofol (group EP, n = 20), respectively. The change of patients' vital signs, examination duration, time to awakening, and adverse effects were observed.

RESULTS

There was no significant difference in the onset time of anesthesia, examination duration or time to awakening among all groups (P > 0.05). There was a significant circulatory fluctuation in group E and group P. In group E, 7 cases had myoclonus and a total of 15 cases developed adverse effects, and the rates of myoclonus and overall adverse effects were significantly higher than those in the other two groups (P < 0.05).

CONCLUSION

Intravenous anesthesia with etomidate plus propofol can be safely and effectively applied to ubpyloric EUS with few adverse effects.

背景资料

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查可用于早期诊断及分期消化道黏膜下肿瘤, 具有侵入性小与敏感性特异性高等优点; 幽门下EUS检查较普通内镜检查以及幽门上EUS检查耗时更长, 且对患者刺激更大, 需在麻醉状态下完成操作.

同行评议者

吕维富, 教授, 主任医师, 安徽省立医院影像科; 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心; 王学梅, 教授, 中国医科大学附属第一医院超声科

研发前沿
随着我国医疗水平的提高, EUS技术近年在临床中开始逐渐普及, 已成为现代消化内镜中心的常规诊治方法, 与CT、MRI以及单纯B超等影像学检查相比, EUS集超声与胃镜检查于一体, 准确性更高、特异性更强.

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

Key Words: Etomidate; Propofol; Intravenous anesthesia; Endoscopic ultrasonography

Wu CS, Meng B, Ren HZ. Clinical effects of intravenous anesthesia with etomidate plus propofol for subpyloric endoscopic ultrasonography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1405-1409 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1405.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1405

摘要

目的

观察依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉用于幽门下超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查的临床效果.

方法

选取择期行幽门下EUS检查的患者60例, 随机数字表法分为3组: 依托咪酯组(E组)、依托咪酯联合丙泊酚组(EP组)和丙泊酚组(P组), 记录3组患者操作过程中生命体征的变化、检查时间和苏醒时间, 以及麻醉相关不良反应发生情况.

结果

3组患者麻醉起效时间、检查时间及术后苏醒时间均无显著差异; E组和P组在检查过程中均出现明显的循环波动, E组有7例发生肌阵挛且总不良反应为15例, 均较其他2组明显增加, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论

依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉能安全有效地应用于幽门下EUS检查, 且不良反应更少, 值得临床推广.

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

关键词: 依托咪酯; 丙泊酚; 静脉麻醉; 超声内镜

核心提要: 依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉能安全有效地应用于幽门下超声内镜检查, 不仅能缓解单纯使用丙泊酚对循环的抑制作用, 也能减轻单纯使用依托咪酯时置镜造成的强烈心血管反应.

吴超双, 孟波, 任海珍. 依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉用于幽门下超声内镜检查的临床效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1405-1409 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1405.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1405

相关报道
丙泊酚为烷基酸类的短效静脉麻醉药, 具有起效迅速、半衰期短、苏醒完全以及舒适度高等优点, 但其对血流动力学影响明显, 老年体弱患者尤甚.

0 引言

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查可用于早期诊断及分期消化系黏膜下肿瘤, 具有侵入性小与敏感性特异性高等优点[1]; 其中, 幽门下EUS检查可用于鉴别和诊断胰腺与胆管疾病, 此类检查较普通内镜检查以及幽门上EUS检查耗时更长, 且对患者刺激更大[2], 需在麻醉状态下完成操作. 静脉全身麻醉方式已普遍应用于门诊手术及多种无痛检查与治疗中, 可为操作者的诊治提供安全、可靠、有效的麻醉管理, 使手术得以顺利完成[3]. 本研究拟观察依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉用于幽门下EUS检查的临床效果, 为临床应用提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2015-12宁波市第二医院择期行幽门下EUS检查患者60例, 美国标准协会Ⅰ-Ⅱ级; 年龄≤65岁; 体质量指数(body mass index, BMI)<30. 排除标准: 严重心功能不全(EF<50%)、严重心律失常(如频发室性早搏、病窦综合征、Ⅱ度及以上房室传导阻滞等)、急性呼吸道感染、严重鼾症、哮喘发作、各种原因导致的胃潴留和消化道梗阻、严重肝肾功能不全、凝血功能异常患者. 所有患者均自愿做无痛EUS检查, 并签订相关知情同意书. 利用随机数字表将入选病例分为3组: 依托咪酯组(E组)、依托咪酯联合丙泊酚组(EP组)和丙泊酚组(P组), 每组各20例.

1.2 方法

1.2.1 麻醉: 患者术前禁饮食8 h以上, 且均无术前用药. 操作室备好急救药物、气管插管设备及负压吸引装置. 患者入室后, 开放外周静脉, 预输注乳酸钠林格注射液500 mL, 并于检查前10 min含服2%利多卡因胶浆10 mL. 常规监护血压、心电图、指脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO_2), 取患者左侧卧位垫薄枕, 头偏向下, 固定咬口, 持续经鼻吸氧(4 L/min). 静脉注射芬太尼0.5 μg/kg及2%盐酸利多卡因1 mg/kg后, E组静脉注射依托咪酯0.3 mg/kg; EP组静脉注射依托咪酯0.15 mg/kg和丙泊酚1 mg/kg; P组静脉丙泊酚2 mg/kg; 待患者入睡, 睫毛反射消失后开始进镜. 检查过程中E组和EP组采用0.8-1.0 mg/(kg•h)依托咪酯恒速输注维持麻醉、P组采用4-6 mg/(kg•h)丙泊酚恒速输注维持麻醉, 若在检查过程中患者出现体动、呛咳,

表 1　3组患者基本资料及麻醉效果的比较 (n = 20)

分组	男/女(n)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	麻醉起效时间(min)	检查时间(min)	苏醒时间(min)
E组	11/9	51.3±10.7	22.4±3.5	1.6±0.4	45.2±11.3	14.5±3.8
EP组	9/11	49.6±9.8	21.8±3.8	1.5±0.3	42.8±11.8	13.8±4.5
P组	8/12	50.7±11.4	22.7±3.6	1.5±0.4	44.5±12.4	14.2±4.4

E组: 依托咪酯组; EP组: 依托咪酯联合丙泊酚组; P组: 丙泊酚组. BMI: 体质量指数.

表 2　3组患者不同时间点MAP、HR和SpO_2的比较

项目	分组	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
MAP	E组	90.7±8.8	86.4±8.7	101.4±12.3[a]	93.7±9.7	83.5±8.5	82.6±9.3	83.4±8.9
(mmHg)	EP组	93.4±9.2	84.6±9.5	84.5±10.4	81.6±9.1	82.2±7.9	84.3±8.8	83.7±9.4
	P组	92.9±10.1	78.8±9.7[a]	83.6±10.3	84.7±12.6	75.6±9.4[a]	74.4±8.9[a]	75.8±10.1[a]
HR	E组	76.5±8.9	83.6±9.7	88.8±10.4[a]	87.6±8.5[a]	79.6±9.7	80.6±10.1	78.8±8.7
(次/分)	EP组	77.9±7.8	81.7±6.3	83.6±5.9	80.5±6.6	75.4±6.5	73.4±6.2	76.6±4.8
	P组	78.9±9.1	76.6±9.5	82.4±9.3	80.7±9.7	78.5±9.7	79.5±10.3	78.3±9.3
SpO_2	E组	98.4±1.3	99.3±1.2	99.4±1.1	99.8±0.7	99.7±0.9	99.7±0.5	99.7±0.4
(%)	EP组	98.6±1.4	99.2±1.2	99.7±1.2	99.3±1.1	99.2±1.2	99.2±1.1	99.5±0.5
	P组	99.1±1.3	99.2±1.6	98.8±1.4	99.2±1.4	98.9±0.9	99.1±0.8	99.2±1.0

[a]P<0.05 *vs* T_0. E组: 依托咪酯组; EP组: 依托咪酯联合丙泊酚组; P组: 丙泊酚组. MAP: 平均动脉压; HR: 心率; SpO_2: 指脉搏血氧饱和度.

则按需追加丙泊酚20-30 mg. 检查结束送患者于恢复室, 待患者完全清醒, 且下地行走无明显不适时, 在家属陪同下返回病房.

1.2.2 EUS检查: 所有EUS检查均有同一位高年资的消化科医生操作. EUS型号为Olympus GF-UE260, 进行常规连接并调试, 检查注水、注气和吸引的情况, 采用水囊直接接触法和/或水囊+脱气水充盈法, 所有患者均在十二指肠降部检查相关胆胰疾病.

1.2.3 观察指标: (1)收集3组患者基本资料、麻醉起效时间(从给药到眼睑反射消失时间)、检查时间(开始进镜到完成全部检查后退出的时间)、苏醒时间(检查结束到患者睁眼); (2)记录T_0(麻醉实施前)、T_1(麻醉给药后1 min)、T_2(胃镜进入食道)、T_3(胃镜通过幽门首次进入十二指肠降部)、T_4(T_3时间点后10 min)、T_5(T_3时间点后20 min)及T_6(检查完毕胃镜完全退出)时间点的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)和SpO_2; (3)记录检查过程中的麻醉相关不良反应: 呛咳、体动、肌阵挛、严重低血压(MAP<50 mmHg)以及低氧血症(SpO_2<90%)的发生情况.

统计学处理 应用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean±SD表示, 组内比较采用配对t检验, 计数资料比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组患者基本资料及麻醉效果的比较 3组患者性别构成比、年龄、BMI、麻醉起效时间、检查时间及术后苏醒时间的比较均无显著统计学差异(P>0.05), 具有可比性(表1).

2.2 3组患者不同时间点MAP、HR和SpO_2的比较 3组患者T_0时MAP、HR和SpO_2的比较差异无统计学意义(P>0.05); E组患者MAP在T_2时较T_0时明显增加, HR在T_2、T_3时较T_0时明显增加, 差异有统计学意义(P<0.05); P组患者MAP在T_1、T_4、T_5和T_6时均较T_0时明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 3组患者各时间点SpO_2的比较差异无统计学意义(P>0.05, 表2).

2.3 3组患者麻醉相关不良反应的比较 E组和EP组患者的麻醉相关不良反应主要有呛咳、体动和肌阵挛; P组患者的麻醉相关不良反应主要有体动、严重低血压及低氧血症; 其中E组肌阵挛及总不良反应的发生均较其他2组明显增加, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

创新盘点
本研究中依托咪酯与丙泊酚联合应用可以减少各自的用量, 这样不仅能缓解单纯使用丙泊酚对循环的抑制作用, 而且也能减轻单纯使用依托咪酯时置镜造成的强烈心血管反应.

应用要点
依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉能安全有效地应用于幽门下EUS检查, 且不良反应更少, 值得临床推广.

名词解释

超声内镜(EUS): 是将微型高频超声探头安置在内镜顶端, 当内镜插入体腔后, 通过内镜直接观察消化道黏膜病变, 同时利用超声获得胃肠道的层次结构及周围邻近脏器的超声图像, 从而进一步提高了内镜和超声的诊断水平.

表 3　3组患者麻醉相关不良反应的比较 (n = 20)

分组	呛咳	体动	肌阵挛	严重低血压	低氧血症	总不良反应
E组	5	3	7[a]	0	0	15[a]
EP组	1	1	1	0	0	3
P组	0	1	0	2	1	4

[a]P<0.05 *vs* EP组和P组. E组: 依托咪酯组; EP组: 依托咪酯联合丙泊酚组; P组: 丙泊酚组.

3 讨论

随着我国医疗水平的提高, EUS技术近年在临床中开始逐渐普及, 已成为现代消化内镜中心的常规诊治方法. 与计算机断层扫描、磁共振成像以及单纯B超等影像学检查相比, EUS集超声与胃镜检查于一体, 准确性更高、特异性更强[4,5]; 与术中胆道造影及内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)相比, EUS侵入性更小、安全性更高, 且对于直径<4 mm的胆总管结石, EUS敏感性显著高于ERCP[6,7]. 但由于EUS诊治过程中, 需向食管和胃内注入脱气水作为超声介质, 且操作时间相对较长, 患者呛咳和误吸的概率大大增加, 给麻醉管理提出新的挑战.

丙泊酚和依托咪酯作为两种临床麻醉常用的镇静药物, 已广泛应用于各种无痛临床诊疗术中[8,9]. 丙泊酚为烷基酸类的短效静脉麻醉药, 具有起效迅速、半衰期短、苏醒完全以及舒适度高等优点, 但其对血流动力学影响明显, 老年体弱患者尤甚. 依托咪酯是非巴比妥类静脉镇静药, 通过作用于GABA受体而产生中枢性镇静催眠与遗忘作用, 其代谢迅速, 代谢产物无药理活性, 较丙泊酚具有血流动力学稳定、呼吸抑制轻、注射痛少等优点, 但也存在一些缺点, 如肌阵挛、抑制肾上腺皮质功能、术后恶心呕吐等.

本研究中依托咪酯与丙泊酚联合应用可以减少各自的用量, 这样不仅能缓解单纯使用丙泊酚对循环的抑制作用, 而且也能减轻单纯使用依托咪酯时置镜造成的强烈心血管反应. 这与翟建欣[10]研究结果相似, 然本研究选择幽门下EUS检查, 较胃镜检查检查时间更长、操作刺激更大, 单纯使用丙泊酚麻醉宜造成麻醉药蓄积, 可能发生明显循环波动, 增加患者围术期风险. 本研究结果显示, E组和P组在检查过程中均出现明显的循环波动, 且P组有2例患者发生严重低血压. 也有研究发现, 依托咪酯与丙泊酚联合诱导, 具有明显地催眠协同作用, 且能减轻丙泊酚的心血管抑制作用[11,12].

关于依托咪酯对肾上腺皮质功能的抑制, 其机制可能为其对11β-羟化酶的剂量依赖性抑制, 目前大量研究[13]认为该抑制作用是短暂的, 且持续输注3 h以内是安全的. 依托咪酯最常见的不良反应是肌阵挛, 多表现为肌痉挛、震颤或不自主肌肉运动; 研究[14,15]发现依托咪酯联合应用芬太尼、利多卡因以及丙泊酚均具有抑制肌阵挛的作用. 本研究结果显示, E组患者肌阵挛的发生率最高, 术中追加丙泊酚后, 肌阵挛解除, 术者顺利完成检查.

本研究中预先给予芬太尼和利多卡因, 主要是考虑EUS探头直径约1.5 cm, 较一般胃镜进镜时刺激更大, 联合应用可以缓解进镜刺激; 且有研究证实利多卡因可一定程度抑制呛咳反射[16], 亦可减少芬太尼使用量, 以减少呼吸抑制的发生; 另外, 利多卡因也可缓解其后依托咪酯与丙泊酚的静脉注射痛.

总之, 依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉能安全有效地应用于幽门下EUS检查, 且不良反应更少, 值得临床推广.

4 参考文献

1 Gong EJ, Kim DH. Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Gastric Subepithelial Lesions. *Clin Endosc* 2016; 49: 425-433 [PMID: 27744661 DOI: 10.5946/ce.2016.065]

2 Varadarajulu S, Bang JY. Role of Endoscopic Ultrasonography and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Clinical Assessment of Pancreatic Neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25: 255-272 [PMID: 27013363 DOI: 10.1016/j.soc.2015.11.004]

3 Borrat X, Valencia JF, Magrans R, Gimenez-Mila M, Mellado R, Sendino O, Perez M, Nunez M, Jospin M, Jensen EW, Troconiz I, Gambus PL. Sedation-analgesia with propofol and remifentanil: concentrations required to avoid gag reflex in upper gastrointestinal endoscopy. *Anesth Analg* 2015; 121: 90-96 [PMID: 25902320 DOI: 10.1213/ANE.0000000000000756]

4 Manta R, Nardi E, Pagano N, Ricci C, Sica M,

Castellani D, Bertani H, Piccoli M, Mullineris B, Tringali A, Marini F, Germani U, Villanacci V, Casadei R, Mutignani M, Conigliaro R, Bassotti G, Zullo A. Pre-operative Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Endoscopic Ultrasonography and Computed Tomography in a Large Series. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016; 25: 317-321 [PMID: 27689195 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.253.ned]

5 沈妍华, 刘爱群. 超声内镜在消化系统疾病介入诊断和治疗研究的新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 833-841

6 Rampado S, Bocus P, Battaglia G, Ruol A, Portale G, Ancona E. Endoscopic ultrasound: accuracy in staging superficial carcinomas of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 251-256 [PMID: 18154819 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.08.021]

7 Ney MV, Maluf-Filho F, Sakai P, Zilberstein B, Gama-Rodrigues J, Rosa H. Echo-endoscopy versus endoscopic retrograde cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis: the influence of the size of the stone and diameter of the common bile duct. *Arq Gastroenterol* 2005; 42: 239-243 [PMID: 16444379 DOI: 10.1590/S0004-28032005000400009]

8 敖兴, 廖盛涛, 肖前松, 沈小春, 常辉, 兰春慧. 无痛超声胃镜1359例回顾性分析. 现代医药卫生 2013; 29: 3613-3614

9 Phillips S, Liang SS, Formaz-Preston A, Stewart PA. High-risk residual gastric content in fasted patients undergoing gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study of prevalence and predictors. *Anaesth Intensive Care* 2015; 43: 728-733 [PMID: 26603797]

10 翟建欣. 依托咪酯脂肪乳联合丙泊酚用于无痛胃镜麻醉的临床观察. 中国医药指南 2014; 12: 103-104

11 Meng QT, Cao C, Liu HM, Xia ZY, Li W, Tang LH, Chen R, Jiang M, Wu Y, Leng Y, Lee CC. Safety and efficacy of etomidate and propofol anesthesia in elderly patients undergoing gastroscopy: A double-blind randomized clinical study. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1515-1524 [PMID: 27602075 DOI: 10.3892/etm.2016.3475]

12 陈鸿, 潘宁玲, 崔序蕾. 等辐射分析方法研究全身麻醉诱导丙泊酚、依托咪酯催眠相互作用. 临床麻醉学杂志 2005; 21: 445-447

13 Lundy JB, Slane ML, Frizzi JD. Acute adrenal insufficiency after a single dose of etomidate. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 111-117 [PMID: 17456730 DOI: 10.1177/0885066606298140]

14 Isitemiz I, Uzman S, Toptaş M, Vahapoglu A, Gül YG, Inal FY, Akkoc I. Prevention of etomidate-induced myoclonus: which is superior: Fentanyl, midazolam, or a combination? A Retrospective comparative study. *Med Sci Monit* 2014; 20: 262-267 [PMID: 24535067 DOI: 10.12659/MSM.889833]

15 Gultop F, Akkaya T, Bedirli N, Gumus H. Lidocaine pretreatment reduces the frequency and severity of myoclonus induced by etomidate. *J Anesth* 2010; 24: 300-302 [PMID: 20108006 DOI: 10.1007/s00540-010-0869-6]

16 Pandey CK, Raza M, Ranjan R, Lakra A, Agarwal A, Singh U, Singh RB, Singh PK. Intravenous lidocaine suppresses fentanyl-induced coughing: a double-blind, prospective, randomized placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2004; 99: 1696-1698, table of contents [PMID: 15562056 DOI: 10.1213/01.ANE.0000136967.82197.82]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

同行评价

本文对幽门下超声内镜检查时应用依托咪酯联合丙泊酚进行静脉麻醉的临床观察分析显示, 该方法的麻醉效果和安全性均较好, 不良反应也比单用依托咪酯或丙泊酚少, 对于需时较长的消化内镜诊疗操作是一较好的麻醉方法的选择.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1410-1415

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1410

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠对ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的干预作用

陈 洁, 周明生, 刘 军, 楼晓军, 姚 飞, 王文丽

陈洁, 刘军, 楼晓军, 姚飞, 王文丽, 嘉兴市中医医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

周明生, 浙江省新安国际医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

陈洁, 主治中医师, 主要从事胃肠道、胆胰疾病的中西医结合的诊疗工作.

基金项目: 浙江省中医药管理局基金资助项目, No. 2014ZB121.

作者贡献分布: 本课题由陈洁与周明生设计; 手术由周明生负责操作完成; 陈洁、刘军、楼晓军、姚飞及王文丽完成患者管理与数据分析; 本论文写作由陈洁完成.

通讯作者: 陈洁, 主治中医师, 314000, 浙江省嘉兴市中山东路1501号, 嘉兴市中医医院消化内科.
chenjiecrystal@163.com
电话: 0573-82062027

收稿日期: 2017-03-02
修回日期: 2017-03-22
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-28

背景资料
内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为胆胰疾病的首选治疗方法, 但术后并发症不容小觑, 其中术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)及高淀粉酶血症(post-ERCP hyperamylasemia, PEH)是其最常见及最严重的并发症之一, 如何防治成为近年来学者探讨的热点问题.

同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办; 郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科; 刘平, 教授, 上海中医药大学

Clinical efficacy of high retention enema with Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza in prevention of pancreatitis and hyperamylasemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Jie Chen, Ming-Sheng Zhou, Jun Liu, Xiao-Jun Lou, Fei Yao, Wen-Li Wang

Jie Chen, Jun Liu, Xiao-Jun Lou, Fei Yao, Wen-Li Wang, Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Ming-Sheng Zhou, Department of Gastroenterology, Xin'an International Hospital of Zhejiang, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Supported by: Administration of Traditional Chinese Medicine of Zhejiang Province, No. 2014ZB121.

Correspondence to: Jie Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiaxing, 1501 Zhongshan East Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. chenjiecrystal@163.com

Received: 2017-03-02
Revised: 2017-03-22
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To investigate the efficacy of high retention enema with Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza in the prevention of pancreatitis and hyperamylasemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS

Eighty-three patients who would undergo ERCP were randomly divided into a treatment group and a control group. Both groups were treated by fasting, rehydration, acid suppression, inhibition of pancreatic enzyme activity, use of antibiotics and other routine treatments. The treatment group was additionally treated with high retention enema by Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza 6 h before

ERCP and 1 h after ERCP, twice a day. Before and after treatment, amylase (AMS) and high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) were detected. Meanwhile, cannulation time, operative time, postoperative abdominal pain, hospital stays, and hospitalization cost were compared.

RESULTS

One patient in the treatment group and two patients in the control group developed post-ERCP pancreatitis (PEP), and there was no significant difference in the rate of PEP between the two groups ($P > 0.05$). AMS at 3 h, AMS and Hs-CRP at 12 h and 24 h, the rate and degree of abdominal pain, the rate of post-ERCP hyperamylasemia (PEH), hospital stays, and hospitalization cost were all significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in cannulation time, operative time or Hs-CRP at 3 h.

CONCLUSION

High retention enema with Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza can effectively reduce the incidence of PEH, lower AMS and Hs-CRP, reduce the incidence of abdominal pain, shorten the length of hospital stay and reduce hospitalization costs, although it has no obvious effect on ERCP operative time and the incidence of PEP.

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

Key Words: Chaishao Chengqi decoction; Salvia miltiorrhiza; High retention enema; Post-ERCP pancreatitis; Post-ERCP hyperamylasemia

Chen J, Zhou MS, Liu J, Lou XJ, Yao F, Wang WL. Clinical efficacy of high retention enema with Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza in prevention of pancreatitis and hyperamylasemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1410-1415 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1410.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1410

摘要

目的

探讨柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠对内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)术后胰腺炎及高淀粉酶血症的干预作用.

方法

83例患者随机分为治疗组($n = 39$)及对照组($n = 44$), 对照组术后予禁食、补液、抑酸、抑制胰酶活性、使用抗生素等常规治疗, 治疗组在对照组基础上, 于ERCP术前6 h, 术后1 h开始予柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠, 2次/d, 观察两组术中胆管插管时间、手术时长、治疗前后血清淀粉酶(serum amylase, AMS)及超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)的变化、腹痛的情况及程度、住院时间及住院费用、术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)及术后高淀粉酶血症(post-ERCP hyperamylasemia, PEH)的发生情况, 并进行统计学分析.

结果

治疗组发生1例PEP, 对照组发生2例PEP, 两组比较无统计学差异($P>0.05$); 治疗组和对照组相比, 术后3 h的AMS、术后12 h、术后24 h的AMS和Hs-CRP、腹痛发生率及程度、术后PEH的发生率、住院时间及费用均优于对照组($P<0.05$); 两组术中胆管插管时间、手术时长、术后3 h Hs-CRP差异无统计学意义($P>0.05$).

结论

柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠能有效降低PEH发生率, 降低AMS、Hs-CRP水平及腹痛的发生率, 缩短住院时间并降低住院费用.

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

关键词: 柴芍承气汤; 丹参; 高位保留灌肠; ERCP术后胰腺炎; 高淀粉酶血症

核心提要: 本研究基于中医“治未病”思想, 采用柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠干预行内镜逆行胰胆管造影手术的患者, 发现其能降低高淀粉酶血症及腹痛的发生率, 降低血清淀粉酶、超敏C反应蛋白水平, 同时缩短住院时间、降低住院费用, 值得推广应用及深入研究.

陈洁, 周明生, 刘军, 楼晓军, 姚飞, 王文丽. 柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠对ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的干预作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1410-1415 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1410.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1410

研发前沿

中医药预防PEP及PEH安全有效, 但报道以临床经验、病例观察多见, 动物实验、机理机制方面研究少见, 期待在不久后会有突破.

相关报道
文献报道清胰汤、生大黄对PEP及PEH有确切预防作用, 给药方式以口服、普通灌肠、鼻饲为主, 而柴芍承气汤及丹参的相关报道少见.

0 引言

近年来, 随着微创、介入治疗的深入推广, 内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)广泛应用于临床, 成为胆胰疾病的首选治疗方法, 但也带来一系列并发症, 其中术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)及术后高淀粉酶血症(post-ERCP hyperamylasemia, PEH)是最常见及最严重的并发症[1]. 尽管临床医师从提高内镜操作水平, 使用药物、机械等各方面对其进行预防[2-7], 但迄今仍未有效解决这一难题. 如何预防PEP及PEH成为临床医师重点探讨的问题之一. 本研究基于中医“治未病”理念, 采用柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠干预行ERCP手术的患者, 从而探讨其在预防PEP及PEH中的临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-06/2016-10在浙江嘉兴市中医医院及浙江新安国际医院住院进行治疗性ERCP的无胰腺炎的胆总管结石患者共83例. 其中男50例, 女33例, 年龄20-82岁(平均年龄为56岁±11.3岁). 排除存在严重心、肺、肾合并症, 急性胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作、精神障碍、造影剂过敏及严重肛肠病患者. 根据随机数表法将患者等分成2组, 治疗组39例, 对照组44例, 组间的一般数据相比差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 两组患者均签订知情同意书并经医院伦理委员会同意.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 术前禁食8 h以上. 两组患者均于ERCP术前10-15 min常规用药: 安定5-10 mg、丁溴东莨菪碱20 mg及哌替啶50-100 mg静脉注射, 内镜选用Fujinon ED-450XT5十二指肠镜, 造影剂选用30%碘伏醇, 术中行胆管造影、EST切开、球囊扩张成形、取石、留置鼻胆管等操作, 术中常规吸氧, 行心电、氧饱和度、血压监测. ERCP由项目组同一医师操作完成. 对照组术后采用常规治疗方案, 包括禁食、补液、加贝酯抑制胰酶活性、制酸、使用抗生素(头孢唑肟钠针或甲磺酸左氧氟沙星、甲硝唑)等综合治疗. 治疗组是在对照组治疗方案的基础上予中药柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠, 方药组成: 生大黄30 g(后下)、柴胡10 g、白芍10 g、枳实10 g、厚朴10 g、芒硝10 g(冲)、黄芩10 g、丹参10 g 1剂/d, 水浓煎至400 mL, 药液温度保持在30 ℃-35 ℃, 于术前6 h、术后1 h、术后3 d 2次/d, 200 mL/次保留灌肠(手术均安排在下午2 h, 手术当天灌肠安排在晨8 h及术后1 h, 其余按晨9时及下午3时时间灌肠). 灌肠时嘱患者左侧卧位, 臀部下方垫高10 cm, 吸痰管插入肛门长度25-30 cm, 每次保留药液2 h.

1.2.2 观察监测指标: (1)ERCP术中胆管插管时间、手术时长; (2)术前2 h, 术后3、12、24 h血清淀粉酶(serum amylase, AMS)及超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)变化情况; (3)术后腹痛的发生例数及程度, 采用疼痛视觉模拟评分(visual analogue pain scale, VAS)分级评价患者术后疼痛发生情况及程度: 无腹痛(VAS评分0分)、轻度腹痛(VAS评分1-3分)、中度腹痛(VAS评分4-6分)、重度腹痛(VAS评分7-10分); (4)术后PEP及PEH的发生例数; (5)术后住院天数、住院费用(除餐费外, 因ERCP术住院期间产生的所有费用); (6)患者的依从性及不良反应. PEP诊断标准: (1)典型腹痛症状; (2)ERCP术后24 h血清淀粉酶超过正常上限的3倍; (3)CT提示胰腺炎. 只要符合以上3个指标中的任意两项, 临床即可诊断为PEP. 若有血清淀粉酶高于正常值而无腹痛、恶心、呕吐及腹部压痛者诊断为PEH.

统计学处理 应用SPSS16.0软件进行统计学处理, 计量资料用mean±SD表示. 两组总体均数的比较采用独立样本t检验. 组间差异分析采用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 ERCP术中胆管插管时间、手术时长、术后住院天数及住院耗费 两组患者ERCP术中胆管插管时间、手术时长差异无统计学意义(P>0.05); 治疗组住院天数较对照组少, 住院费用较对照组低, 差异有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 AMS、CRP变化情况 两组术后3 h、术后12 h、术后24 h AMS较术前2 h均有不同程度升高, 但治疗组数值低于对照组(P<0.05); 术后3 h两组CRP未见明显增高, 两组术后12 h、术后24 h CRP较术前2 h均增高, 但治疗组数值低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 术后腹痛发生情况及程度 治疗组腹痛的发生情况及程度均优于对照组(P<0.05, 表3).

表 1　ERCP术中胆管插管时间、手术时长、术后住院天数、住院耗费

分组	*n*	胆管插管时间(min)	手术时长(h)	术后住院天数(d)	住院费用
治疗组	39	2.67 ± 1.84	39.63 ± 11.04	4.17 ± 1.65[a]	9015 ± 1876[a]
对照组	44	2.83 ± 1.96	42.18 ± 9.96	5.04 ± 2.12	9876 ± 2009

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. ERCP: 内镜逆行性胰胆管造影术.

表 2　不同时间截点AMS及Hs-CRP变化

分组	术前2 h	术后3 h	术后12 h	术后24 h
AMS(U/L)				
治疗组	60.14 ± 19.28	107.91 ± 43.03[a]	99.98 ± 41.77[a]	83.49 ± 26.14[a]
对照组	59.79 ± 18.86	130.53 ± 33.84	142.37 ± 50.16	121.63 ± 44.65
Hs-CRP(mg/L)				
治疗组	1.87 ± 0.34	2.09 ± 0.76	87.43 ± 19.19[a]	37.26 ± 17.25[a]
对照组	2.01 ± 0.52	2.22 ± 0.97	97.56 ± 21.03	68.41 ± 19.93

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. AMS: 血清淀粉酶; Hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

表 3　腹痛发生情况及程度

分组	疼痛程度*n*(%)				合计	疼痛率(%)
	无痛感	轻度	中度	重度		
治疗组	31(24)	4(7.5)	3(5.6)	1(1.9)	39	20.5[a]
对照组	20(27)	12(8.5)	9(6.4)	3(2.1)	44	54.5
合计	51	16	12	4	83	

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 4　PEP和PTH发生情况 *n*(%)

分组	*n*	PEP	PEH
治疗组	39	1(2.56)	2(12.82)[a]
对照组	44	2(4.55)	10(22.73)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. PEP: 术后胰腺炎; PEH: 术后高淀粉酶血症.

2.4 PEP和PEH的发生情况　83例患者发生PEP共3例, 均为轻型胰腺炎, 其中治疗组1例, 对照组2例, 2组比较差异无统计学意义(*P*>0.05). 发生PEH共12例, 其中治疗组2例, 对照组10例, 2组比较差异有统计学意义(*P*<0.05, 表4).

2.5 患者的依从性及不良反应　所有患者治疗期间依从性良好, 治疗期间2组均未见剔除、脱落病例. 治疗组治疗期间大便次数偏多, 2-3次/d, 以糊状便为主, 3例患者出现水样便, 2例患者出现下腹部不适症状, 症状轻微, 患者均可耐受并接受, 不影响后续治疗. 除此之外, 未观察到其他严重不良反应.

3 讨论

PEP及PEH的发生与患者、医者及术中操作等因素相关, 其发病机制与急性胰腺炎相似, 不外乎Oddi括约肌痉挛、胆汁逆流、十二指肠乳头水肿、胰管内压增高、胰液排出不畅, 使胰酶不适时激活导致胰腺损伤. PEP一旦发生, 将不同程度的增加患者痛苦、延长住院时间、增加住院耗费, 使患者医者均处被动地位, 重者甚至危及患者生命. 因而, 预防PEP的发生、防止其重症化远比治疗更重要, 这恰恰与中医学“治未病”思想-“未病先防, 已病防变”吻合.

祖国医学中并无PEP的病名, 因其与胰腺炎症状、病机相似, 故将其归属“腹痛”范畴, 认为其为肝胆不利、湿热内结、热毒不解、

创新盘点

本研究应用柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠预防PEP及PEH的发生、发展, 并从胆管插管时间、手术时间、血生化指标、腹痛的情况、PEP及PEH的发生率、住院时间及费用、不良反应及依从性各方面全面评估其临床应用价值.

应用要点

在常规治疗的基础上应用柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠能降低PEH发生率, 减轻临床症状, 降低血清淀粉酶、超敏C反应蛋白水平, 为临床医师预防PEH提供新的方药及途径, 值得推广及深入研究.

脾胃气滞、腑气不畅、气滞血瘀所致. 治宜泄热通腑, 疏肝利胆, 活血化瘀. 柴芍承气汤是治疗胰腺炎的经典方剂, 是由生大黄、厚朴、枳实、芒硝、柴胡、白芍、黄芩七味常见中药配伍组成, 多项临床及实验研究[8-13]证实柴芍承气汤及其组分能松弛Oddi括约肌, 降低肠内压及胆胰管压力, 抑制胰酶分泌及炎症介质释放, 改善胰腺微循环, 保护肠道屏障功能并抑制肠道菌群移位, 防止肠功能衰竭, 降低PEP发生率, 阻止胰腺炎重症化进程. 现代研究[14-16]认为, 胰腺炎在发生发展的各个阶段均存在不同程度胰腺缺血及组织、器官低灌注. 我们在此基础上加用药物丹参已被多项研究[17-20]证实具有改善微循环, 减轻胰腺组织缺血缺氧, 减轻胰腺损伤的作用, 同时可以改善胃肠道循环、增加肠黏膜血流灌注、防止肠黏膜受损、促进受损肠黏膜修复, 并具有抗菌、抗炎作用. 动物实验也表明活血化瘀中药对通里攻下、清热利胆药物具有协同、增效作用[21,22]. 上述诸味中药共奏泄热通腑, 疏肝利胆, 活血化瘀, 以期通过多成分、多途径、多靶点阻断PEP及PEH发病过程的各个环节, 达到预防、治疗的目的, 体现了中医“治未病”思想, 展现了中医中药在现代疾病诊防中的优势.

基于ERCP术前及术后一段时间需禁食禁饮, 本课题组认为口服中药这种给药方式并不适合预防性用药. 肠道灌注给药操作简单、易被患者接受, 对手术影响小, 故被较多学者采用. 然而, 传统保留灌肠存在药物在肠道停留时间短、与肠道接触面积小等弊端, 导致了药物利用率低进而影响治疗效果. 故本课题组在此基础上改良了方法, 采用柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠, 结果显示治疗组PEH的发生率明显低于对照组, 术后相同阶段同一时间截点AMS、Hs-CRP值(除术后3 h外, 考虑Hs-CRP的迟发性)明显低于对照组, 腹痛的发生率低于对照组, 治疗组住院天数及住院耗费亦优于对照组, 提示柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠在预防PEH方面较好的疗效. 以往研究表明: 降低Oddi括约肌压力[23]、减少胰酶分泌[24]、抑制胰酶活性[25]、抗炎[26]能预防PEP及PEH的发生、发展, 同时结合柴芍承气汤及其组分、丹参的临床及药理作用的相关研究[8-13,17-20], 我们推测柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠可能通过缓解术后Oddi括约肌高压、促进胆胰液流出、抑制胰腺分泌及胰酶活性、改善胰腺及胃肠道微循环、促进肠蠕动、抗菌抗炎等途径达到降低血生化相关指标、缓解临床症状、缩短住院时间、减少住院耗费的目标, 值得进一步推广应用.

此外, 课题组观察到治疗组ERCP术中胆管插管时间、手术时长与对照组相比无显著差异, 表明了术前柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠不会对手术操作带来负面影响. 但鉴于本研究病例数较小, 随着病例数增加、样本量增大, 是否会显示出统计学差异有待进一步观察、验证. 另外, 中药预防给药的剂量、药物的浓度、药物干预的切入时间、用药的时长、具体作用靶点及机制等问题, 均是课题组下一步需要深入研究、探讨的问题.

志谢: 感谢上海第二军医大学附属长海医院消化内科刘枫副教授对ERCP术的指导.

4 参考文献

1 Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, Testoni PA. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503-515 [PMID: 20506068 DOI: 10.1055/s-0029-1244208]

2 Łubowska-Pająk E, Kołomecki K. Assessment of Pharmacological Prophylaxis for Acute Pancreatitis Following ERCP in Patients with Choledoholithiasis. *Pol Przegl Chir* 2015; 87: 620-625 [PMID: 26963056 DOI: 10.1515/pjs-2016-0013]

3 Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F, Gervain J, Lakatos L, Pécsi G, Ihász M, Lakner L, Toldy E, Czakó L. Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10151-10157 [PMID: 25110443 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.10151]

4 Choi JH, Kim HJ, Lee BU, Kim TH, Song IH. Vigorous Periprocedural Hydration With Lactated Ringer's Solution Reduces the Risk of Pancreatitis After Retrograde Cholangiopancreatography in Hospitalized Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 86-92.e1 [PMID: 27311618 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.06.007]

5 Concepción-Martín M, Gómez-Oliva C, Juanes A, Díez X, Prieto-Alhambra D, Torras X, Sainz S, Villanueva C, Farre A, Guarner-Argente C, Guarner C. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial. *Endoscopy* 2014; 46: 851-856 [PMID: 24977398 DOI: 10.1055/s-0034-1377306]

6 Sakai Y, Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Hayashi M, Senoo J, Sasaki R, Kusakabe Y, Nakamura M, Yasui S, Mikata R, Miyazaki M, Yokosuka O. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by pancreatic duct stenting using a loop-tipped

guidewire. *World J Clin Cases* 2016; 4: 213-218 [PMID: 27574608 DOI: 10.12998/wjcc.v4.i8.213]
7 Xu XD, Dai JJ, Qian JQ, Wang WJ. Nasobiliary drainage after endoscopic papillary balloon dilatation may prevent postoperative pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2443-2449 [PMID: 25741153 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2443]
8 石承先, 李杨, 宋志. 猫实验性胰腺炎肠内压变化与胰胆管压力的关系及大黄的影响. 中华消化杂志 2008; 28: 414-416
9 凌颖, 陈劲松, 曹丽鹏, 冯志松. 柴芍承气汤对重症急性胰腺炎患者炎症介质的影响. 中国中西医结合急救杂志 2013; 20: 138-141
10 许春进, 南君, 徐峰. 柴芍承气汤对急性重症胰腺炎患者微循环的影响. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2016; 6: 103-106
11 苏赛赛, 鲍丽莎. 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2720-2725
12 薛育政, 吴燕敏, 盛颖玥, 陆宇峰, 吴铁龙, 刘宗良, 俞宪民, 李兆申. 大黄治疗重症急性胰腺炎肠动力衰竭的机制. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3947-3953
13 Wang C, Li Q, Ye P, Zeng S, Li GH, Chen YX, Zhou XJ, Lv NH. Value of Raw Rhubarb Solution in the Precaution of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis in Patients with High-Risk Factors: A Predictive Random Compared Research in One Center. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1043-1050 [PMID: 28194668 DOI: 10.1007/s10620-017-4464-7]
14 宋应平, 王成果, 鲁建国. 丹参对重症急性胰腺炎大鼠腹腔器官血流的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3621-3624
15 Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003; 124: 2341-2351 [PMID: 14665518 DOI: 10.1378/chest.124.6.2341]
16 Matsuda K, Mikami Y, Takeda K, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, Maruyama I, Matsuno S. The cannabinoid 1 receptor antagonist, AM251, prolongs the survival of rats with severe acute pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2005; 207: 99-107 [PMID: 16141678 DOI: 10.1620/tjem.207.99]
17 陈瑶, 王胜娟, 李朝玲, 李锋. 丹参对于急性微循环障碍大鼠血管内皮细胞的保护作用. 陕西中医 2016; 37: 506-508
18 张建新, 程国祚, 李龙, 瞿建国. 丹参对急性胰腺炎大鼠肠微循环的影响及其保护作用. 中华肝胆外科杂志 2002; 8: 753
19 刘龙飞, 何俊君. 丹参在重症急性胰腺炎大鼠结肠壁神经丛ACH、VIP、NOS表达与胃肠动力关系研究. 辽宁中医杂志 2016; 43: 1498-1501
20 叶剑飞. 生长抑素、丹参联合治疗对重症急性胰腺炎患者预后及血清水平因子影响的观察. 临床急诊杂志 2016; 17: 848-851
21 薛小平, 李东华, 刘铮. 活血化瘀中药对清热利胆中药利胆作用的增效研究. 天津中医药 2006; 23: 70-72
22 杨涛, 吴咸中, 郭世铎, 李东华, 王宇歆. 活血化瘀中药对通里攻下中药的增效作用–对豚鼠小肠运动的影响. 中西医结合学报 2004; 2: 189-192
23 Ding J, Jin X, Pan Y, Liu S, Li Y. Glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis and improve the rate of cannulation: a meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e75645 [PMID: 24098392 DOI: 10.1371/journal.pone.0075645]
24 潘树波, 耿小平. 生长抑素预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎效果的Meta分析. 中华外科杂志 2016; 54: 466-472
25 张骏, 李非. 加贝酯预防ERCP术后胰腺炎的Meta分析. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 48-57
26 Patai Á, Solymosi N, Patai ÁV. Effect of rectal indomethacin for preventing post-ERCP pancreatitis depends on difficulties of cannulation: results from a randomized study with sequential biliary intubation. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 429-437 [PMID: 25790233 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000168]

同行评价

本文研究了柴芍承气汤加味丹参高位保留灌肠对ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的作用, 具有一定的临床意义和创新性, 值得临床推广应用.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1416-1421

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1416

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

2273例结、直肠息肉及腺癌的特点统计

许庆洪, 陈志涛, 吴 杰

背景资料

结直肠癌是世界上发病率第3高和死亡率第4的癌症, 并随着居民生活水平的提高而呈上升趋势. 结直肠黏膜的上皮细胞恶变, 是一个多步骤、多路径、多病灶的过程. 这个过程中, 数代上皮细胞经过了逐渐的、累积的、持续的损伤, 使得黏膜依次从正常黏膜、小腺瘤性息肉、大的腺瘤、高级别的瘤变, 最终到癌. 这一路径是大家探索和诊疗结直肠癌的原则.

许庆洪, 江汉大学医学院 湖北省武汉市 430056

许庆洪, 陈志涛, 吴杰, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院消化内科 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院分子诊断湖北省重点实验室 湖北省武汉市 430014

许庆洪, 在读硕士, 主要从事胃肠道炎症反应及消化内镜方面的研究.

基金项目: 国家自然科学青年基金资助项目, No. 81400578.

作者贡献分布: 资料统计由许庆洪与陈志涛共同完成; 文章书写由许庆洪完成; 文章立意由吴杰完成; 文章检查由吴杰与陈志涛完成.

通讯作者: 吴杰, 教授, 主任医师, 430014, 湖北省武汉市江岸区胜利街26号, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院消化内科, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院分子诊断湖北省重点实验室. wujie988@sina.com

收稿日期: 2017-02-04
修回日期: 2017-04-04
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-28

Clinical characteristics of colorectal polyps and adenocarcinoma: Analysis of 2273 cases

Qing-Hong Xu, Zhi-Tao Chen, Jie Wu

Qing-Hong Xu, Medical College of Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei Province, China

Qing-Hong Xu, Zhi-Tao Chen, Jie Wu, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Key Laboratory for Molecular Diagnosis of Hubei Province, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Youth Foundation of China, No. 81400578.

Correspondence to: Jie Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Key Laboratory for Molecular Diagnosis of Hubei Province, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 26 Shengli Street, Jiang'an District, Wuhan 430014, Hubei Province, China. wujie988@sina.com

Received: 2017-02-04
Revised: 2017-04-04
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To determine the onset age, location and pathological type of colorectal polyps.

METHODS

The χ^2 test was used to analyze the relationship between age and the pathological type of polyps (including adenocarcinoma), as well as between the location and pathological type of adenomas.

RESULTS

Of the 2273 patients included, 1245 (54.8%) were aged over 60 years, and 887 (39%) were aged between 45-59 years. Among 925 cases with non-neoplastic polyps, 420 (45.4%) were aged between 45-59 years, and 419 (45.5%) were aged over 60 years. Villous adenoma most commonly underwent malignant transformation (37.5%). Age was not related to the pathological type of adenoma. Adenocarcinomas mainly affected the rectum, sigmoid colon, and ascending colon, accounting for 34.1% (134/393), 21.1% (83/393), and 15.8% (62/393) of all adenocarcinomas, respectively. The rate of malignant transformation was highest in the hepatic flexure [58.5% (20/34)], followed by the ileocecal valve [52.8% (19/36)]

同行评议者

唐哲, 教授, 主任医师, 郑州大学第一附属医院普外科; 肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

and ascending colon [45.6% (62/136)].

CONCLUSION

The occurrence of polyps and adenocarcinoma is related to age, which may be due to metabolic factors such as obesity and diabetes and long-term inflammatory response.

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

Key Words: Colorectal adenocarcinoma; Adenoma; Age; Inflammatory response

Xu QH, Chen ZT, Wu J. Clinical characteristics of colorectal polyps and adenocarcinoma: Analysis of 2273 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1416-1421 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1416.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1416

摘要

目的

研究结直肠息肉的好发年龄、部位、病理类型.

方法

本文研究对象为计数资料, 使用IBM SPSS分析软件, 对年龄与息肉(包括腺癌)、息肉良恶性、与腺瘤的发生部位、与腺瘤的病理类型进行χ^2检验, P>0.05表示影响因素对两组差异无影响; P<0.05表示影响因素对两组差距有影响.

结果

在2273例患者中, 1245例(54.8%)发生在60岁以上, 887例(39.0%)发生在45-59岁之间. 925例非肿瘤性息肉者中, 420例(45.4%)例发生在45-59岁之间, 419例(45.5%)例发生在60岁以上. 绒毛状腺瘤的癌变率最高(37.5%). 年龄与腺瘤的病理类型不相关. 发生在直肠、乙状结肠、升结肠的腺癌最多, 分别占所有腺癌的34.1%(134/393)、21.1%(83/393)、15.8%(62/393). 癌变率最高的为肝曲58.5%(20/34), 其次为回盲部52.8%(19/36)升结肠45.6%(62/136).

结论

息肉及腺癌的发生体现在与年龄相关, 可能是由于肥胖、糖尿病等代谢方面的因素及长期的炎症反应所导致.

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

关键词: 结直肠腺癌; 腺瘤; 年龄; 炎症反应

核心提要: 近十年来关于结直肠癌的研究, 主要集中在“正常黏膜-小腺瘤性息肉-大的腺瘤-高级别的瘤变-恶性的癌”这一路径. 而内镜数据, 是回顾性分析结直肠癌动态发展的最好方法. 通过对不同部位、年龄、病理类型的特点统计, 得出的结论同时指向炎症, 反复的炎症反应对于黏膜刺激的时间, 是发展为结肠癌的关键因素.

研发前沿

本文通过内镜数据的研究, 为“炎症对息肉发生发展有促进作用”这一观点提供临床支持. 目前炎症对于息肉的刺激作用较为复杂, 涉及多个基因的复制及微卫星的不稳定, 还需要更多的研究数据去支持.

许庆洪, 陈志涛, 吴杰. 2273例结、直肠息肉及腺癌的特点统计. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1416-1421 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1416.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1416

0 引言

结直肠癌是世界上发病率第3和死亡率第4的癌症[1], 并且随着居民生活水平的提高而呈上升趋势. 结直肠黏膜上皮细胞恶变, 是一个多步骤、多路径、多病灶的过程. 数代上皮细胞经过了逐渐的、累积的、持续的损伤[2], 使得黏膜依次从正常黏膜、小腺瘤性息肉、大的腺瘤、高级别的瘤变, 最终到癌. 这一路径是我们探索和诊疗结直肠癌的原则[3]. 肠镜检查已经被公认为是筛查结直肠癌的有效方法, 结直肠癌筛查的起始年龄被公认为是50岁. 在一篇关于亚洲人群的结直肠腺瘤的文章[4]中发现, 韩国人群结直肠腺瘤的发生最多是50-59岁, 而40-49岁年龄段也具有较高的发病率. 也有篇关于美国人群的研究[5]发现, 19-45岁的美国人发生腺瘤具有较高的复发率.

1 材料和方法

1.1 材料 本文收集了2013-01/2015-12华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院消化内镜中心行肠镜检查者16156例, 包括住院因消化道症状而行肠镜检查患者和门诊查体患者, 其中筛选出有息肉的2273例患者为实验组. 由于数据样本大, 选择2015年全年检查结果为正常的人为对照组. 年龄被分为45岁以下的青年人, 45-59岁的中年人以及60岁以上的老年人. 按照分型统计, 将息肉分为肿瘤性息肉与非肿瘤性息肉. 资料中的非肿瘤性息肉是炎性息肉. 肿瘤性息肉分为腺瘤性息肉与腺癌, 其中腺瘤性息肉包括管状腺瘤、绒毛状腺管状-绒毛状腺瘤、锯齿状腺瘤、其他(未分型的腺瘤性息肉). 部位分布分析: 将大肠分为分为回盲部,

应用要点
本文为内镜医师提供整理后的数据, 在行内镜检查时对可能的重点部位、重点人群行进一步的仔细检查. 除此之外, 根据息肉发展的规律, 为临床的诊治以及后期的复查、预防提供参考.

表 1 息肉发生与年龄的相关分性 *n*(%)

年龄(岁)	健康者	发生息肉者	χ^2值	*P*值	95%CI
总计	4091(100)	2273(100)	508.391[1]	0.000	0.251-0.300
<45	1037(25.3)	141(6.2)			
45-59	1790(43.8)	887(39.0)			
≥60	1264(30.9)	1245(54.8)			

[1]0单元格(0.0%)的期望值少于5. 最小期望值为420.74.

表 2 息肉性质与年龄的相关性 *n*(%)

年龄(岁)	非肿瘤性息肉	肿瘤性息肉	χ^2值	*P*值	95%CI
总计	925(100)	1348(100)	65.921[1]	0.000	0.128-0.221
<45	86(9.3)	55(4.1)			
45-59	420(45.4)	467(34.6)			
≥60	419(45.3)	826(61.3)			

[1]0单元格(0.0%)的期望值少于5. 最小期望值为57.38.

结肠, 直肠. 结肠又分为升结肠、肝曲、横结肠、脾曲、降结肠、乙状结肠.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 实验组患者均经过华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院病理科诊断结果确认为息肉者. 对照组取2015年全年检查正常者为对照组. 排除有黏膜水肿、出血、炎症、溃疡、糜烂, 阑尾炎, 大肠憩室, 大肠黑变病, 肠镜检查视野受阻未者. 腺癌者排除了其他癌转移者(如卵巢癌、前列腺癌等)、排除鳞癌、排除淋巴瘤、排除小肠癌.

1.2.2 息肉的分型诊断标准: Rubio等[6]在文章中把息肉分为非肿瘤性息肉和肿瘤性息肉. 非肿瘤性息肉包括炎症性息肉、增生型息肉、青年性息肉和淋巴样息肉. 肿瘤性息肉包括腺瘤和腺癌. 组织学对于肠道息肉的诊断主要依赖于腺瘤结构异常的程度, 异常的结构有管状、绒毛状、锯齿状.

统计学处理 采用IBM SPSS分析软件, 研究对象为计数资料, 对年龄与息肉(包括腺癌)、息肉良恶性、与腺瘤的发生部位、与腺瘤的病理类型进行χ^2检验, *P*>0.05表示影响因素对两组差异无影响; *P*<0.05表示影响因素对两组差距有影响, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 实验组与对照组是否发生息肉情况与年龄的统计分析 息肉的发生与年龄呈有相关性(*P* = 0.000), 青年组与中年组、青年组与老年组、中年组与老年组之间均有差异(*P* = 0.000). 息肉容易发于老年人(54.8%), 其次是中年人(39.0%), 较少发生于青年人(表1).

2.2 息肉的性质与年龄的统计结果 息肉分为肿瘤性息肉与非肿瘤性息肉, 在2273例息肉患者中, 肿瘤性息肉与肺肿瘤性息肉在青年组、中年组、老年组中的发病情况存在差异(*P* = 0.000), 而且3组年龄段之间各存在差异(*P* = 0.003、0.000、0.000). 非肿瘤性息肉易发生在45-59岁之间(45.4%), 而肿瘤性息肉多发于60岁及以上的老年人(61.3%)(表2).

2.3 腺瘤各病理类型与年龄的关系 在腺瘤中, 管状腺瘤最常见(475例). 各病理类型的发病年龄之间并无差异(*P* = 0.325, 表3).

2.4 病理类型对腺瘤的癌变率的影响 经病理诊断出的腺瘤中, 明确病理类型者842例; 经病理诊断出腺癌者, 明确病理类型者65例. 其中, 腺瘤管状腺瘤患者475例, 管状腺癌患者为65例, 癌变率为8.3%; 绒毛状-管状腺瘤362例, 绒毛-管状腺癌19例, 癌变率为5.0%; 绒毛状腺瘤患者5例, 绒毛状腺癌患者3例, 癌变率达37.5%. 其三者癌变率的差异有统计学意义(*P* = 0.001). 管状腺瘤与绒毛管状腺瘤的癌变率并无差异(*P* = 0.053), 此二者分别与绒毛状腺瘤的癌变有差异(*P* = 0.004/0.000, 表4).

表 3　年龄与腺瘤病理类型的相关性 (*n*)

病理类型	青年组	中年组	老年组	χ^2值	*P*值
管状	21	209	245	9.210[1]	0.325
管状-绒毛状	16	149	197		
绒毛状	0	3	2		
锯齿状	0	3	2		
其他	10	52	46		

[1]6单元格(40%)的期望值少于5. 最小期望值为0.25.

表 4　腺瘤癌变率的统计

病理类型	腺瘤	腺癌(癌变率%)	χ^2值	*P*值	95%CI
总计	842	65(7.2)	14.787[1]	0.001	-0.098-0.047
管状	475	43(8.3)			
绒毛-管状	362	19(5.0)			
绒毛状	5	3(37.5)			

[1]1单元格(16.7%)的期望值少于5. 最小期望值为0.57.

表 5　肿瘤发生部位与良恶性的相关性 (*n*)

部位	腺瘤	腺癌	合计	χ^2值	*P*值
总计	955	393	1348	193.390[1]	0.000
回盲部	17	19	36		
结肠					
升结肠	74	62	136		
肝曲	14	20	34		
横结肠	70	47	117		
脾曲	1	1	2		
降结肠	66	19	85		
乙状结肠	248	83	331		
直肠	167	134	301		
结肠多发	225	3	228		
大肠多发	71	5	76		
肛管	2	0	2		

[1]4单元格(18.2%)的期望值少于5. 最小期望值为0.58.

同行评价
本文回顾性分析结直肠息肉的好发年龄、部位、病理类型及其相互关系, 对临床有一定的借鉴作用.

2.5 肿瘤性息肉癌变与部位的关系 共检出腺瘤955例, 乙状结肠发生率为26%(248/955), 其次为直肠17.5%(167/955), 除此之外, 结肠多发的病例为23.6%(225/955). 检出腺癌者393例, 其中男239例(60.8%), 女154例(39.2%), 男女比为1.90∶1, 男性略高于女性; 年龄26-92岁, 平均66.83岁±11.689岁. 发生直肠、乙状结肠、升结肠的腺癌最多, 分别占所有腺癌的34.1%(134/393)、21.1%(83/393)、15.8%(62/393). 癌变率最高的为肝曲58.5%(20/34), 其次为回盲部52.8%(19/36)升结肠45.6%(62/136), 三者之间癌变率无差异(P = 0.341). 直肠、乙状结肠、升结肠三者之间的癌变率存在显著差异(P = 0.000, 表5).

3 讨论

在华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院消化内镜中心行肠镜检查者为16156例, 其中共检查出息肉2273例, 检出率为14.1%, 这低于国内外的相关检查[7,8]. 主要原因在于华中科

技大学同济医学院附属武汉中心医院行体检者较多, 健康人群拉低了检查阳性检出率的水平. 随着早癌筛选的进行, 进行体检的健康人群越来越多. 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院息肉的检出情况将会为本地区结直肠癌检查的统计提供更接近全民发病情况的数据.

在息肉的发生部位中, 乙状结肠、直肠、升结肠占24.6%、22.3%、10.1%. 结肠多发占16.9%; 在腺癌中, 发生直肠、乙状结肠、升结肠的腺癌最多, 分别占所有腺癌的34.1%(134/393)、21.1%(83/393)、15.8%(62/393). 癌变率最高的为肝曲58.5%(20/34), 其次为回盲部52.8%(19/36)升结肠45.6%(62/136), 三者之间癌变率无差异(P = 0.341). 直肠、乙状结肠、升结肠三者之间的癌变率存在显著差异(P = 0.000). 这说明, 回盲部、肝曲、升结肠的癌变的可能性要高于其他部位. Moussata等[9]认为, 腺瘤与腺癌容易发生在直肠、乙状结肠, 是由于在直肠和乙状结肠是肠道的最远端, 粪便在这两个部位由于水分最少, 对于肠道的刺激最大, 而且在粪便的最末, 肠道菌群的代谢毒素累积更多.

在检查的出息肉的人群中, 年龄增加, 息肉的检出率越高, 息肉与年龄具有相关性. 而腺癌有14例发生于45岁之前, 说明, 腺癌的发生除了息肉-腺瘤-腺癌途径之外, 还有其他的癌变路径.

60岁以上占息肉检出的50.5%, 46-60岁占息肉检出人群的42.2%. 可见, 息肉的发生主要存在于中老年人. 而且随着年龄的增加, 息肉检出率越高. 有报道显示, 老年人在患有代谢方面的异常会增加结直肠腺癌的发病率. An等[10]的Meta分析得出结论肥胖、高血压、胰岛素抵抗与结直肠腺瘤、腺癌相关, 在他的研究中发现, 脂肪链接蛋白的水平是与结直肠腺癌、腺瘤有相反的关系. Sugiyama等[11]的体外研究实验解释了这一点, 脂肪链接蛋白可以通过一磷酸腺苷活化的蛋白激酶通路来一直癌细胞和癌前上皮样瘤变细胞的生长与增殖. 以及伴随而来的抑制哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白通路[11,12].

而年龄的增加, 代谢性疾病的发病率会增加. 患有糖尿病可以增加26%结直肠癌的患病风险, 也就是说, 糖尿病的危险因素在结直肠癌的发展过程是有作用的. 代谢性疾病的发病因素, 会使得癌症的风险增加, 原因是脂肪因子在脂肪组织中对致癌因子是有影响的[13,14]. 胰岛素通过其受体和胰岛素样生长因子促进细胞的增殖、抑制细胞的凋亡, 机制大概是对磷脂酰肌醇三激酶和醋分裂原活化蛋白激酶和mTOR通路[15,16]. 因此, 代谢方面的因素在中老年人群中与发生息肉有相关性.

癌症之所以在中老年人多发的另一个原因, 可能与炎症相关. 年龄与发生炎症的次数成正比例相关. 炎症在癌症的发生、发展的过程中起到一定作用. Park等[17]发现全身炎症反应与之结肠癌术后的预后有相关性. 原因是炎症时身体的蛋白与骨髓细胞改变[18,19]. 结直肠癌在息肉、腺瘤、腺癌的详细发展路径还有待于进一步探索.

4 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Purnak T, Ozaslan E, Efe C. Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1246; author reply 1246-1247 [PMID: 20364461 DOI: 10.1056/NEJMc1000949]

3 Levine JS, Ahnen DJ. Clinical practice. Adenomatous polyps of the colon. *N Engl J Med* 2006; 355: 2551-2557 [PMID: 17167138 DOI: 10.1056/NEJMcp063038]

4 Chung SJ, Kim YS, Yang SY, Song JH, Park MJ, Kim JS, Jung HC, Song IS. Prevalence and risk of colorectal adenoma in asymptomatic Koreans aged 40-49 years undergoing screening colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 519-525 [PMID: 20370730 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06147.x]

5 Kushnir VM, Nalbantoglu I, Watson R, Goodwin J, Safar E, Chokshi RV, Azar RR, Davidson NO. Advanced colorectal adenomas in patients under 45 years of age are mostly sporadic. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2757-2764 [PMID: 24925148 DOI: 10.1007/s10620-014-3245-9]

6 Rubio CA, Jaramillo E, Lindblom A, Fogt F. Classification of colorectal polyps: guidelines for the endoscopist. *Endoscopy* 2002; 34: 226-236 [PMID: 11870575 DOI: 10.1055/s-2002-20296]

7 Patterson JF. Akinetic parkinsonism and the catatonic syndrome: an overview. *South Med J* 1986; 79: 682-685 [PMID: 3715530]

8 王晶, 殷云勤, 文静. 2942例大肠息肉的临床特点及结肠癌检出率分析. 中国现代医生 2016; 54: 81-84

9 Moussata D, Boschetti G, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Nancey S, Berger F, Lecomte T, Flourié B. Endoscopic and histologic characteristics of serrated lesions. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2896-2904 [PMID: 25780286 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.2896]

10 An W, Bai Y, Deng SX, Gao J, Ben QW, Cai QC, Zhang HG, Li ZS. Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21: 126-133 [PMID: 21960184 DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32834c9b55]
11 Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, Endo H, Kato S, Yoneda K, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int J Oncol* 2009; 34: 339-344 [PMID: 19148467 DOI: 10.3892/ijo_00000156]
12 Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, Inamori M, Nakajima N, Watanabe M, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut* 2008; 57: 1531-1538 [PMID: 18676419 DOI: 10.1136/gut.2008.159293]
13 Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS, Hankinson SE. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1510-1516 [PMID: 17213279 DOI: 10.1210/jc.2006-1975]
14 Kim AY, Lee YS, Kim KH, Lee JH, Lee HK, Jang SH, Kim SE, Lee GY, Lee JW, Jung SA, Chung HY, Jeong S, Kim JB. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 1441-1452 [PMID: 20444885 DOI: 10.1210/me.2009-0498]
15 Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: F27-F45 [PMID: 22593429 DOI: 10.1530/ERC-11-0374]
16 Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* 2007; 12: 9-22 [PMID: 17613433 DOI: 10.1016/j.ccr.2007.05.008]
17 Park JH, Watt DG, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC. Colorectal Cancer, Systemic Inflammation, and Outcome: Staging the Tumor and Staging the Host. *Ann Surg* 2016; 263: 326-336 [PMID: 25575264 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001122]
18 McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 534-540 [PMID: 22995477 DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003]
19 Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 218-230 [PMID: 23602134 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): 1422-1426

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1422 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

护理干预对维持性血液透析便秘患者便秘情况、睡眠质量及生活质量的影响作用

孙 倩

背景资料
便秘是进行血液透析长期治疗患者最常见的并发症, 已经严重影响患者的身心健康和生活质量.

孙倩, 义乌市中心医院血液净化中心 浙江省义乌市 322000

孙倩, 初级护师, 主要从事血液透析护理.

作者贡献分布: 本文文献查阅、写作及数据统计均由孙倩完成.

通讯作者: 孙倩, 初级护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院血液净化中心.
1554876589@qq.com

收稿日期: 2017-02-16
修回日期: 2017-04-13
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-28

Effect of nursing intervention on constipation, sleep quality, and quality of life in maintenance hemodialysis patients with constipation

Qian Sun

Qian Sun, Blood Purification Centre, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qian Sun, Primary Nurse, Blood Purification Centre, Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Midddle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 1554876589@qq.com

Received: 2017-02-16
Revised: 2017-04-13
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-05-28

同行评议者
孔德玲, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院护理部; 乔筱玲, 副主任护师, 山东大学齐鲁医院普外科(肝胆外二科)

Abstract

AIM

To observe the effect of nursing intervention on constipation, sleep quality, and quality of life in maintenance hemodialysis patients with constipation.

METHODS

Eighty maintenance hemodialysis patients with constipation were randomly divided into a control group and an observation group, with 40 cases in each group. The control group was given conventional nursing care, and the observation group was given nursing intervention on the basis of conventional nursing care. The intervention lasted 4 wk. Constipation, sleep quality, and quality of life scores were compared between the two groups.

RESULTS

Before intervention, constipation score did not differ between the two groups ($P > 0.05$). After intervention, constipation score decreased significantly in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After intervention, Pittsburgh sleep quality index (PSQI) scores at 2 wk and 4 wk significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and PSQI scores at 4 wk were significantly lower than those at 2 wk ($P < 0.05$). PSQI scores at 2 wk and 4 wk were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Before intervention, physical functioning, physical role, bodily pain, general health, vitality, social functioning, emotional role, and mental health scores showed no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$);

after intervention, the scores of these items were significantly improved in both groups ($P < 0.05$), and the improvements were more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Nursing intervention can significantly improve constipation, sleep quality, and quality of life in maintenance hemodialysis patients with constipation.

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

Key Words: Nursing intervention; Maintenance hemodialysis; Functional constipation; Sleep quality; Quality of life

Sun Q. Effect of nursing intervention on constipation, sleep quality, and quality of life in maintenance hemodialysis patients with constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1422-1426 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1422.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1422

摘要

目的

观察护理干预对维持性血液透析便秘患者的便秘情况、睡眠质量及生活质量的影响作用.

方法

将80例维持性血液透析便秘患者按照首次透析治疗顺序编号, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各40例. 对照组给予常规护理; 观察组在对照组治疗基础上给予护理干预, 均连续干预4 wk. 观察2组患者的便秘情况、睡眠质量和生活质量评分.

结果

干预前2组便秘情况, 如排便间隔时间、每次排便时间、便质、排便不不净感、肛门直肠堵塞感、机械帮助等评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$). 干预后2组便秘情况评分均较干预前降低($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组($P<0.05$). 与首次透析时比较, 2组在透析2、4 wk时匹兹堡睡眠质量指数表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分均不同程度降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与透析2 wk比较, 入院4 wk PSQI评分明显降低($P<0.05$); 且与对照组同期比较, 透析2、4 wk评分均降低($P<0.05$). 干预前2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$). 干预后2组各项目评分均明显提高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组评分明显优于对照组($P<0.05$).

结论

良好的护理干预能明显改善维持性血液透析便秘患者的便秘情况, 提高睡眠质量和生活质量.

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

关键词: 护理干预; 维持性血液透析; 功能性便秘; 睡眠质量; 生活质量

核心提要: 本文对维持性血液透析便秘患者采用护理干预后能有效改善便秘情况、提高睡眠质量和生活质量.

孙倩. 护理干预对维持性血液透析便秘患者便秘情况、睡眠质量及生活质量的影响作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1422-1426 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1422.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1422

0 引言

维持性血液透析是尿毒症患者的主要治疗方法, 随着透析技术的广泛应用, 尿毒症患者的生存时间明显延长. 但长期的血液透析在延长患者生命的同时, 也带来了很多并发症, 如便秘, 长期的便秘会影响患者的身心健康和生活质量[1]. 本文对维持性血液透析便秘患者进行了护理干预, 观察对其便秘情况、睡眠质量和生活质量的影响作用, 以更好地为患者临床护理提供重要方法.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2013-10/2017-01在浙江省义乌市中心医院血液透析中心进行维持性血液透析便秘患者作为研究对象, 共80例, 按照首次透析就诊顺序编号, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各40例. 对照组男26例, 女14例; 年龄为32-64岁, 平均年龄为45.2岁±8.6岁; 透析时间0.5-3.0年, 平均透析时间为2.1年±0.4年; 便秘时间0.2-2.8年, 平均便秘时间为1.4年±0.5年. 观察组男24例, 女16例; 年龄

研发前沿
通过护理干预后能明显提高护理疗效和丰富维持性血液透析便秘患者的护理方法和内容.

相关报道
余春菊等研究表明, 对维持性血液透析便秘患者加强护理干预非常重要.

创新盘点
本文基于大量文献的相关报道，通过对维持性血液透析便秘患者采用护理干预后能有效改善便秘情况、提高睡眠质量和生活质量，对该病的临床护理干预进一步深入研究有一定的使用价值.

表 1 大便情况评分标准

项目	3分	2分	1分	0分
排便间隔时间(d)	≥5	4	3	≤2
每次排便时间(min)	≥30	20–30	15–20	≤15
便质	干结如羊粪	偏干	先干后软	质软
排便不净感	每次发生	经常发生	间断发生	偶尔发生
肛门直肠堵塞感	每次发生	经常发生	间断发生	偶尔发生
机械帮助	每次发生	经常发生	间断发生	偶尔发生

34-68岁, 平均年龄为47.9岁±9.3岁; 透析时间0.6-3.1年, 平均透析时间为1.5年±0.6年; 便秘时间0.2-3.0年, 平均便秘时间为1.5年±0.4年. 2组患者性别、年龄、透析时间及便秘时间等经统计学分析, 差异均无统计学意义(P>0.05).

1.1.2 诊断标准: 慢性功能性便秘诊断参照罗马III标准[2], 必须包括以下2个或以上: (1)至少有25%的排便感到费力; (2)至少有25%的排便为块状便或硬便; (3)至少有25%的排便有排便不尽感; (4)至少25%的排便有肛门直肠的阻塞感; (5)至少有25%的排便需人工方法辅助; (6)每周少于3次排便. 如果不使用泻药, 松散便很少见到.

1.1.3 纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)均采用长期维持性血液透析治疗者; (3)年龄为32-68岁; (4)患者或家属均签署知情同意书者; (4)对本研究依从性良好者.

1.1.4 排除标准: (1)非尿毒症便秘患者; (2)未采取维持性血液透析者; (3)近期服用过便秘药物治疗者; (4)有其他肠道疾病者或器质性便秘者; (5)脐腹部周围有皮肤疾病者; (6)不遵从本研究方案者.

1.2 方法

1.2.1 2组患者均采用维持性血液透析治疗: 对照组给予常规护理, 如心理护理、用药护理、饮食护理等. 观察组在对照组基础上给予护理干预. 具体如下: (1)重建排便习惯: 由于早餐后胃肠反射最明显, 进食后容易引起排便反射, 所以要求患者每天早餐后入厕5-10 min, 重建排便习惯和时间, 排便完成后记录排便情况, 如时间、性状、量等; (2)腹部按摩: 患者仰卧于床上, 双膝屈曲, 腹部放松, 以脐为中心顺时针方向做环形按摩, 以增强结肠收缩性、节律性, 促进结肠内容物向下移动. 按摩时要稍用力, 使腹部下陷1-2 cm , 可增加腹压, 促进肠内容物排出, 3次/d, 15 min/次; (3)口腔咀嚼训练: 要求患者咀嚼口香糖, 咀嚼可以刺激胃食管吞咽反射, 提高血浆胃泌素水平, 促进胃排空和肠道蠕动功能, 3次/d; (4)提肛动作训练: 要求患者每天进行收腹提肛训练, 一方面可以增加腹内压, 一方面可以刺激肠道蠕动功能, 从而促进排便, 20 min/次; (5)运动干预: 适当的身体运动可以增强患者抵抗力, 如步行、慢跑、养生操等, 可以增强心肺功能, 也可以刺激胃肠蠕动. 通过运动可以放松身心, 改善睡眠质量.

1.2.2 观察指标与评分标准: 干预后观察2组患者的便秘情况、睡眠质量和生活质量. 便秘症状积分量表参照文献[3], 如表1. 睡眠质量采用匹兹堡睡眠质量指数表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)[4]评价, 包括7个维度, 18个条目, 总分在0-25分之间, 总分越高, 睡眠质量越差, 以PSQI得分≥8分作为睡眠质量好与差的界限. 生活质量评分采用SF-36量表[5], 共有8个维度, 即生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力, 社会功能, 情感职能、精神健康. 分数越高, 生活质量越好. 护理人员制作好量表, 对首次透析逐一询问进行打分, 在透析2、4 wk时再次评分, 然后计算每个维度的总和进行加权.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件处理数据, 计量资料采用t检验, 以mean±SD表示, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者干预前后便秘情况评分比较 干预前2组便秘情况, 如排便间隔时间、每次排便时间、便质、排便不不净感、肛门直肠堵塞感、机械帮助等评分比较, 差异均无统计学意义(P>0.05). 干预后2组便秘情况评分均较干预前降低(P<0.05), 且观察组明显低于对照组(P<0.05, 表2).

应用要点
本文通过制定护理方案, 对患者进行护理干预后能明显提高护理疗效, 改善便秘程度, 提高睡眠质量和生活质量.

表 2　2组患者干预前后便秘情况评分比较 (n = 40, mean ± SD, 分)

分组	时间	排便间隔时间	每次排便时间	便质	排便不净感	肛门直肠堵塞感	机械帮助
对照组	干预前	2.6 ± 0.6	2.3 ± 0.4	2.5 ± 0.7	2.4 ± 0.5	2.2 ± 0.4	1.5 ± 0.3
	干预后	1.9 ± 0.4[a]	1.7 ± 0.3[a]	1.8 ± 0.5[a]	1.9 ± 0.6[a]	1.5 ± 0.3[a]	1.1 ± 0.2[a]
观察组	干预前	2.6 ± 0.7	2.4 ± 0.4	2.6 ± 0.6	2.5 ± 0.5	2.3 ± 0.4	1.6 ± 0.3
	干预后	1.2 ± 0.4[ac]	1.1 ± 0.2[ac]	0.9 ± 0.3[ac]	1.1 ± 0.4[ac]	0.8 ± 0.2[ac]	0.5 ± 0.2[ac]

[a]P<0.05 *vs* 干预前; [c]P<0.05 *vs* 对照组干预后.

表 3　2组患者PSQI情况比较 (n = 40, mean ± SD, 分)

分组	首次透析时	透析2 wk	透析4 wk
对照组	16.54 ± 4.63	12.87 ± 3.65[a]	9.56 ± 2.68[ac]
观察组	17.25 ± 4.71	10.58 ± 3.14[ae]	6.72 ± 2.14[ace]

[a]P<0.05 *vs* 首次透析时; [c]P<0.05 *vs* 透析2 wk; [e]P<0.05 *vs* 对照组同期.

表 4　2组患者干预后生活质量评分比较 (n = 40, mean ± SD, 分)

分组	时间	生理功能	生理职能	躯体疼痛	总体健康	生命活力	社会功能	情感职能	精神健康
对照组	干预前	62.45 ± 11.87	43.49 ± 11.43	46.34 ± 10.63	50.63 ± 9.36	56.43 ± 7.23	55.43 ± 10.02	4.88 ± 2.97	57.45 ± 10.23
	干预后	74.62 ± 10.03[a]	53.62 ± 11.22[a]	57.45 ± 9.28[a]	61.25 ± 10.28[a]	67.45 ± 6.87[a]	65.45 ± 9.62[a]	16.65 ± 5.28[a]	66.82 ± 9.28[a]
观察组	干预前	61.48 ± 10.88	42.91 ± 12.52	47.92 ± 10.32	50.45 ± 9.58	56.48 ± 7.32	54.64 ± 10.52	4.62 ± 2.63	56.53 ± 10.48
	干预后	86.45 ± 9.94[ac]	73.43 ± 9.83[ac]	74.82 ± 9.53[ac]	74.43 ± 9.45[ac]	74.36 ± 6.43[ac]	75.43 ± 8.26[ac]	27.43 ± 4.61[ac]	74.73 ± 8.78[ac]

[a]P<0.05 *vs* 干预前; [c]P<0.05 *vs* 对照组干预后.

2.2 2组患者干预前后睡眠质量情况比较 与首次透析时比较, 2组在透析2、4 wk时PSQI评分均不同程度降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 与透析2 wk比较, 透析4 wk PSQI评分明显降低(P<0.05); 且与对照组同期比较, 透析2、4 wk评分均降低(P<0.05, 表3).

2.3 2组患者干预后生活质量评分 干预前2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 干预后2组各项目评分均明显提高, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组评分明显优于对照组(P<0.05, 表4).

3 讨论

尿毒症是肾脏疾病的发展归宿, 临床治疗主要采取血液透析治疗. 研究[6]表明, 血液透析治疗后能明显改善尿毒症患者的临床症状、肾功能指标和生活质量. 血液透析似一把双刃剑, 在改善临床症状的同时也出现了诸多并发症, 如便秘. 首先, 在尿毒症期血液透析患者容易出现胃排空延迟, 缺乏在消化间期和空腹状态下胃肠道节律性、周期性的收缩运动[7], 从而导致胃肠道功能紊乱, 发生便秘. 其次, 在血液透析期间, 要严格控制体质量增长[8], 所以患者水摄入的不足和饮食结构的改变, 如蔬菜、水果、膳食纤维摄入普遍过少也是引起便秘的原因. 再次, 透析费用的昂贵给患者、家庭、社会带来巨大的经济压力和精神压力, 患者容易出现抑郁压抑等心理, 长期的心理抑郁会导致患者自主神经功能紊乱, 排便反射受到抑制, 可加重便秘. 最后, 透析患者服用过多的药物和缺乏运动也是导致便秘必不可少的原因, 如服用调节钙磷代谢和纠正贫血的药物以及安

名词解释
维持性血液透析便秘疾病: 就是长期接受血液透析治疗的患者, 由于受到多种因素而诱发的一种最常见并发症.

同行评价
本科研总体思路比较清晰, 评价指标比较清晰.

眠药等均可引起便秘. 以上是引起便秘的多种原因, 一旦出现便秘, 不仅影响患者的心理状态、食欲、睡眠等, 严重者还可影响生活质量的下降和患者的情感障碍. 更重要的是在便秘并发症基础上将可能会导致肠穿孔、出血等; 对于合并心血管疾病可能会诱发心肌梗死或心力衰竭. 因此, 对维持性血液透析便秘患者加强护理干预非常重要[9-11].

本研究通过重建排便习惯、腹部按摩、口腔咀嚼训练、提肛训练和适当运动对透析便秘患者进行干预, 结果表明, 干预后观察组能明显降低排便间隔时间、每次排便时间、便质、排便不不净感、肛门直肠堵塞感、机械帮助等症状评分, 差异有统计学意义(P>0.05). 可见, 通过增强胃肠道蠕动功能能有效改善便秘[12]. 中医认为“胃不和则卧不安”, 胃肠道不适会使患者出现腹部胀满、食欲减退、睡眠欠佳、心烦易怒等, 出现入睡困难, 或睡眠时间较短等, 进而影响患者睡眠质量[13]. 再加上透析费用的昂贵, 透析时患者对自身疾病和治疗方式的双重痛苦, 严重影响患者的生活质量[14,15]. 通过护理干预后表明, 在干预2、4 wk时睡眠质量评分均不同程度降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 观察组生活质量各项目评分均均明显提高, 差异有统计学意义(P<0.05). 总之, 良好的护理干预能明显改善维持性血液透析便秘患者的便秘情况, 提高睡眠质量和生活质量.

4 参考文献

1 潘利琴, 宁云凤, 顾福萍. 综合护理干预改善维持性血液透析便秘患者的效果. 中华现代护理杂志 2015; 18: 12-13
2 Xiong LS, Shi Q, Gong XR, Cui Y, Chen MH. The spectra, symptom profiles and overlap of Rome III functional gastrointestinal disorders in a tertiary center in South China. *J Dig Dis* 2014; 15: 538-544 [PMID: 25102919 DOI: 10.1111/1751-2980.12178]
3 司晓云, 郁峰, 崔俊辉, 骆美良. 生物反馈联合护理干预治疗维持性血液透析患者便秘的疗效观察. 浙江医学 2013; 13: 1301-1303
4 龙芙蓉, 王芳, 包尚懿, 罗珊, 刘影. 情志护理对脑梗死急性期患者焦虑和睡眠障碍的影响. 四川中医 2012; 30: 121-123
5 Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014; 370: 2387-2396 [PMID: 24896818 DOI: 10.1056/NEJMoa1310246]
6 吴晓英, 黄静. 早期护理干预对维持性血液透析患者动静脉内瘘并发症发生率的影响. 广东微量元素科学 2016; 6: 96-99
7 Rey E, Balboa A, Mearin F. Chronic constipation, irritable bowel syndrome with constipation and constipation with pain/discomfort: similarities and differences. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 876-884 [PMID: 24589666 DOI: 10.1038/ajg.2014.18]
8 范汝艳, 张红梅, 常立阳, 田荣荣. 维持性血液透析患者体力活动能力状况及影响因素. 中华护理杂志 2014; 49: 778-782
9 余春菊. 护理干预在改善维持性血液透析患者负性情绪的作用. 中国医学创新 2016; 13: 75-77
10 陈招娣, 杨曼. 护理干预在维持性血液透析焦虑病人护理中的应用. 全科护理 2014; 12: 226-227
11 Viscusi ER, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Efficacy and Safety of Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Patients With Chronic Noncancer Pain: A Placebo Crossover Analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41: 93-98 [PMID: 26650429 DOI: 10.1097/AAP.0000000000000341]
12 李敏, 黄萍, 陶玲玲. 综合护理干预对长期血液透析患者便秘的影响. 实用临床医学 2016; 17: 86-86
13 朱炜, 杨玉英, 姜赞英, 宋峰云, 王林娥, 嵇冰. 中医安神护理对血液透析患者抑郁失眠状况的影响. 解放军护理杂志 2014; 31: 39-42
14 詹丹虹. 护理干预对血液透析患者生活质量及依从性的影响. 河南医学研究 2016; 25: 1321-1322
15 Webster LR, Brenner DM, Barrett AC, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Analysis of opioid-mediated analgesia in Phase III studies of methylnaltrexone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *J Pain Res* 2015; 8: 771-780 [PMID: 26586963 DOI: 10.2147/JPR.S88203]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]P<0.05, [b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则[c]P<0.05, [d]P<0.01; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): I

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx 世界华人消化杂志 2017年5月28日; 25(15): I-II

www.wjgnet.com ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

陈鑫 副主任医师
天津医科大学总医院消化科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

褚海波 主任医师
解放军第89医院普外中心

党双锁 教授
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

丁健华 主任医师
火箭军总医院结直肠肛门外科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

丁震 教授
武汉协和医院消化内科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

方英 副主任护师
浙江大学附属第一医院内镜中心

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高月求 教授
上海中医药大学附属曙光医院

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

吉建华 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

靖昌庆 主任医师
山东省立医院胃肠外科

孔德玲 副主任护师
西安交通大学医学院第二附属医院

李靖 教授
第三军医大学第二附属医院肝胆外科

林征 教授
南京医科大学第一附属医院护理部

刘江文 主任医师
石河子市人民医院普外科

刘正稳 教授
西安交通大学附属第一医院传染科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

宁守斌 主任医师
空军总医院消化内科

邱云峰 主任医师
上海市宝山区大场医院普外科

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院消化内科

沙杰 副主任医师
江苏省靖江市人民医院消化科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

石振东 副主任医师
沈阳医学院附属第四医院消化内科

志谢

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院肝胆外科

涂相林 主任医师
南昌市第九医院传染门诊

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王勇 教授
中国医科大学附属第四医院普外科

王玉娟 主任护师
首都医科大学电力教学医院护理部

危安 主任医师
湖南省人民医院超声科

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院胃肠外科

许洪卫 主任医师
大连大学附属新华医院普通外科

许建新 副主任医师
福建医科大学教学医院莆田市第一医院胸外科

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系

阴赪宏 研究员
首都医科大学附属北京友谊医院内科

于则利 教授
首都医科大学附属北京同仁医院普外科

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张国顺 主任医师
华北理工大学附属医院消化内科

张红杰 教授
南京医科大学第一附属医院消化科

张志宏 副主任医师
成都市人民医院消化内科

郑建明 教授
第二军医大学附属长海医院病理科

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

郑雪梅 副主任护师
西安交通大学第一附属医院

朱秀琴 副主任护师
华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

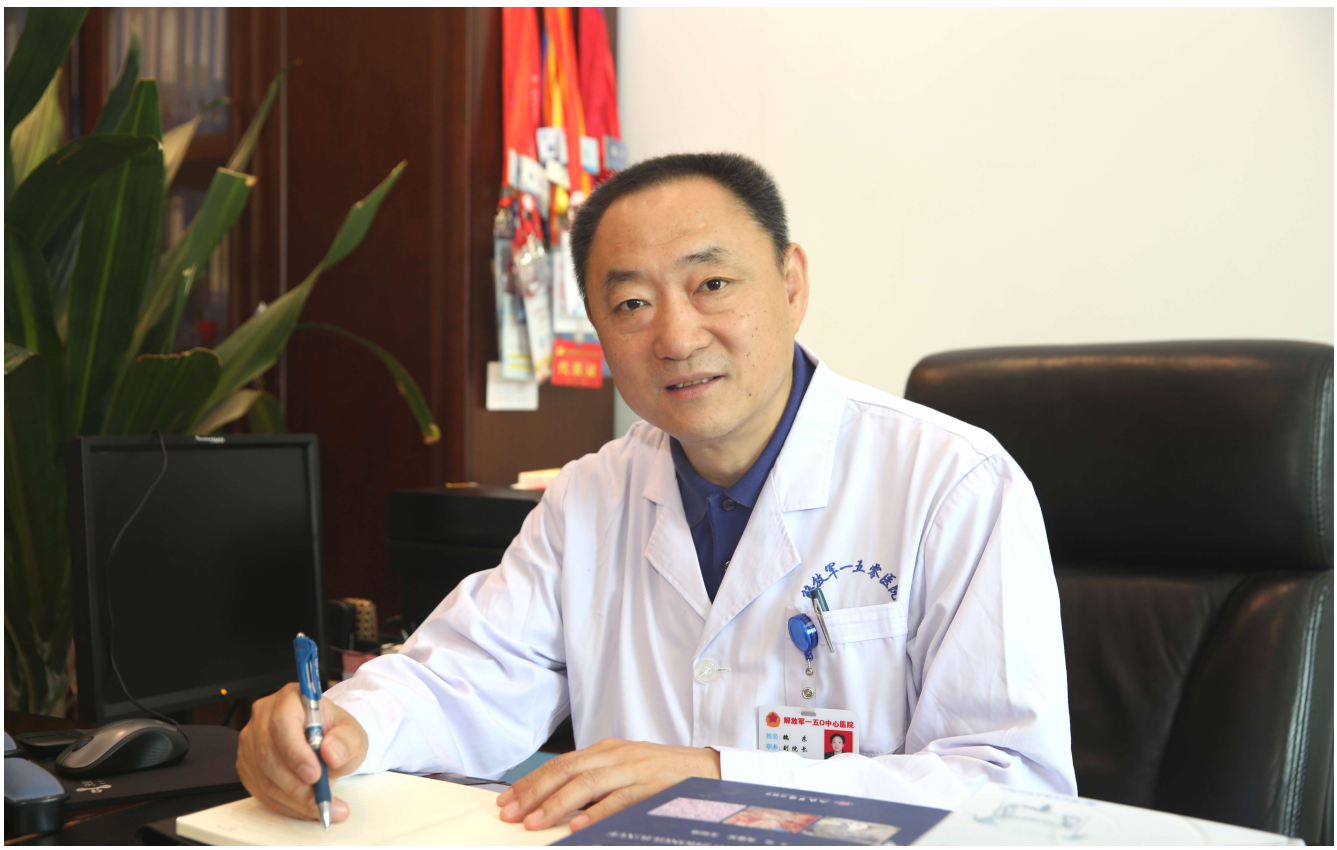
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 6 月 8 日　第 25 卷　第 16 期　(Volume 25 Number 16)



16/2017

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一七年六月八日
第二十五卷
第十六期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成．其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位．

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授
戴二黑教授
丁惠国教授

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年6月8日 第25卷 第16期 (总第564期)

述评

1427 肝脏转运体表达和功能的变化对肝疾病的影响

王鹤鹏, 孙鹏远, 刘克辛

1438 慢传输型便秘外科治疗进展

魏东

1446 消化系肿瘤循环微小RNA研究进展

罗宇霖, 任美萍, 罗茂

临床研究

1454 氢质子磁共振波谱对胰腺癌分析及其分化程度相关性研究

方旭, 边云, 陈士跃, 陆建平, 王莉

文献综述

1461 食管鳞癌干细胞及其耐药机制的研究进展

李磊, 周云

1469 肝星状细胞衰老与增殖、凋亡的关系

唐艳芬, 阳学凤

1475 自身免疫性肝炎的相关进展

徐征宇, 陈吉

1480 减毒沙门氏菌在消化系肿瘤中的研究进展

朱晓舟, 孔桂美, 万丹, 孙国壮, 焦红梅, 阴银燕, 李国才

研究快报

1486 PDCA循环护理管理模式在伴有功能性消化不良脑梗死患者中的临床应用

陈赛庆

临床经验

1491 加速康复外科理念在微创食管癌根治术围手术期的应用价值

凌发昱, 熊剑文, 喻东亮, 魏益平, 徐建军, 张文雄, 张五星

1497 腹部中药外敷结合口香糖对食管癌患者术后消化道功能的影响

马静, 孔振芳, 汪俏俏, 章一寅

1502 内镜下同步联合对食管胃底静脉曲张患者安全性

黄立江

1506 麻醉老年胃癌手术患者的应激反应

胡伟雄

1511 吉西他滨联合强调放疗治疗晚期胰腺癌的效果观察

陈刚, 许永萍, 孙春华, 邱雨宽

1516 消化性溃疡患者行为、运动、饮食及用药方面的评估

王颖瑛, 李素红, 许爱萍

附　　录　　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知

I　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

1445 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1460 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1468 《世界华人消化杂志》正文要求
1474 《世界华人消化杂志》栏目设置
1485 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1510 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1520 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 471031, 河南省洛阳市高新区华夏路2号, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所. 主要从事大肠癌早期诊断、大肠癌肝肺转移机制及便秘发病机制的研究和治疗. 曾开展腹腔镜胃癌结直肠癌手术、中低位超低位直肠癌保肛手术和便秘微创手术治疗. 享受国务院特殊专家津贴, 获得中国人民解放军和河南省科技进步一等奖各1项, 二等奖8项. 目前承担省部级以上科研基金4项, 发表论文60余篇, 其中SCI论文10篇, 国家发明专利3项, 撰写专著2部.

本期责任人

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

世界華人消化雜志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-06-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 16 June 8, 2017

EDITORIAL

1427 Effect of altered expression and function of hepatic transporters on liver disease

Wang HP, Sun PY, Liu KX

1438 Progress in surgical treatment of slow transit constipation

Wei D

1446 Circulating microRNAs in digestive system malignancies

Luo YL, Ren MP, Luo M

CLINICAL RESEARCH

1454 ^{1}H magnetic resonance spectroscopy for differentiation of tumor tissue from peritumoral pancreatic duct intraepithelial neoplasia and assessment of tumor differentiation in pancreatic cancer

Fang X, Bian Y, Chen SY, Lu JP, Wang L

REVIEW

1461 Cancer stem cells in esophageal squamous cell carcinoma and mechanisms of their drug resistance

Li L, Zhou Y

1469 Relationship between senescence, proliferation, and apoptosis of hepatic stellate cells

Tang YF, Yang XF

1475 Progress in research of autoimmune hepatitis

Xu ZY, Chen J

1480 Role of attenuated Salmonella in treatment of digestive system cancers

Zhu XZ, Kong GM, Wan D, Sun GZ, Jiao HM, Yin YY, Li GC

RAPID COMMUNICATION

1486 Clinical application of PDCA cycle to nursing care of cerebral infarction patients with functional dyspepsia

Chen SQ

CLINICAL PRACTICE

1491 Value of enhanced recovery after surgery in perioperative period of minimally invasive esophagectomy for esophageal carcinoma

Ling FY, Xiong JW, Yu DL, Wei YP, Xu JJ, Zhang WX, Zhang WX

1497 Effect of external application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum on gastrointestinal function in patients after surgery for esophageal carcinoma

Ma J, Kong ZF, Wang QQ, Zhang YY

1502 Efficacy and safety of endoscopic concurrent therapy in patients with esophagogastric varices

Huang LJ

1506 Stress responses to anesthesia in elderly patients with gastric cancer

Hu WX

1511 Clinical efficacy of gemcitabine combined with intensity modulated radiotherapy in treatment of pancreatic cancer

Chen G, Xu YP, Sun CH, Qiu YK

1516 Effect of evidence-based nursing care on treatment compliance and quality of life in elderly patients with peptic ulcer

Wang YY, Li SH, Xu AP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 16 June 8, 2017

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Dong Wei, Professor, Chief Physician, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, 2 Huaxia Road, High-tech District, Luoyang 471031, He'nan Province, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1427-1437

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1427

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

述评 EDITORIAL

肝脏转运体表达和功能的变化对肝疾病的影响

王鹤鹏, 孙鹏远, 刘克辛

王鹤鹏, 孙鹏远, 刘克辛, 大连医科大学药学院临床药理教研室 辽宁省大连市 116044

刘克辛, 教授, 博士生导师, 主要从事肝脏转运体与肝病药物治疗的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81302838, 81473280.

作者贡献分布: 本文综述由王鹤鹏与孙鹏远完成; 刘克辛审校.

通讯作者: 刘克辛, 教授, 博士生导师, 116044, 辽宁省大连市旅顺口区旅顺南路西段9号, 大连医科大学药学院临床药理教研室. kexinliu@dlmedu.edu.cn
电话: 0411-86110407

收稿日期: 2017-03-13
修回日期: 2017-04-05
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-06-08

Effect of altered expression and function of hepatic transporters on liver disease

He-Peng Wang, Peng-Yuan Sun, Ke-Xin Liu

He-Peng Wang, Peng-Yuan Sun, Ke-Xin Liu, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81302838 and No. 81473280.

Correspondence to: Ke-Xin Liu, Professor, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, 9 Lvshun South Road, Lvshunkou District, Dalian 116044, Liaoning Province, China. kexinliu@dlmedu.edu.cn

Received: 2017-03-13
Revised: 2017-04-05
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-06-08

Abstract

Hepatic transporters are extensively expressed in the human body, especially in the liver. They are important determinants for drug absorption, distribution, metabolism and excretion. Most of endogenous substances, nutrients and exogenous substances can be transported into hepatocytes by hepatic uptake transporters. After metabolism, their metabolic products are excreted into bile. All the clinical relevance of hepatic transporters in drug disposition depends on their localization on the membrane of hepatocytes. There has been growing evidence regarding the importance of liver disease status on alterations in hepatic transporter proteins, which can increase the difficulty of drug therapy by influencing the process of drug disposition. This review focuses on uptake and efflux transporter proteins in the liver and summarizes the effect of alterations of hepatic transporter expression and function on liver disease.

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

Key Words: Transporter; Alteration of expression; Alteration of function; Liver disease

Wang HP, Sun PY, Liu KX. Effect of altered expression and function of hepatic transporters on liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1427-1437 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1427.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1427

摘要

转运体是药物吸收、分布、代谢和排泄的

背景资料

人类疾病能引起转运体表达和功能的显著变化, 导致药物在体内药代动力学的改变, 甚至产生不良的药物相互作用. 因此, 近年来科研工作者非常重视转运体与疾病的相关性研究, 然而关于疾病状态对转运体的影响还没有被广泛地认知.

同行评议者

李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 邱伟华, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科; 徐迅迪, 教授, 中南大学湘雅二医院肝胆胰外科; 张丰深, 主任医师, 中国人民解放军第三二四医院肝胆外科

研发前沿
通过利用转运体为靶点对肝脏疾病进行有效的治疗是目前转运体研究的热点, 如何以转运体的表达状态作为疾病预后以及药物治疗效果的评价指标将成为肝病治疗的新趋势.

重要决定因素, 在肝脏表达尤为广泛. 肝脏转运体可以摄取大多数内源性物质、营养物质和外源性物质进入肝脏, 在肝脏内经过一系列的代谢转化, 最终将其外排入胆汁, 并由胆汁排到肝外. 越来越多的证据表明, 肝脏疾病状态下转运体的表达和功能会发生改变, 影响药物在体内的处置过程, 进而增加药物相互作用的可能性, 同时加大了疾病药物治疗的难度. 本文从肝脏摄取型和外排型转运体两方面出发, 针对肝脏转运体表达和功能的变化对肝疾病的影响作一综述.

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

关键词: 转运体; 表达变化; 功能变化; 肝疾病

核心提要: 本文着重介绍了肝脏转运体表达和功能的变化对肝疾病的影响, 包括肝脏转运体的定义与分类、肝脏疾病状态下转运体的变化、肝脏转运体的变化对肝疾病的影响, 并阐述了其潜在的临床治疗前景.

王鹤鹏, 孙鹏远, 刘克辛. 肝脏转运体表达和功能的变化对肝疾病的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1427-1437
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1427.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1427

0 引言

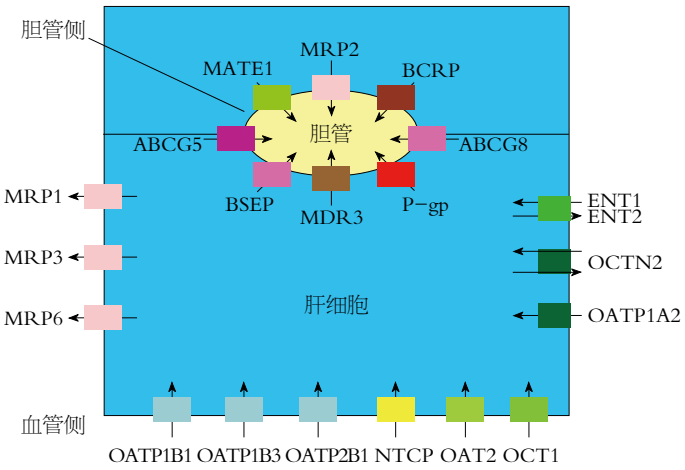
肝脏是参与药物代谢和排泄的主要器官, 在其表面存在着许多转运体, 主要分为可溶性载体(solute carrier, SLC)和ATP-结合盒(ATP binding cassette, ABC)转运体家族[1]. SLC转运体家族主要是摄取型转运体, 通过协同运输和/或离子交换进行转运; ABC转运体家族主要是外排型转运体, 通过利用ATP水解释放出的能量逆浓度梯度进行转运[2]. 已有研究[3]表明, 转运体的活性会受到药物间相互作用和基因多态性的影响, 进而影响药物治疗的安全性和有效性. 除此之外, 一些其他因素也会影响转运体的活性, 如机体的病理状态、激素和环境等[3]. 因此, 近年来科研工作者非常重视转运体与疾病的相关性研究, 然而关于疾病状态对转运体的影响还没有被广泛地认知. 人类疾病均可以引起转运体表达和功能的显著变化, 这些变化会导致药物在体内药代动力学的改变, 甚至会导致在临床上联合用药过程中产生不良的药物相互作用, 后果不堪设想[4]. 因此, 研究肝脏疾病状态下转运体的变化, 阐明相关的作用机制, 有助于了解肝脏疾病的发病机制, 有利于为肝病治疗找到新的突破口, 从而为避免药物相互作用的发生, 选择更合理的药物进行治疗, 提高用药安全性和有效性提供必要的保障[5]. 本文就肝脏两大转运体家族的类型、肝脏疾病状态下转运体的变化和疾病进展的关系进行了文献综述, 旨在探索药物治疗的新靶点.

1 肝脏转运体

肝脏是人体内药物代谢的主要部位, 这些代谢药物的肝药酶主要包含Ⅰ相酶和Ⅱ相酶, 而在肝脏的表面则广泛存在着高表达的摄取型和外排型转运体[6]. 肝细胞血管侧膜上的转运体(摄取型转运体)可以将药物转运至肝细胞内, 再经肝药酶代谢, 最后经胆管侧的转运体(外排型转运体)从肝细胞内部清除药物及其代谢产物. 此过程维持了一个良好的浓度梯度以便新的药物再进入细胞. 如果没有转运体的参与, 药物代谢则会变得很低效. 由此可见, 转运体是药物吸收、分布、代谢和排泄的关键因素, 具有十分重要的药理学意义[3]. 根据有关体内、在体和体外实验研究以及临床资料[7]显示, 药物可能通过相互竞争来结合转运体, 从而导致在血浆和组织中药物浓度水平明显的变化, 甚至可能会产生不良反应.

1.1 摄取型转运体 在肝脏中, 许多内源性和外源性物质的摄取都是由血管侧摄取型转运体介导的, 主要包括有机阴离子转运多肽(organic anion-transporting polypeptide, OATP)、钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)、有机阴离子转运体(organic anion transporter, OAT)和有机阳离子转运体(organic cation transporter, OCT), 这些都属于SLC转运体家族(图1).

1.1.1 OATP: OATP是膜转运蛋白超家族中一类重要的转运体, 能够介导多种内源性化合物、多种药物和其他外源性物质摄取进入肝脏, 包括胆汁酸、类固醇结合物、甲状腺激素、阴离子肽、羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(普伐他汀、阿托伐他汀)和强心苷类药物(地高辛)[8]. 目前发现, 人类OATP家族由OATP1A2、1B1、1B3、1C1、2A1、2B1、3A1、4A1、4C1、5A1和6A1这11个成员组



相关报道

Cherrington等发现, 在非酒精性脂肪性肝炎患者体内共有162个摄取型转运体的基因发生了改变. 此后陆续在其他肝脏疾病状态下也发现了转运体的改变, 这些资料有助于了解肝脏疾病引起的肝脏转运体的变化, 采取更有效的方法来改善肝损伤的状况.

图 1　人体肝脏转运体.

成, 其中, OATP1B1、OATP1A2、OATP1B3和OATP2B1在药物处置过程中主要发挥作用[9]. OATP1A2主要位于十二指肠膜和血脑屏障表面, 其功能促进底物吸收, 从而进入血液循环和中枢神经系统, 而OATP1B1、OATP1B3和OATP2B1的功能是将其底物由血液摄取进入肝细胞, 这一步骤是药物代谢和消除的重要过程[10].

1.1.2 NTCP: NTCP位于肝细胞的血管侧膜, 主要介导胆汁酸和胆盐进入肝细胞[11], NTCP从肝细胞转运出两个钠离子, 同时吸收一个胆盐分子进入肝细胞[12]. 在大鼠肝脏中, NTCP的胆汁盐转运功能占主导地位[13]. 此外, NTCP还可以转运雌酮-3-硫酸盐、磺溴酞钠、硫酸脱氢表雄酮和甲状腺激素T3和T4等[14].

1.1.3 OAT: OAT2主要在肝脏表达, 而OAT1和OAT3主要表达于肾脏[3]. 人的OAT2(SLC22A7)主要介导对氨基马尿酸、水杨酸、乙酰水杨酸、前列腺素E、α-酮戊二酸盐和甲氨蝶呤的转运[15].

1.1.4 OCT: 人体OCT1主要在肝脏表达, 而OCT2和OCT3都主要表达在肾脏. OCT1位于肝细胞的血管侧膜, 在肝细胞对有机阳离子的摄取起重要作用, 包括四甲基铵、维生素B1、胆碱、多巴胺、5-羟色胺、组胺和肾上腺素等[16].

1.2 外排型转运体 ABC转运体主要介导了药物及其代谢产物在肝细胞中的外排转运, ABC转运体主要包括多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated proteins, MRPs)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)和P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)(图1).

1.2.1 MRPs: MRPs在很多组织和器官中有所表达, 如血脑屏障、胎盘、肝脏、肾脏和肠道. MRP家族已经确认有9种亚型, 其中在肝脏表达的有MRP1、MRP2、MRP3和MRP6[3]. 然而在转运药物及其代谢物至胆管的过程中, 只有MRP2起主要作用. MRP1和MRP3在MRP2底物运输被抑制的情况下才会起作用, 作为一个备用系统[17]. MRP2为毛细血管多专属性有机阴离子转运体(canalicular multispetific organic anion transporter, cMOAT), 他对于许多阴离子化合物和共轭代谢物经胆汁排泄起着重要作用. MRP2能转运葡萄糖醛酸结合物、硫酸结合物、谷胱甘肽结合物和非共轭结合的有机阴离子, 如普伐他汀、甲氨蝶呤、伊立替康、HIV蛋白酶抑制剂以及喹诺酮类化合物等. 公认的MRP2的抑制剂为丙磺舒和MK571[18].

1.2.2 BSEP: BSEP也是一个胆管侧膜转运体, 主要表达在肝腺泡[12]. BSEP与P-gp具有同源性(接近49%-50%的氨基酸序列相同), 同时可导致大量细胞株产生多药耐药性. BSEP的功能主要是从肝细胞转运胆盐至胆汁, 但此种转运功能容易受到抑制, 从而会诱导肝内胆汁淤积, 进而影响其他转运体发挥作用[19].

1.2.3 BCRP: BCRP最初在人体乳腺癌细胞系中发现, 其参与了癌细胞对米托蒽醌, 阿霉素和柔红霉素产生耐药性的过程, 主要表达在肝脏、肾脏、肠、血脑屏障、肺和胎盘[20]. BCRP位于肝细胞胆管侧和肾小管上皮细胞, 能识别多种抗癌药物如甲氨喋呤、多柔比星等. 其底物专属性与P-gp、MRP2有部分重叠,

创新盘点

本文简要概述了肝脏转运体的定义与分类, 在此基础上详细阐述了转运体表达和功能的改变与肝脏疾病之间的联系, 同时结合临床现状, 提出以转运体的表达状态作为肝脏疾病预后及药物治疗效果的评价指标, 对临床诊疗具有重要的指导意义.

抑制剂有新生霉素和GF120918等[18].

1.2.4 P-gp: P-gp利用ATP分解产生的能量将各种抗癌药物从细胞内排出去, 是癌细胞对抗癌药物产生多药耐药性的主要原因之一. P-gp的底物范围很广泛, 主要为脂溶性较高的阳离子或中性药物, 包括抗癌药(多柔比星)、抗生素(利福平)、免疫抑制剂(环孢素A)、HIV-蛋白酶抑制剂(茚地那韦)、β-肾上腺素受体拮抗剂、钙通道阻滞剂(维拉帕米)、类固醇激素(地塞米松)、抗真菌药(酮康唑)、心血管药物(地高辛、奎尼丁)和罗丹明123等. 经典的抑制剂有维拉帕米、环孢素、奎尼丁等. 公认的诱导剂有利福平、地塞米松等[18,21].

2 肝脏疾病状态下转运体的变化

关于肝脏疾病状态下摄取型和外排型转运体的变化, 至今还没有一个全面的研究来阐明其中的联系. 然而在一些特定条件下, 科研工作者已经考察了人类和啮齿类动物体内某些肝脏疾病状态下转运体的表达和功能的变化, 包括胆汁淤积、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、病毒性肝炎(乙型肝炎和丙型肝炎)、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和肝移植. 一些研究[4]表明, 药物转运会由于肝脏疾病的影响而被中断, 进而导致药物不良反应. 胆汁排泄减少是改变药物配置和药代动力学的一个主要机制. 据报道[22], 在大鼠的NASH模型中, 甲氨蝶呤引起肝脏和其他器官的不良反应继发于胆管和基底膜侧外排型转运体表达的减少. 然而, 在小鼠NASH模型中, Mrp3和Mrp4的上调与对乙酰氨基酚葡糖苷酸的尿清除增加有关[23]. 这些结果与一组在患有NAFLD的儿童体内发现的结果一致[24]. 在大鼠肝外胆汁淤积模型中, Mrp3和尿苷5'-二磷酸葡萄糖醛酸转移酶2家族可诱导多肽蛋白b1的表达, 从而增加吗啡-3-葡糖苷酸的外排进入体循环[25]. 在炔雌醇造成的大鼠胆汁淤积模型中, 二甲双胍的肝脏摄取减少继发于OCT1蛋白表达的减少[26]. 以上这些研究资料[27]表明, 在患有肝脏疾病的患者体内, 转运体表达和功能的改变对药物处置及毒性产生会有很大的影响. 表1总结了肝脏疾病状态下, 人和啮齿类动物体内肝脏摄取型和外排型转运体的变化.

2.1 胆汁淤积 胆汁淤积的原因一般可分为两种: 一种是发生在肝内的如急性肝炎、酒精性肝病和原发性胆汁性肝硬化等; 而另一种是发生在肝外的如胆管结石、胆管缩小、胆管癌或胰腺癌等. 胆汁淤积使胆汁流量减少, 导致胆汁酸在肝内蓄积而产生毒性[28]. Zollner等[29]在经皮人肝活检标本中研究了肝胆转运体的表达. 与空白组相比, 胆汁淤积炎症患者体内SLC10A1(NTCP)、SLCO1B1和ABCB11的mRNA水平明显降低. 在啮齿类动物的胆汁淤积模型中, 科研工作者对摄取型转运体(Oatps、Oats和Octs)也进行了考察. 结果表明[30], Slco1a1、Slco1a4、Slco1b2、Slc22a1和Slc22a8的mRNA表达降低, 而Slc22a7的mRNA表达不变. Zollner等[31]对PBC Ⅲ期和Ⅳ期患者的肝胆转运体表达进行了研究. 在PBC Ⅲ期, BSEP和MRP2的蛋白表达和ABCB11的mRNA表达都明显增加. MDR1和MDR3的蛋白表达在PBC Ⅲ期和Ⅳ期都增加. 在PBC Ⅲ期, ABCB1的mRNA表达略有增加, 而ABCB4增加明显, 但是在PBC Ⅳ期, ABCB4的mRNA表达仅有轻度增加. 由此可见, 在胆汁淤积的疾病状态下, 摄取型转运体表达降低而外排型转运体表达增强. 这些资料有助于研究者了解胆汁淤积引起的肝脏转运体的变化, 通过利用胆汁淤积性肝病导致的转运体表达的变化有助于改善胆汁淤积性肝损伤. 因此, 进一步增强胆管侧外排型转运体对胆汁盐的排泄可以改善胆汁酸在肝脏内的蓄积, 使肝损伤状态得到缓解.

2.2 NASH NASH是NAFLD中最严重的一种形式, 在美国所影响的人群数量占全美总人口的三分之一[32]. NASH的特点是肝细胞损伤、肝脏慢性炎症和纤维化[33,34]. 据报道[35], 在患有NASH的人体内, 肝脏基因的整体表达都会发生改变. Clarke等[36]与Hardwick等[37]对NASH引起药物转运体的改变进行了一系列深入的研究. 研究人员[35]发现, 在NASH患者体内共有162个摄取型转运体的基因发生了改变. 另一项研究[38]采用成人肝活检组织样本考察NAFLD的病情发展对外排型转运体表达的影响, 研究人员发现, 在病情不断恶化的NASH患者体内, 外排型转运体(ABCC1、ABCC4、ABCC5、ABCC3、ABCB1和ABCG2)的基因

表 1　肝脏疾病状态下, 人和啮齿类动物体内肝脏摄取型和外排型转运体的变化

转运体	基因型	研究种属	肝脏疾病状态下的改变	参考文献
OATP1B1/OATP2/OATP-C	SLCO1B1	人	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[29]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			HCV的癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]
OATP1B3	SLCO1B3	人	HCV的癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]
			HCC促瘤增长现象下, mRNA和蛋白表达增加;	[48]
OATP2B1/OATPB/Oatp2b1	SLCO2B1/Slco2b1	人, 大鼠	HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
Oatp1a1/Oatp1	Slco1a1	大鼠, 小鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[30]
Oatp1a4/Oatp2	Slco1a4	大鼠, 小鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[30]
Oatp1b2/Oatp4	Slco1b2	大鼠, 小鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[30]
OAT2/Oat2	SLC22A7/Slc22a7	人, 大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达不变;	[30]
			NASH状态下, 大鼠体内mRNA表达减少;	[39]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
OAT3/Oat3	SLC22A8/Slc22a8	大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[30]
			NASH状态下, 大鼠体内mRNA表达减少;	[39]
NTCP/Ntcp	SLC10A1/Slc10a1	人, 大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[29]
			NASH状态下, 大鼠体内mRNA表达减少;	[39]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			HCV肝纤维化第1阶段, mRNA表达明显增加;	[43]
			人体肝移植后, mRNA表达增加;	[53]
			大鼠体内缺血再灌注后, mRNA表达减少;	[55]
OCT1/Oct1	SLC22A1/Slc22a1	人, 大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[30]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			HCV肝纤维化第1阶段, mRNA表达明显增加;	[41]
			HCV癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]
			HCC状态下, 蛋白表达减少;	[47]
OCT3	SLC22A3	人	HCC状态下, 蛋白表达减少;	[47]
MRP1/Mrp1	ABCC1/Abcc1	人, 大鼠, 小鼠	NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCV状态下, mRNA表达则不一致;	[41,44]
			HCC的肿瘤组织和肿瘤周围组织中, mRNA表达均明显增加;	[49]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP2/Mrp2	ABCC2/Abcc2	人, 大鼠, 小鼠	PBC III期, 蛋白表达增加;	[31]
			HCV状态下, mRNA表达明显减少;	[42]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			HCV的癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]
			HCC的肿瘤组织和肿瘤周围组织中, mRNA表达均明显增加;	[49]
			HCC状态下, 蛋白表达不变;	[47]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
			大鼠体内缺血再灌注后, mRNA和蛋白表达减少;	[56]
MRP3/Mrp3	ABCC3/Abcc3	人, 大鼠, 小鼠	NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCV状态下, mRNA表达不一致;	[41,44]
			HCC的肿瘤组织和肿瘤周围组织中, mRNA表达均明显增加;	[49]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP4/Mrp4	ABCC4/Abcc4	人, 大鼠, 小鼠	NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCV状态下, mRNA表达明显增加;	[41]

应用要点

利用转运体为靶点, 治疗肝脏疾病, 以转运体的表达状态作为肝脏疾病预后及药物治疗效果的评价指标, 为临床肝病治疗提供了新思路.

名词解释
转运体: 是存在于细胞膜上的蛋白质, 其主要功能是承担物质转运, 维持细胞内环境.

			HCV癌旁组织中, mRNA表达明显增加;	[41]
			HCC的肿瘤组织和肿瘤周围组织中, mRNA表达均明显增加;	[49]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP5	ABCC5	人	NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP6	ABCC6	人	NASH状态下, mRNA表达减少, 蛋白表达增加;	[38]
MRP7	MRP7	人	HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP8	MRP8	人	HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MRP9	MRP9	人	HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MDR1/P-gp Mdr1a/1b	MDR1/P-gp Mdr1a/1b	人, 小鼠	PBC III期和IV期, 蛋白表达增加;	[31]
			PBC III期, mRNA表达略有增加;	[31]
			NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCV状态下, mRNA表达不一致;	[41,44]
			HCC的肿瘤组织和肿瘤周围组织中, mRNA表达均明显增加;	[49]
			HCC状态下, 蛋白表达减少;	[47]
			HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MDR6	MDR6	人	HCC状态下, mRNA表达增加;	[5]
BCRP/Bcrp	ABCG2/ Abcg2		NASH状态下, mRNA和蛋白表达增加;	[38]
			HCV状态下, mRNA表达明显减少;	[42]
			HCV纤维化发展阶段, mRNA表达不变;	[40]
			HCV的癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]
			HCC状态下, 蛋白表达增加;	[47]
BSEP/Bsep	ABCB11/ Abcb11	人, 大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[29]
			PBC III期, mRNA和蛋白表达增加;	[31]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			人体肝移植后, mRNA表达增加;	[53]
			大鼠体内缺血再灌注后, mRNA表达减少;	[55]
BSEP/Bsep	ABCB11/ Abcb11	人, 大鼠	胆汁淤积状态下, mRNA表达减少;	[29]
			PBC III期, mRNA和蛋白表达增加;	[31]
			HCV纤维化加重期, mRNA表达明显减少;	[40]
			人体肝移植后, mRNA表达增加;	[53]
			大鼠体内缺血再灌注后, mRNA表达减少;	[55]
ENT1	SLC29A1	人	人体肝移植后, mRNA表达减少;	[54]
ENT2	SLC29A2	人	人体肝移植后, mRNA和蛋白表达减少;	[54]
RLI1	ABCE1	人	HCC状态下, mRNA表达增加;	[50]
MATE1	SLC47A1	人	HCV的癌旁组织中, mRNA表达明显减少;	[41]

OATP: 有机阴离子转运多肽; OAT: 有机阴离子转运体; HCV: 丙型肝炎病毒; NTCP: 钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; OCT: 有机阳离子转运体; HCC: 肝细胞癌; PBC: 原发性胆汁性肝硬化; MRP: 多药耐药相关蛋白; BCRP: 乳腺癌耐药蛋白; BSEP: 胆盐输出泵.

和蛋白表达都明显上调. 相比之下, ABCC6的mRNA表达减少, 而蛋白表达与正常组样本相比有所增加. 有资料[39]显示, 与空白组相比, 在高脂饮食和蛋氨酸胆碱缺乏饮食的大鼠肝脏中Oat2/Slc22a7、Oat3/Slc22a8和Ntcp/Slc10a1的mRNA表达明显减少. 整体来看, 以上这些资料可以证明在人体和啮齿类动物处于NASH的疾病状态下, 肝脏摄取型转运体的表达和功能降低, 而外排型转运体的表达和功能增强. 通过研究转运体的变化, 有助于进一步分析NASH的发病机制, 进而改善其损伤状态.

2.3 病毒性肝炎 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染可以导致肝纤维化、严重的肝硬化以及肝脏的癌变[40]. 据报道[41], 在HCV患者体内肝脏转运体的表达发生了明显的改变. 在HCV样本中, 与空白肝脏样本相比, ABCB1、ABCC3和ABCC4的基因表达有明显的增加. 相比之下, ABCG2和ABCC2的基因表达则明

显减少[42]. 另一项研究报告[40]显示, 在伴有肝纤维化第1阶段与第3阶段的HCV患者体内, ABCB11、ABCB4、ABCC2、SLC10A1、SLC22A7和SLCO1B1的基因表达明显降低. 除此之外, 与肝纤维化第1阶段患者的样本相比, 在肝纤维化第2阶段和第3阶段的状态下, SLCO2B1和SLC22A1的表达有明显的减少. 而ABCG2、ABCB1和ABCC3的表达在肝纤维化各期状态下均无明显的改变. Nakai等[43]发现, 与未患有HCV的样本相比, 在肝纤维化第1阶段SLC10A1和SLC22A1的mRNA表达明显增加. 而在严重的肝纤维化阶段, SLC10A1、SLCO1B1和SLC22A1的mRNA表达则有所降低. Ogasawara等[41]在癌旁肝组织中考察了17种药物转运体的mRNA表达, 与正常组织相比患有HCV的组织中3种转运体均显著上调: ABCB1、ABCC1和ABCC4; 6个转运体显著下调: SLC22A1、SLCO1B1、SLCO1B3、SLC47A1、ABCC2和ABCG2. Hinoshita等[44]在肝肿瘤患者的癌旁组织样本中考察了P-gp/ABCB1、MDR3/ABCB4、MRP1/ABCC1、MRP2/ABCC2和MRP3/ABCC3的基因表达. 在HCV感染与未感染的样本中, 这些基因的表达普遍较低. Ros等[45]报道与健康的志愿者相比, 在HCV感染患者的肝脏中, ABCB1和ABCC3的mRNA表达均有增加. 这些发现证实了在病毒性肝炎和HCV引起的肝硬化患者体内的肝脏中, 转运体的表达会发生改变, 但是改变的结果并不一致, 这与其所处的病情发展阶段密切相关, 需要通过更多的研究来进一步说明.

2.4 HCC 肝细胞癌的药物治疗受限于药物的耐药性和不良反应, 导致其治疗效果很不理想, 而这其中一部分原因就是转运体介导的药物转运所造成的. HCC中肿瘤细胞的耐药机制是药物摄取减少, 而外排增加[46]. 据报道[47], 在日本患者人群中(n = 24)发现, 与非肿瘤样本相比, HCC样本中BCRP的蛋白表达明显增加, 而OCT1、OCT3和MDR1的蛋白表达均减少, 且MRP2并没有明显的变化. Ueno等[48]在来自HCC患者的冰冻组织中发现, HCC样本中SLCO1B3/OATP1B3表达上调, 并认为这种现象与促瘤增长密切相关. 除此之外, OATP1B3的表达增加还可能与Wnt/β-catenin信号通路密不可分, 这个通路可以调节干细胞的多能性以及在生命活动过程中调节细胞的存活率[48]. 在HCC患者和正常患者的肝脏中, 通过考察转运体的基因表达来评估潜在的化疗敏感性[49]. 与正常肝组织相比, HCC的肿瘤性和非肿瘤性组织中的ABCC1、ABCC2和ABCB1的mRNA表达均显著增加, 而ABCC3和ABCB4的表达并没有明显改变. Borel等[50]对来自HCC患者的冰冻样本中15个ABC转运体的表达进行了考察. 研究者发现, 与健康肝组织相比, 在HCC患者中有12种转运体的表达均上调(ABCA2、ABCB1、ABCB6、ABCC1、ABCC2、ABCC3、ABCC4、ABCC5、ABCC10、ABCC11、ABCC12和ABCE1). 整体看来, 在HCC疾病状态下, 外排型转运体的表达普遍增加, 而这恰恰就是导致肿瘤细胞产生耐药现象的主要原因, 通过利用HCC导致的转运体表达的变化可以进一步来改善其耐药现象. 尽管只有一些研究表明在HCC的肝结节和肿瘤中, ABCC3/Abcc3的mRNA表达增加[50-52], 但最近关于ABCC3在癌症的产生、促进和发展过程中的作用已经被提出[51]. 总之, 在HCC组织与健康肝脏组织中转运体表达的差异已经被证实. MRP3/ABCC3可能是一种潜在的治疗HCC的标志物.

2.5 肝移植 目前, 关于转运体蛋白表达和功能在肝移植过程中会如何改变的研究资料有限. 由Geuken等[53]进行的一项研究证实, 在人体进行肝脏移植后, 可以增加胆盐的分泌和胆汁转运蛋白(NTCP/SLC10A1和BSEP/ABCB11)在肝脏的表达. Zimmerman等[54]在原位肝移植过程中考察了人体活检标本中的平衡型核苷转运蛋白的表达情况. ENT1/SLC29A1和ENT2/SLC29A2的转录水平均有所减少, 同时肝脏的ENT2蛋白表达水平也随之减少. 有一项研究对大鼠肝动脉缺血模型进行了考察, 据资料[55]显示, 与假手术对照组相比, Slc10a1和Abcb11的mRNA表达减少, 而囊性纤维化跨膜传导调节转运体的表达有所增加. 另外一项研究[56]在大鼠的肝脏和肾脏中发现, 肝缺血再灌注能减少Mrp2/Abcc2蛋白和mRNA的表达, 并且Mrp2蛋白表达下调比mRNA更明显, 提示存在一个转录后的调节作用. 这些发现可以证实肝移植会引起肝脏转运体表达的改变, 但其改变结果不一致, 其中以Mrp2/Abcc2的变化最为显著. 而Mrp2/Abcc2作为一个重要的外排型转运体, 在其他动物模型中也证明了其蛋白和基

同行评价

本文选题较好, 内容全面、有层次, 逻辑性与整体性把握较好, 并且为肝病的治疗提供新的思路, 具有较好的应用价值.

因表达均有所减少, 如肝毒性模型和胆汁淤积模型等, 由此会导致经Mrp2转运的治疗药物在药物处置过程中可能会发生很大的变化, 甚至需要通过调整给药剂量来维持原有的水平. 因此, 在人体肝移植过程中要综合评估转运蛋白的表达水平和功能, 需要提供一个关于对药物的处置和反应是如何改变的, 以及这些改变可能对治疗反应和结果有何影响的理论依据.

2.6 肝脏转运体的变化对肝疾病的影响 摄取型和外排型转运体功能下降会引发许多肝脏疾病, 如Dubin-Johnson综合征、肝内胆汁淤积和肝癌等. 研究[57]表明, 肝内胆汁淤积主要是摄取型和/或外排型转运体表达减少, 导致肝细胞胆酸摄取和/或排泄胆汁过程障碍, 使胆盐和胆红素等在血液中潴留, 血清中胆盐和胆红素含量过高所致. MRP2转运体表达先天缺陷会引发Dubin-Johnson综合征[58]. BSEP功能缺陷可导致进行性家族性肝内胆汁淤积(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)2. 此外, BSEP功能缺陷可显著提高肝脏恶性肿瘤的发病率, 有研究[59]表明, 15%的BSEP功能缺陷患者可发展为肝癌或胆管上皮癌. *MDR3*基因缺陷可引发PFIC3, 肝组织表现出肝纤维化转向肝硬化, 常见于婴幼儿和妊娠妇女[60]. P-gp和MRP2主要负责外排胆酸盐和胆红素等成分至胆汁, 能够避免因胆汁淤积而引发的肝毒性, 具有保护作用. BSEP负责胆酸盐的转运, BCRP负责胆固醇的转运, 这些转运体的功能下降或缺失将导致炎性肝损伤甚至肝癌[59]. 种种迹象表明, 不仅肝脏疾病会引起转运体表达和功能发生变化, 转运体基因发生突变引起的功能下降或缺失与肝脏多种疾病的发生也休戚相关. 二者的关系相辅相成, 通过研究这种密切的关系, 有助于了解肝脏疾病的发病机制, 开拓治疗思路, 从而更广泛地应用于临床治疗.

3 结论

随着对肝脏转运体进一步的认识, 转运体与肝脏疾病的关系逐渐被阐明, 而如何充分利用转运体为靶点, 有效地治疗肝脏疾病是一个函待解决的问题. 目前已经证实, 药物转运体的表达可受多种因素的影响, 包括疾病病理学、基因多态性和药物相互作用. 本文着重强调了在某些重要的治疗领域, 转运蛋白对药物的反应是至关重要的. 除此之外, 本文也总结了在肝脏疾病状态下转运体的表达和功能的变化以及肝脏转运体的变化对肝脏疾病的影响. 文章涉及了很多介导细胞摄取和外排的转运体并且在各种肝脏疾病状态下都有一定程度的特征改变. 此外, 肝脏转运体基因突变引起其功能下降或缺失也与肝脏疾病的发生密不可分. 由此可以看出, 研究肝脏转运体可以增强对多种肝脏疾病发病机制的理解和认知, 有助于发现肝疾病治疗的新靶点, 进而利用转运体的功能选择性改善药物向靶器官的分布, 从而提高药物治疗的安全性和有效性. 因此转运体的表达状态可以作为疾病预后以及药物治疗效果的一个评价指标. 同时, 转运体的改变或者功能受到抑制会影响药物在体内的药代动力学, 降低药物的治疗作用或者增加药物的不良反应. 由此可见, 更好地了解肝脏疾病与药物转运体之间的关系是非常重要的, 可以有效地优化治疗方案并且避免不必要的药物相互作用. 随着定量蛋白组学、体内体外外推法和药代动力学模型的开发与实施, 将有助于增进了解药物转运体如何通过其表达和功能的改变来影响药物的药代动力学和治疗反应. 目前来看, 虽然应用于临床治疗有一定的难度, 但这至少为肝脏疾病的治疗带来了新的希望. 随着肝脏转运体与肝脏疾病关系研究的深入, 必将引领肝病治疗的新趋势, 具有划时代的意义. 相信在不久的将来, 随着肝脏转运体与肝病发病机制的不断阐明, 转运体与生理指标、病理状态数据库建设的进一步充实, 对人体各个器官中转运体的研究必将掀起新一轮的研究热潮, 进而发挥其对临床疾病诊断、治疗的指导意义, 造福更多的患者.

4 参考文献

1 Döring B, Petzinger E. Phase 0 and phase III transport in various organs: combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism. *Drug Metab Rev* 2014; 46: 261-282 [PMID: 24483608 DOI: 10.3109/03602532.2014.882353]

2 Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 543-560 [PMID: 26111766 DOI: 10.1038/nrd4626]

3 Nigam SK. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 29-44 [PMID: 25475361 DOI: 10.1038/nrd4461]

4 Gandhi A, Moorthy B, Ghose R. Drug disposition in pathophysiological conditions. *Curr Drug Metab* 2012; 13: 1327-1344 [PMID: 22746301 DOI: 10.2174/138920012803341302]

5 孟强, 刘克辛. 转运体在肝脏中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19: 881-886
6 Riley RJ, Foley SA, Barton P, Soars MG, Williamson B. Hepatic drug transporters: the journey so far. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 201-216 [PMID: 26670591 DOI: 10.1517/17425255.2016.1132308]
7 Zamek-Gliszczynski MJ, Lee CA, Poirier A, Bentz J, Chu X, Ellens H, Ishikawa T, Jamei M, Kalvass JC, Nagar S, Pang KS, Korzekwa K, Swaan PW, Taub ME, Zhao P, Galetin A. ITC recommendations for transporter kinetic parameter estimation and translational modeling of transport-mediated PK and DDIs in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 64-79 [PMID: 23588311 DOI: 10.1038/clpt.2013.45]
8 Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, Dahlin A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczynski MJ, Zhang L. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 215-236 [PMID: 20190787 DOI: 10.1038/nrd3028]
9 Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 693-705 [PMID: 19785645 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x]
10 Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 787-802 [PMID: 18240907 DOI: 10.2217/14622416.8.7.787]
11 More VR, Wen X, Thomas PE, Aleksunes LM, Slitt AL. Severe diabetes and leptin resistance cause differential hepatic and renal transporter expression in mice. *Comp Hepatol* 2012; 11: 1 [PMID: 22524730 DOI: 10.1186/1476-5926-11-1]
12 Stieger B. The role of the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) and of the bile salt export pump (BSEP) in physiology and pathophysiology of bile formation. *Handb Exp Pharmacol* 2011; (201): 205-259 [PMID: 21103971 DOI: 10.1007/978-3-642-14541-4_5]
13 Fattah S, Augustijns P, Annaert P. Age-dependent activity of the uptake transporters Ntcp and Oatp1b2 in male rat hepatocytes: from birth till adulthood. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 1-8 [PMID: 25305012 DOI: 10.1124/dmd.114.059212]
14 Visser WE, Wong WS, van Mullem AA, Friesema EC, Geyer J, Visser TJ. Study of the transport of thyroid hormone by transporters of the SLC10 family. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 315: 138-145 [PMID: 19682536 DOI: 10.1016/j.mce.2009.08.003]
15 Parvez MM, Kaisar N, Shin HJ, Jung JA, Shin JG. Inhibitory Interaction Potential of 22 Antituberculosis Drugs on Organic Anion and Cation Transporters of the SLC22A Family. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 6558-6567 [PMID: 27550354 DOI: 10.1128/aac.01151-16]
16 Boxberger KH, Hagenbuch B, Lampe JN. Common drugs inhibit human organic cation transporter 1 (OCT1)-mediated neurotransmitter uptake. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 990-995 [PMID: 24688079 DOI: 10.1124/dmd.113.055095]
17 Faber KN, Müller M, Jansen PL. Drug transport proteins in the liver. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 107-124 [PMID: 12535576 DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00173-4]
18 Marquez B, Van Bambeke F. ABC multidrug transporters: target for modulation of drug pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 600-620 [PMID: 21039335 DOI: 10.2174/138945011795378504]
19 Kullak-Ublick GA, Stieger B, Hagenbuch B, Meier PJ. Hepatic transport of bile salts. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 273-292 [PMID: 11076396 DOI: 10.1055/s-2000-9426]
20 Huang XC, Xiao X, Zhang YK, Talele TT, Salim AA, Chen ZS, Capon RJ. Lamellarin O, a pyrrole alkaloid from an Australian marine sponge, Ianthella sp., reverses BCRP mediated drug resistance in cancer cells. *Mar Drugs* 2014; 12: 3818-3837 [PMID: 24979269 DOI: 10.3390/md12073818]
21 Yigitaslan S, Erol K, Cengelli C. The Effect of P-Glycoprotein Inhibition and Activation on the Absorption and Serum Levels of Cyclosporine and Tacrolimus in Rats. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 237-242 [PMID: 27627555 DOI: 10.17219/acem/35254]
22 Hardwick RN, Clarke JD, Lake AD, Canet MJ, Anumol T, Street SM, Merrell MD, Goedken MJ, Snyder SA, Cherrington NJ. Increased susceptibility to methotrexate-induced toxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Toxicol Sci* 2014; 142: 45-55 [PMID: 25080921 DOI: 10.1093/toxsci/kfu156]
23 Lickteig AJ, Fisher CD, Augustine LM, Aleksunes LM, Besselsen DG, Slitt AL, Manautou JE, Cherrington NJ. Efflux transporter expression and acetaminophen metabolite excretion are altered in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1970-1978 [PMID: 17640958 DOI: 10.1124/dmd.107.015107]
24 Barshop NJ, Capparelli EV, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Acetaminophen pharmacokinetics in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 198-202 [PMID: 21240014 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f9b3a0]
25 Hasegawa Y, Kishimoto S, Takahashi H, Inotsume N, Takeuchi Y, Fukushima S. Altered expression of MRP2, MRP3 and UGT2B1 in the liver affects the disposition of morphine and its glucuronide conjugate in a rat model of cholestasis. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 1205-1210 [PMID: 19703370 DOI: 10.1211/jpp/61.09.0010]
26 Jin HE, Hong SS, Choi MK, Maeng HJ, Kim DD, Chung SJ, Shim CK. Reduced antidiabetic effect of metformin and down-regulation of hepatic Oct1 in rats with ethynylestradiol-induced cholestasis. *Pharm Res* 2009; 26: 549-559 [PMID: 19002567 DOI: 10.1007/s11095-008-9770-5]
27 Atilano-Roque A, Roda G, Fogueri U, Kiser JJ, Joy MS. Effect of Disease Pathologies on Transporter Expression and Function. *J Clin Pharmacol* 2016; 56 Suppl 7: S205-S221 [PMID: 27385176 DOI: 10.1002/jcph.768]
28 Canet MJ, Cherrington NJ. Drug disposition alterations in liver disease: extrahepatic effects in cholestasis and nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 1209-1219

[PMID: 24989624 DOI: 10.1517/17425255.2014.936378]
29 Zollner G, Fickert P, Zenz R, Fuchsbichler A, Stumptner C, Kenner L, Ferenci P, Stauber RE, Krejs GJ, Denk H, Zatloukal K, Trauner M. Hepatobiliary transporter expression in percutaneous liver biopsies of patients with cholestatic liver diseases. *Hepatology* 2001; 33: 633-646 [PMID: 11230744 DOI: 10.1053/jhep.2001.22646]
30 Cherrington NJ, Slitt AL, Li N, Klaassen CD. Lipopolysaccharide-mediated regulation of hepatic transporter mRNA levels in rats. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 734-741 [PMID: 15205389 DOI: 10.1124/dmd.32.7.734]
31 Zollner G, Fickert P, Silbert D, Fuchsbichler A, Marschall HU, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 38: 717-727 [PMID: 12763363 DOI: 10.1016/S0168-8278(03)00096-5]
32 Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med* 2009; 41: 265-278 [PMID: 19353360 DOI: 10.1080/07853890802552437]
33 Feldstein AE. Novel insights into the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 391-401 [PMID: 20960378 DOI: 10.1055/s-0030-1267539]
34 Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281: 106-122 [PMID: 23363012 DOI: 10.1111/nyas.12016]
35 Lake AD, Novak P, Fisher CD, Jackson JP, Hardwick RN, Billheimer DD, Klimecki WT, Cherrington NJ. Analysis of global and absorption, distribution, metabolism, and elimination gene expression in the progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 1954-1960 [PMID: 21737566 DOI: 10.1124/dmd.111.040592]
36 Clarke JD, Hardwick RN, Lake AD, Canet MJ, Cherrington NJ. Experimental nonalcoholic steatohepatitis increases exposure to simvastatin hydroxy acid by decreasing hepatic organic anion transporting polypeptide expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 348: 452-458 [PMID: 24403518 DOI: 10.1124/jpet.113.211284]
37 Hardwick RN, Ferreira DW, More VR, Lake AD, Lu Z, Manautou JE, Slitt AL, Cherrington NJ. Altered UDP-glucuronosyltransferase and sulfotransferase expression and function during progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 554-561 [PMID: 23223517 DOI: 10.1124/dmd.112.048439]
38 Hardwick RN, Fisher CD, Canet MJ, Scheffer GL, Cherrington NJ. Variations in ATP-binding cassette transporter regulation during the progression of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 2395-2402 [PMID: 21878559 DOI: 10.1124/dmd.111.041012]
39 Fisher CD, Lickteig AJ, Augustine LM, Oude Elferink RP, Besselsen DG, Erickson RP, Cherrington NJ. Experimental non-alcoholic fatty liver disease results in decreased hepatic uptake transporter expression and function in rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 613: 119-127 [PMID: 19358839 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.04.002]
40 Hanada K, Nakai K, Tanaka H, Suzuki F, Kumada H, Ohno Y, Ozawa S, Ogata H. Effect of nuclear receptor downregulation on hepatic expression of cytochrome P450 and transporters in chronic hepatitis C in association with fibrosis development. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27: 301-306 [PMID: 22166890]
41 Ogasawara K, Terada T, Katsura T, Hatano E, Ikai I, Yamaoka Y, Inui K. Hepatitis C virus-related cirrhosis is a major determinant of the expression levels of hepatic drug transporters. *Drug Metab Pharmacokinet* 2010; 25: 190-199 [PMID: 20460825 DOI: 10.2133/dmpk.25.190]
42 Kurzawski M, Dziedziejko V, Post M, Wójcicki M, Urasińska E, Miętkiewski J, Droździk M. Expression of genes involved in xenobiotic metabolism and transport in end-stage liver disease: up-regulation of ABCC4 and CYP1B1. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 927-939 [PMID: 23087145 DOI: 10.1016/S1734-1140(12)70888-5]
43 Nakai K, Tanaka H, Hanada K, Ogata H, Suzuki F, Kumada H, Miyajima A, Ishida S, Sunouchi M, Habano W, Kamikawa Y, Kubota K, Kita J, Ozawa S, Ohno Y. Decreased expression of cytochromes P450 1A2, 2E1, and 3A4 and drug transporters Na+-taurocholate-cotransporting polypeptide, organic cation transporter 1, and organic anion-transporting peptide-C correlates with the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 1786-1793 [PMID: 18515332 DOI: 10.1124/dmd.107.020073]
44 Hinoshita E, Taguchi K, Inokuchi A, Uchiumi T, Kinukawa N, Shimada M, Tsuneyoshi M, Sugimachi K, Kuwano M. Decreased expression of an ATP-binding cassette transporter, MRP2, in human livers with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2001; 35: 765-773 [PMID: 11738104 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00216-1]
45 Ros JE, Libbrecht L, Geuken M, Jansen PL, Roskams TA. High expression of MDR1, MRP1, and MRP3 in the hepatic progenitor cell compartment and hepatocytes in severe human liver disease. *J Pathol* 2003; 200: 553-560 [PMID: 12898590 DOI: 10.1002/path.1379]
46 Gillet JP, Gottesman MM. Mechanisms of multidrug resistance in cancer. *Methods Mol Biol* 2010; 596: 47-76 [PMID: 19949920 DOI: 10.1007/978-1-60761-416-6_4]
47 Namisaki T, Schaeffeler E, Fukui H, Yoshiji H, Nakajima Y, Fritz P, Schwab M, Nies AT. Differential expression of drug uptake and efflux transporters in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 2033-2040 [PMID: 25231932 DOI: 10.1124/dmd.114.059832]
48 Ueno A, Masugi Y, Yamazaki K, Komuta M, Effendi K, Tanami Y, Tsujikawa H, Tanimoto A, Okuda S, Itano O, Kitagawa Y, Kuribayashi S, Sakamoto M. OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/β-catenin signalling and represents the transporter of gadoxetic acid in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61: 1080-1087 [PMID: 24946283 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.008]

49 Bonin S, Pascolo L, Crocé LS, Stanta G, Tiribelli C. Gene expression of ABC proteins in hepatocellular carcinoma, perineoplastic tissue, and liver diseases. *Mol Med* 2002; 8: 318-325 [PMID: 12428063]

50 Borel F, Han R, Visser A, Petry H, van Deventer SJ, Jansen PL, Konstantinova P. Adenosine triphosphate-binding cassette transporter genes up-regulation in untreated hepatocellular carcinoma is mediated by cellular microRNAs. *Hepatology* 2012; 55: 821-832 [PMID: 21932399 DOI: 10.1002/hep.24682]

51 Carrasco-Torres G, Fattel-Fazenda S, López-Alvarez GS, García-Román R, Villa-Treviño S, Vásquez-Garzón VR. The transmembrane transporter ABCC3 participates in liver cancer progression and is a potential biomarker. *Tumour Biol* 2016; 37: 2007-2014 [PMID: 26337276 DOI: 10.1007/s13277-015-3999-5]

52 Zúñiga-García V, Chávez-López Mde G, Quintanar-Jurado V, Gabiño-López NB, Hernández-Gallegos E, Soriano-Rosas J, Pérez-Carreón JI, Camacho J. Differential Expression of Ion Channels and Transporters During Hepatocellular Carcinoma Development. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2373-2383 [PMID: 25842354 DOI: 10.1007/s10620-015-3633-9]

53 Geuken E, Visser D, Kuipers F, Blokzijl H, Leuvenink HG, de Jong KP, Peeters PM, Jansen PL, Slooff MJ, Gouw AS, Porte RJ. Rapid increase of bile salt secretion is associated with bile duct injury after human liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 41: 1017-1025 [PMID: 15582136 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.023]

54 Zimmerman MA, Tak E, Ehrentraut SF, Kaplan M, Giebler A, Weng T, Choi DS, Blackburn MR, Kam I, Eltzschig HK, Grenz A. Equilibrative nucleoside transporter (ENT)-1-dependent elevation of extracellular adenosine protects the liver during ischemia and reperfusion. *Hepatology* 2013; 58: 1766-1778 [PMID: 23703920 DOI: 10.1002/hep.26505]

55 Fouassier L, Beaussier M, Schiffer E, Rey C, Barbu V, Mergey M, Wendum D, Callard P, Scoazec JY, Lasnier E, Stieger B, Lienhart A, Housset C. Hypoxia-induced changes in the expression of rat hepatobiliary transporter genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G25-G35 [PMID: 17615179 DOI: 10.1152/ajpgi.00175.2006]

56 Tanaka Y, Chen C, Maher JM, Klaassen CD. Ischemia-reperfusion of rat livers decreases liver and increases kidney multidrug resistance associated protein 2 (Mrp2). *Toxicol Sci* 2008; 101: 171-178 [PMID: 17959626 DOI: 10.1093/toxsci/kfm261]

57 Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 1 [PMID: 19133130 DOI: 10.1186/1750-1172-4-1]

58 Sticova E, Elleder M, Hulkova H, Luksan O, Sauer M, Wunschova-Moudra I, Novotny J, Jirsa M. Dubin-Johnson syndrome coinciding with colon cancer and atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 946-950 [PMID: 23429660 DOI: 10.3748/wjg.v19.i6.946]

59 Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, Wanty C, Fischler B, Jacquemin E, Wali S, Blanchard S, Nielsen IM, Bourke B, McQuaid S, Lacaille F, Byrne JA, van Eerde AM, Kolho KL, Klomp L, Houwen R, Bacchetti P, Lobritto S, Hupertz V, McClean P, Mieli-Vergani G, Shneider B, Nemeth A, Sokal E, Freimer NB, Knisely AS, Rosenthal P, Whitington PF, Pawlowska J, Thompson RJ, Bull LN. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol* 2010; 53: 170-178 [PMID: 20447715 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.034]

60 Khabou B, Siala-Sahnoun O, Gargouri L, Mkaouar-Rebai E, Keskes L, Hachicha M, Fakhfakh F. In silico investigation of the impact of synonymous variants in ABCB4 gene on mRNA stability/structure, splicing accuracy and codon usage: Potential contribution to PFIC3 disease. *Comput Biol Chem* 2016; 65: 103-109 [PMID: 27788395 DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2016.10.008]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1438-1445

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1438

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

述评 EDITORIAL

慢传输型便秘外科治疗进展

魏 东

背景资料
目前慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)的发病机制尚未完全明确, 外科治疗仍是STC的重要治疗手段. 近三十年来, 国内外治疗STC手术方法出现多样性, 各中心报道的临床疗效也不尽相同, 标准化外科治疗STC手术方法可能为更多的患者解决病痛, 提高生活质量.

魏东, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所 河南省洛阳市 471031

魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胃肠肿瘤、结直肠肿瘤、便秘外科治疗方面的研究.

基金项目: 河南省科技攻关基金资助项目, No. 152102310013.

作者贡献分布: 本文由魏东独立完成.

通讯作者: 魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 471031, 河南省洛阳市高新区华夏路2号, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所. wd150yyw5k@yeah.net
电话: 0379-64169319

收稿日期: 2017-03-02
修回日期: 2017-03-29
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-06-08

Progress in surgical treatment of slow transit constipation

Dong Wei

Dong Wei, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, He'nan Province, China

Supported by: He'nan Province Science and Technology Research Project, No. 152102310013.

Correspondence to: Dong Wei, Professor, Chief Physician, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, 2 Huaxia Road, High-tech District, Luoyang 471031, He'nan Province, China. wd150yyw5k@yeah.net

Received: 2017-03-02
Revised: 2017-03-29
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-06-08

Abstract

In recent years, the incidence of chronic constipation has showed a slow upward trend. Slow transit constipation (STC) is the most common type of chronic constipation, and surgical treatment is one of the important means for the treatment of STC. Because the etiology and pathogenesis of STC are not completely clear, and preoperative examinations cannot precisely localize the lesion in the colon, many surgical procedures for STC have emerged. In the past 30 years, surgical treatment of STC has experienced the transition from simple procedure to complex and even individualized procedure, from a single surgical approach to a variety of surgical methods, and from open surgery to laparoscopic minimally invasive surgery. In this paper, we will review the progress of surgical treatment of STC.

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

Key Words: Slow transit constipation; Surgical procedures; Surgical methods

Wei D. Progress in surgical treatment of slow transit constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1438-1445 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1438.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1438

摘要

近年来, 慢性便秘呈缓慢上升趋势, 慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是慢性便秘最常见的一种类型, 外科治疗是STC治疗的重要手段. 由于目前对于STC的发病原因及发病机制尚未完全明确, 及术前缺乏精确定位病变结肠的检查方法, 导致治疗STC手术方法的多样性. 近三十年来, 随着医学

同行评议者
王永兵, 兼职教授, 主任医师, 上海市浦东新区人民医院外一病区; 杨柏霖, 主任医师, 南京中医药大学附属医院

技术的不断进步, STC的外科治疗不断发展, 手术方法不断创新; 手术方法经历了从简单到复杂再到个体化选择, 从单一手术方法到多种手术方法选择, 从经腹开放手术到腹腔镜微创手术. 本文从STC的术式产生和发展过程来阐述STC外科治疗疗效和进展.

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

关键词: 慢传输型便秘; 外科手术; 手术方法

核心提要: 慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)的外科治疗是STC内科治疗失败后的最重要手段之一, 近三十年来随着对STC发病原因和机制进一步认识, 手术方法和治疗效果得到了很大的提高; 微创和个体化治疗是外科治疗的重要手段, 而缓解便秘的症状和减少并发症的发生率是外科治疗的追求目标.

魏东. 慢传输型便秘外科治疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1438-1445 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1438.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1438

0 引言

顽固性便秘是一种常见的症候群, 随着社会生活习惯和饮食结构的改变, 近年来便秘的发病率逐年提高. 流行病学调查显示, 西方国家便秘的发生率为2%-27%[1], 韩国便秘的平均发病率为16.5%[2], 中国缺乏权威慢性便秘的发病资料, 有学者报道[3]中国功能性便秘的发病率约为10%-15%. 在排除了器质性和代谢性疾病所导致的便秘后, 慢性便秘可分为3个亚型: 慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)、出口梗阻型便秘和混合型便秘, 其中STC占慢性便秘的45.5%. STC的概念于1986年由Proton和Lennar-Joners最先提出, 经过了三十年的认识, 目前认为STC是一类以肠道内粪便的传输过程缓慢为主要特点的顽固性功能性便秘, 以老年人和育龄期妇女最为多见. 由于对STC的发病机制尚未完全认清, 内科保守治疗长期疗效欠佳, 不能从根本上解决问题[4], 因此外科干预是STC非手术治疗失败后的最后手段. 1908年Lane[5]首次报道了经腹行结肠切除或结肠转流术治疗慢性顽固性便秘; 1986年Preton和Lennarel-Joners首次提出了STC的概念[6], 并将结肠切除术治疗便秘的适应证限定为确诊STC的患者, 经过百年间许多学者的临床实践, 为SCT患者提供了丰富有效的治疗手段, 从结肠全切除术到结肠次全切除术, 从保留回盲部的顺蠕动吻合到逆蠕动吻合, 从单一手术方法到联合手术方法的个体化选择, 从开腹手术到微创手术. 手术方法的创立和发展不仅有效的改善患者的便秘症状, 而且减轻了痛苦, 减少了术后并发症, 提高了患者的生活质量. 本文主要从SCT的外科手术的进展方面进行综述.

研发前沿
结肠次全切除逆蠕动盲直吻合术有望成为最适合国人的手术方式, 但手术方式仍需进一步标准化, 临床疗效需多中心、大宗临床病例的验证.

1 结肠部分切除

早在1908年就有采用结肠切除或全结肠切除治疗便秘的文献报道, 当时没有STC的概念, 人们只是把便秘作为常见的消化系症状, 直到患者出现不能忍受的腹痛腹胀及肠梗阻时才选择手术治疗. 手术方式没有明确的标准, 主要有结肠部分切除及全结肠切除两种手术方法. 1986年Preton和Joners提出了STC的概念, 人们对STC有了新的认识, 并提出了结肠切除适用于STC.

采用结肠部分切除是由于当时对STC的认识不足, 而且STC又是良性疾病. 结肠部分切除创伤小, 手术方法简单, 是20世纪80年代以前的主要术式. 早期结肠部分切除多为乙状结肠切除, 主要原因是乙状结肠游离, 切除比较容易, 另一方面STC患者大便干结易停留在乙状结肠, 造成肠梗阻或乙状结肠扭转; 早期文献报道该术式近期疗效良好, 远期疗效差, 复发率高, 相关文献报道该术式术后便秘复发率高达50%[7,8]以上. 1991年Wexner提出了通过对病变结肠段的定位采取选择性慢传输结肠段切除, 主要根据结肠传输试验和结肠压力测定检查结果确定动力障碍局限于某一肠段, 然后对该肠段进行切除. 由于各种功能检查本身的局限性, 难以精准确定病变的肠段, 因此该手术方法效果并不理想. 近年出现通过闪烁扫描结肠传输试验和全结肠内测压试验, 提高了准确定位发生病变的结肠段的概率. 2002年Lundin等[9]采用这一检查手段对28例便秘患者进行了节段肠管切除, 其中23例近期疗效满意, 但无远期疗效报道. 结肠部分切除从理论上讲是治疗STC最理想的手术方法, 但因目前尚缺乏可以精准可靠的确定存在动力障碍的分段结肠检查方法, 因此该术式不作为结肠STC的常规术式. 相信随着人们对STC的发病机制的

创新盘点
本文系统地比较了治疗STC的各种手术方式的优劣, 对指导临床医生选择合适的手术方式提供了依据.

进一步认识, 更精准的结肠肠动力学检查方法的出现, 精准的结肠部分切除将是最合理的STC手术方法.

2 全结肠切除

2.1 全结肠切除回直肠吻合术 全结肠切除回直肠吻合术(total colectomy with ileorectal anastomosis, TAC-IRA), 即切除从回肠末端至直肠上段范围内的结肠行回肠直肠吻合, 该术式适用于全结肠动力障碍的STC患者. 由于该术式切除了导致STC的大部分病灶, 相对缩短了肠腔内容物的运输时间, 使更多的液性粪便进入直肠, 可明显改善患者的排便困难症状. 该术式早在20世纪初就被应用于临床, 至今仍然是STC的主流术式[10,11]. 多数研究表明IRA术后的结果是良好的, 患者满意率在80%-100%. 美国Mayo clinic对110例患者长达11年的随访结果显示[12]: 所有患者的症状均有明显改善, 83%的患者不需要药物可保持大便规律, 85%的患者对手术的结果满意. Arebi等[13]分析了1443例手术治疗的慢性便秘患者, 其72%为IRA手术, 88%的患者都取得了满意的效果. 刘宝华[14]总结了近10年国内外文献报道IRA治愈率, 国内为92.5%(75%-100%), 国外为84.9%(65%-100%). 由于该术式术后长期有效率高, 手术彻底, 术后复发率低, 使该术式成为最传统有效的外科治疗STC的术式, 一直被广泛采用[12,15]. 但是该术式的缺点是并发症较多, 主要问题为肠梗阻、顽固性腹泻及大便失禁, 主要原因是IRA手术切除全部结肠手术创伤大, 切除了回肠末端、盲肠和回盲瓣, 回盲瓣的限制和逆蠕动功能丧失. 刘宝华[14]总结近十年国内外文献, 结果显示IRA术后肠梗阻发生率: 国内为7.4%(9/121), 国外为11.4%(31/272); IRA术后腹泻发生率: 国内为13.2%(16/121), 国外为2.6%(7/272). King等[16]报道该术式术后有30%的患者出现腹泻, 10%出现黏连性肠梗阻. Vaizey等[17]报道该术式长期有效率90%, 但有20%的患者术后出现腹泻或排便失控. 为延缓排空时间, 减轻腹泻, 2015年Chen等[18]采用全结肠切除逆蠕动侧侧回直肠吻合手术治疗STC的对比研究, 短期疗效满意, 减少了排便次数, 改善了生活质量, 但是远期疗效尚无进一步随访. 尽管IRA手术尚有不尽人意之处, 但是从便秘复发率低的角度来看, 全结肠切除术仍然是治疗STC很好的术式.

2.2 全结肠直肠切除回肠储袋肛管吻合 该术式主要针对于行IRA术后回直肠吻合口瘘, 术后便秘复发和手术失败者, 不作为STC的常规治疗手段. 2003年Kalbassi等[19]报道15例直肠无力的顽固性便秘患者行全结肠切除回肠储袋肛管吻合, 术后并发症较多, 2例严重下腹部和盆腔疼痛, 尽管储袋功能正常, 仍需切除储袋; 5例肠梗阻, 2例吻合口狭窄, 3例出现储袋阴道瘘. 2012年练磊等[20]报道行该手术的患者在术后会出现排尿障碍, 储袋炎症, 吻合口瘘等并发症; Southwell[21]研究发现该术式手术时间长, 术后恢复慢, 远期的随访中还发现患者存在肛门失禁、腹泻、肠梗阻等并发症, 二次手术率高达10%以上. 近10年来, 采用全结肠直肠切除回肠肛管吻合术的文献少, 而且并发症多, 手术创伤大. 因此, 采用该术式治疗STC要严格掌握手术适应证.

2.3 回肠造口术和顺行结肠灌洗术 回肠造口术作为功能损毁大, 术后生活质量差的STC患者的手术治疗方式, 临床实践中很少被患者所接受; 常作为不能耐受全结肠切除术患者一种备用术式, 此术式具有操作简单、创伤小、手术时间短、术后恢复快等优点. 常用于老年、营养不良和合并严重精神障碍患者, 也可用于手术出现吻合口瘘、吻合口狭窄等严重并发症时或效果不佳证实有全小肠传输延缓的患者. 2005年Scarpa等[22]报道24例便秘患者行回肠造口术, 术后6例造口回缩, 3例造口周围脓肿, 2例造口旁疝, 并发症发生率高达45.83%; 但是Meurette等[23]报道回肠造口手术应用于老年体弱的便秘患者时, 能够明显改善, 提高患者生活质量. 因此在临床工作中要综合考虑, 慎重选择该手术方式.

国外早在1990年就报道了顺行结肠灌洗术治疗顽固性便秘, 包括两种方法: 一种是通过阑尾腹壁造口, 另一种是将末端回肠切断, 近端与升结肠吻合, 远端腹壁造口, 通过阑尾和远端回肠插入灌洗管至盲肠进行顺行结肠灌洗. Meurette等[23]报道了22例手术患者, 随访了2-100 mo, 8例需要再次手术, 手术成功率只有50%; Rongen等[24]认为顺行结肠灌洗术创伤小, 治疗顽固性便秘临床效果好, 但是该术式术后并发症多, 再次手术率高. 在国内没有该术式临床应用的报道. 因此, 顺行结肠灌洗术

不能作为一种常规STC手术治疗方法.

3 次全结肠切除

IRA在改善STC患者排便困难的症状, 缓解大便干结方面有目共睹, 而且长期有效率高, 复发率低, 是一种安全可靠的手术方法. 但是由于IRA术后腹泻和肠梗阻发生率高, 尤其是术后顽固性腹泻给患者和医生都带来了很大困扰, 为了解决术后并发症, 外科医生开始使用次全结肠切除治疗STC.

3.1 次全结肠切除回肠乙状结肠吻合术 为了改善结肠TAC-IRA术后腹泻、肛门失禁和肠梗阻的发生, 保留乙状结肠的回肠乙状结肠吻合术(ileosigmoidal anastomosis, ISA)应运而生, 通过保留乙状结肠可以增加储存及吸收功能, 减少结肠的切除及盆腔操作可降低小肠梗阻. 2008年Feng等[25]报道了45例ISA治疗结肠STC的疗效, 术后1年大便平均15.5次/wk, 3例需要泻剂, 1例需灌肠, 3例发生小肠梗阻, 2例腹泻, 1例肛门失禁. 由于乙状结肠的长度因人而异, 很不确定, 所保留的乙状结肠的长度又没有客观标准, 对术后的疗效有较大影响. 一些学者认为, ISA增加了术后便秘复发的概率, 导致50%患者术后需改行结肠全切除术. 因此该术式在临床工作及国内外文献中较少应用和报道.

3.2 次全结肠切除盲直肠吻合术 次全结肠切除盲直肠吻合术(subtotal colectomy with cecal-rectal anastomsis, SCCRA)的手术方法按照肠管吻合方式区分, 又可分为顺蠕动盲直肠吻合和逆蠕动盲直肠吻合. 顺蠕动盲直肠吻合术以升结肠与直肠端端吻合, 而逆蠕动盲直肠吻合术则以盲肠底部与直肠上端行端端和端侧吻合. 1955年Lillehei等[26]首先提出了顺蠕动盲直肠吻合术的手术方式并将其应用到临床, 后来Pefier等又进行了重新设计. 具体的手术方式为结肠次全切除后, 升结肠和直肠断端行顺蠕动的端端吻合, 保留的回盲部从右向左进行180度旋转, 这样盲肠被固定在左侧髂窝中. 在旋转过程中, 结肠系膜在主动脉前方通过, 这种吻合方式有可能造成术后小肠梗阻及血管扭转. 1963年Deloyers[27]及后来的Zinzindohoué[28]对顺蠕动吻合方式进行了改进, 使回盲部行头尾向旋转, 但这样仍不可避免结肠系膜及回结肠血管的扭转. 1984年Ryan等[29]报道了一种新的直肠和盲肠的端侧吻合方法(直肠端、盲肠侧壁), 该手术方法可以避免盲肠的过度旋转, 但是也不能完全避免回盲部血管的旋转引起盲肠血管障碍的可能. 正是认识到这些方法的不足, Sarli等[30]1992年首先将结SCACRA应用于STC的治疗, 该手术方式无需扭转回盲部, 盲肠底部和直肠残端直接进行吻合, 更好的保留了回盲部的功能, 是一种更加符合生理解剖的手术方法. 2001年报道了采用该术式的10例患者疗效, 术后1 mo平均排便次数为2.2次/d, 1年后平均排便次数为1.3次/d, 大便成形, 都没有大便失禁, 无1例患者需继续使用泻剂, 患者对手术的满意率达100%; 2007年Marchesi等[31]对1组采用SCACRA手术的43例较大宗患者进行了研究, 其中1例发生吻合口瘘, 1例术后因盲肠扩张进行了二次手术行回直肠吻合, 其余患者术后排便明显改善, 该研究与Fitz Harris报道的顺蠕动盲直肠吻合术手术资料比较, 术后控便明显改善, 2007年江丛庆等[32]报道了17例SCACRA进行了远期疗效随访, 所有SCACRA手术患者手术1年后均对排便和手术效果满意, 但是该术式术后存在的最大问题是术后的腹痛和腹胀, Marchesi等[31]报道术后腹痛发生率64.7%(11/17), 其中频繁腹痛占11.8%(2/17); Jiang等[33]报道腹痛17.1%, 腹胀23.5%. 尽管如此SCACRA与顺蠕动盲直肠吻合术和TAC-IRA相比, SCACRA可减少术后并发症发生率, 提高患者生活质量, 具有较高的临床应用价值.

虽然在1991年Sarli就首先报道了应用SCACRA治疗STC, 但二十多年过去了, 相关的研究仍非常少, 我们不但需要多中心的RCT研究来评价这一手术方法的效果, 单中心的较大宗的回顾性研究也非常有意义. 从各中心的报道资料来看, 直肠离断处在骶骨岬下方与腹膜返折之间, 约距腹膜返折上方5-8 cm, 而升结肠的保留长度在各中心明显不同, 到目前为止仍没有统一的标准. Sarli等[30]最初设计的手术方式为回盲部保留升结肠长度为10-15 cm, Marcheli等[31]在较晚的报道中将这一保留长度描述为10 cm, Iannelli等[34]则更模糊的提出要保留长度为几厘米; 江丛庆等[32]认为升结肠保留长度以7-10 cm为宜, 保留过长术后便秘治疗效果不佳, Jiang等[33]在2008年报道中手术方法与Sarli的区别在于升结肠保留长度从10-15 cm缩短到5-7 cm, 在术后腹痛发生率17.6%(3/17)

应用要点
本文针对不同的STC患者, 准确的进行术前评估, 制定个体化手术方案, 可解决便秘的症状, 减少术后并发症, 提高患者的生活质量.

同行评价
本文对慢传输型便秘的外科治疗进展进行了系统全面的描述, 研究内容重要且提供了充足有意义的信息, 学术价值高, 可读性强.

较64.7%(11/17)明显改善. 2015年Wei等[35]通过比较SCACRA回盲部保留10-15 cm与保留2-3 cm升结肠术后1年疗效对比, 保留2-3 cm升结肠腹痛腹胀的发生明显减少(P<0.01), 缩短回盲部保留长度能够改善患者预后. 他认为SCACRA手术保留回盲部不在于保留的长度, 而在于保留回盲瓣本身的功能, 保留回盲部不宜过长, 推荐保留回盲瓣上缘向上2-3 cm升结肠.

SCACRA能够有效地减少术后大便次数, 降低术后肠梗阻的发生率, 改善患者预后, 提高患者术后生活质量, 已成为国内治疗成人STC的最主要方式. 2013年魏东等[36]报道了40例SCACRA手术患者长期疗效随访结果, 术后12 mo患者的排便次数1.7次/d, 无排便失禁, 便秘症状明显改善, 生活质量提高. 但各中心手术方法不尽相同, 报道的并发症和便秘复发的结果也差异很大, 需进一步标准化结肠次全切除盲直肠吻合术的手术方式.

4 结肠旷置术

根据目前的研究结果IRA手术和CRA手术都有不错的疗效; 2013年刘宝华等[37]报道了对IRA和CRA两种术式的长期疗效和营养健康状态的影响, 术后2年大便次数≥5次/d, IRA组12.5%(5/40); CRA组6.3%(2/32); 腹痛和腹胀: IRA组12.5%(5/40), 7.5%(3/40); CRA组3.1%(1/32), 3.1%(1/32); IRA组有2例大便失禁. 对手术的满意率IRA组95%(38/40), CRA组96.9%(31/32), 2组术后满意率: IRA组95%(38/40), CRA组96.9%(31/32). 2组术后满意率都很高, 但是两种术式手术创伤都较大, 均不适合进行较大手术的老年高龄合并全身其他脏器系统疾病的STC患者, 结肠旷置术对于这类患者有较好的适应证.

结肠旷置术治疗STC在我国开展比较广泛的一种术式, 手术方法是指不切除结肠, 切断末端回肠或升结肠近端, 乙状结肠或直肠上端, 将回肠或回盲部与乙状结肠或直肠行端侧吻合. 2003年代全武等[38]报道了26例STC患者行逆蠕动盲直肠吻合术, 术后6 mo排便3.2次/d, 无肛门失禁, 术后患者的生活质量得到明显改善; 2013年刘宝华等[39]总结了近10年国内13篇文献报道结肠旷置术, 共186例, 治愈率达93.5%(76.9%-100%), 而且并发症少. 结肠旷置术具有手术创伤小, 术后恢复快, 围手术期并发症少的优点[40], 最大限度保留了部分功能的结肠, 且术后便秘症状很快消失, 生活质量明显提高, 但是结肠旷置术的缺点也非常明显. 因旷置结肠为盲襻, 术后腹胀、腹痛的症状仍然存在, 影响了手术疗效, 部分患者需再次手术. 魏东等[41]报道的26例行结肠旷置老年STC患者术后仍有明显腹痛患者占26.92%(7/26). 一旦出现结肠综合征患者往往需要定期灌肠或结肠水疗排空粪便, 严重者需要再次手术, 因此该术式不作为常规术式推广, 仅适用于高龄老年合并其他脏器系统疾病的STC患者的个体化手术方法.

5 腹腔镜在STC中的应用

STC是一种良性疾病, 患者手术治疗是为了提高生活质量, 对手术的创伤、美容和效果要求很高, 腹腔镜微创手术最符合STC患者的要求. 随着腹腔镜技术在外科领域的广泛应用, 技术逐渐成熟, STC的手术治疗也由传统的开腹手术逐渐到手助腹腔镜手术, 再到腹腔镜辅助手术, 并且有越来越多的患者和医生选择和应用腹腔镜微创治疗. 1994年Leahy等[42]设计了在手的辅助下利用腹腔镜施行结肠手术, 2008年Hsiao等[43]报道了手助腹腔镜结肠全切除回直肠吻合术, 术后取得了良好的效果, 且手术时间短, 中转开腹率低等优点. 1997年, Ho等[44]首次采用腹腔镜结肠全切除治疗STC; 2005年Kessler等[45]的研究证实腹腔镜全结肠切除术是一种安全可行的治疗STC的手术方式; 2015年魏东等[46]报道了80例腹腔镜结肠全切除逆蠕动盲直肠吻合术治疗STC取得了很好的疗效, 且具有创伤小、出血少、痛苦少、恢复快、住院时间短、并发症少及手术切口更美观等优势, 患者更乐于接受, 增加了治疗的依从性. 目前单孔腹腔镜[47]和机器人技术也已应用在STC手术治疗中, 2014年赵松等[48]首先报道了单孔腹腔镜结肠次全切除术治疗STC, 近期取得了良好效果. 由于腹腔镜微创所具备优势, 利用腹腔镜治疗STC已成为多数外科医生的首选[49]. 但是制约其普及的因素主要有: (1)腹腔镜结肠全切除和次全切除手术范围大, 手术平面多, 难度大, 尤其是横结肠肝脾区解剖难, 易发生脏器损伤; (2)腹腔镜下组织结构、解剖层次复杂, 涉及腹腔内多个视野, 需至少二

次更换镜头位置, 手术时间长; (3)对手术医生要求高, 学习曲线长. 相信随着便秘手术方式的进一步合理化以及腹腔镜技术的发展, 微创外科手术在STC治疗中将扮演更重要的角色[50].

6 结论

虽然STC确切的发病机制尚不完全明确及术前缺乏精准定位病变结肠的检查方法, 是导致STC手术治疗多样化的原因. 而且对于STC的手术方案, 没有哪一种十全十美的, TAC-IRA和SCACRA是目前国内外外科医生采用较多的治疗STC的手术方式, 经大量的临床实践证实治疗效果好, 便秘复发率低, 并发症少, 患者满意率高, 是目前治疗STC最主要的两种手术方法. 结肠旷置术手术方法简单, 但有显著不足, 只适合老年且全身情况较差的STC患者. 顺行结肠灌洗术, 回肠造口术以及全结肠切除回肛门吻合术, 由于存在问题较多, 不能作为常规手术方式选择; 而创伤小、恢复快的腹腔镜微创手术具有很大的优势, 值得临床大力推广, 是今后外科医师需要掌握治疗STC的最主要技术手段. 随着外科技术的进步, 对STC发病机制研究日益深入, 以及术前评估手段逐渐完善, 设计手术创伤小, 术后恢复快, 术式简单且适合不同患者的个体化手术方案, 不仅能解决便秘的症状, 减少术后并发症, 提高患者的生活质量, 也能提高我国STC的外科治疗整体水平.

7 参考文献

1 Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3130-3137 [PMID: 11721760 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05259.x]

2 Jun DW, Park HY, Lee OY, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS, Lee MH, Lee DH, Kee CS. A population-based study on bowel habits in a Korean community: prevalence of functional constipation and self-reported constipation. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1471-1477 [PMID: 16832618 DOI: 10.1007/s10620-006-9087-3]

3 李迪夫, 刘铜军. 慢传输型便秘外科治疗的主要术式及疗效. 中华结直肠疾病电子杂志 2016; 5: 68-71

4 Croaker GD, Pearce R, Li J, Nahon I, Javaid A, Kecskes Z. Idiopathic slow transit constipation is rare. But delayed passage of meconium is common in the constipation clinic. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 1153-1159 [PMID: 17972085 DOI: 10.1007/s00383-007-2021-8]

5 Lane WA. Remarks on the results of the operative treatment of chronic constipation. *Br Med J* 1908; 1: 126-130 [PMID: 20763645 DOI: 10.1136/bmj.1.2455.126]

6 Knowles CH, Scott M, Lunniss PJ. Outcome of colectomy for slow transit constipation. *Ann Surg* 1999; 230: 627-638 [PMID: 10561086 DOI: 10.1097/00000658-199911000-00004]

7 于永铎. 慢传输型便秘外科不同手术方法的疗效观察与评价. 结直肠肛门外科 2008; 14: 155-159

8 Riss S, Herbst F, Birsan T, Stift A. Postoperative course and long term follow up after colectomy for slow transit constipation--is surgery an appropriate approach? *Colorectal Dis* 2009; 11: 302-307 [PMID: 18513193 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01592.x]

9 Lundin E, Karlbom U, Påhlman L, Graf W. Outcome of segmental colonic resection for slow-transit constipation. *Br J Surg* 2002; 89: 1270-1274 [PMID: 12296895 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02213.x]

10 Perrier G, Peillon C, Testart J. Modifications of the Deloyers procedure in order to perform a cecal-rectal anastomosis without torsion of the vascular pedicle. *Ann Chir* 1999; 53: 254 [PMID: 10339871]

11 张东铭. 盆底肛直肠外科理论与临床. 北京: 人民军医出版社, 2011: 411

12 Hassan I, Pemberton JH, Young-Fadok TM, You YN, Drelichman ER, Rath-Harvey D, Schleck CD, Larson DR. Ileorectal anastomosis for slow transit constipation: long-term functional and quality of life results. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1330-1336; discussion 1336-1337 [PMID: 17175451 DOI: 10.1016/j.gassur.2006.09.006]

13 Arebi N, Kalli T, Howson W, Clark S, Norton C. Systematic review of abdominal surgery for chronic idiopathic constipation. *Colorectal Dis* 2011; 13: 1335-1343 [PMID: 20969711 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02465.x]

14 刘宝华. 慢传输型便秘手术方式及其对疗效影响. 中国实用外科杂志 2013; 33: 986-989

15 Pluta H, Bowes KL, Jewell LD. Long-term results of total abdominal colectomy for chronic idiopathic constipation. Value of preoperative assessment. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 160-166 [PMID: 8620782 DOI: 10.1007/BF02068070]

16 King SK, Sutcliffe JR, Ong SY, Lee M, Koh TL, Wong SQ, Farmer PJ, Peck CJ, Stanton MP, Keck J, Cook DJ, Chow CW, Hutson JM, Southwell BR. Substance P and vasoactive intestinal peptide are reduced in right transverse colon in pediatric slow-transit constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 883-892, e234 [PMID: 20529207 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01524.x]

17 Vaizey CJ, Kamm MA. Prospective assessment of the clinical value of anorectal investigations. *Digestion* 2000; 61: 207-214 [PMID: 10773727 DOI: 10.1159/000007759]

18 Chen W, Jiang CQ, Qian Q, Ding Z, Liu ZS. Antiperistaltic Side-to-Side Ileorectal Anastomosis is Associated with a Better Short-Term Fecal Continence and Quality of Life in Slow Transit Constipation Patients. *Dig Surg* 2015; 32: 367-374 [PMID: 26302872 DOI: 10.1159/000437234]

19 Kalbassi MR, Winter DC, Deasy JM. Quality-of-life assessment of patients after ileal pouch-anal anastomosis for slow-transit constipation with rectal inertia. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1508-1512 [PMID: 14605570 DOI: 10.1097/01.

DCR.0000089123.42688.94]
20 练磊, 沈博. 储袋炎及回肠肛管储袋功能障碍的诊断与治疗. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 412
21 Southwell BR. Colon lengthening slows transit: is this the mechanism underlying redundant colon or slow transit constipation? *J Physiol* 2010; 588: 3343 [PMID: 20843833 DOI: 10.1113/jphysiol.2010.196121]
22 Scarpa M, Barollo M, Keighley MR. Ileostomy for constipation: long-term postoperative outcome. *Colorectal Dis* 2005; 7: 224-227 [PMID: 15859958 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00810.x]
23 Meurette G, Lehur PA, Coron E, Regenet N. Long-term results of Malone's procedure with antegrade irrigation for severe chronic constipation. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 209-212 [PMID: 20299171 DOI: 10.1016/j.gcb.2009.12.009]
24 Rongen MJ, van der Hoop AG, Baeten CG. Cecal access for antegrade colon enemas in medically refractory slow-transit constipation: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1644-1649 [PMID: 11711737 DOI: 10.1007/BF02234385]
25 Feng Y, Jianjiang L. Functional outcomes of two types of subtotal colectomy for slow-transit constipation: ileosigmoidal anastomosis and cecorectal anastomosis. *Am J Surg* 2008; 195: 73-77 [PMID: 18082545 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.02.015]
26 Lillehei RC, Wangensteen OH. Bowel function after colectomy for cancer, polyps, and diverticulitis. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 163-170 [PMID: 13251858 DOI: 10.1001/jama.1955.02960200009003]
27 Deloyers L. Suspension of the right colon permits without exception preservation of the anal sphincter after extensive colectomy of the transverse and left colon (including rectum). technic -indications- immediate and late results. *Lyon Chir* 1964; 60: 404-413 [PMID: 14167748]
28 Zinzindohoué F. Difficult colo-colonic or colorectal anastomoses: trans-mesenteric anastomoses and anastomoses with right colonic inversion. *Ann Chir* 1998; 52: 571-573 [PMID: 9752509]
29 Ryan JA, Oakley WC. Cecoproctostomy. *Am J Surg* 1985; 149: 636-639 [PMID: 3993845 DOI: 10.1016/S0002-9610(85)80145-8]
30 Sarli L, Costi R, Sarli D, Roncoroni L. Pilot study of subtotal colectomy with antiperistaltic cecoproctostomy for the treatment of chronic slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1514-1520 [PMID: 11598483 DOI: 10.1007/BF02234608]
31 Marchesi F, Sarli L, Percalli L, Sansebastiano GE, Veronesi L, Di Mauro D, Porrini C, Ferro M, Roncoroni L. Subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectal anastomosis in the treatment of slow-transit constipation: long-term impact on quality of life. *World J Surg* 2007; 31: 1658-1664 [PMID: 17541684 DOI: 10.1007/s00268-007-9111-6]
32 江从庆, 钱群, 艾中立, 何跃明, 刘志苏, 胡金香, 郑科炎, 吴云华. 结肠次全切除逆蠕动盲直吻合术治疗慢传输型便秘的远期疗效. 中华外科杂志 2007; 45: 1041-1043
33 Jiang CQ, Qian Q, Liu ZS, Bangoura G, Zheng KY, Wu YH. Subtotal colectomy with antiperistaltic cecoproctostomy for selected patients with slow transit constipation-from Chinese report. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1251-1256 [PMID: 18696088 DOI: 10.1007/s00384-008-0552-7]
34 Iannelli A, Piche T, Dainese R, Fabiani P, Tran A, Mouiel J, Gugenheim J. Long-term results of subtotal colectomy with cecorectal anastomosis for isolated colonic inertia. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2590-2595 [PMID: 17552007 DOI: 10.3748/wjg.v13.i18.2590]
35 Wei D, Cai J, Yang Y, Zhao T, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang J, Cai F. A prospective comparison of short term results and functional recovery after laparoscopic subtotal colectomy and antiperistaltic cecorectal anastomosis with short colonic reservoir vs. long colonic reservoir. *BMC Gastroenterol* 2015; 15; 1251-1256 [PMID: 25887580 DOI: 10.1186/s12876-015-0257-7]
36 魏东, 蔡建, 赵艇, 张远耀, 张剑锋, 吕兵兵, 李明, 曹永丽, 杨微微. 腹腔镜结肠次全切除逆蠕动盲直肠吻合术治疗慢传输型便秘长期疗效观察. 中国实用外科杂志 2013; 33: 954-957
37 刘宝华, 魏东, 杨向东, 高峰, 钱群, 李凡, 付涛, 屈景辉, 任彦武, 江从庆, 童卫东, 张安平, 李春穴, 吴劲松, 李光焰. 不同术式对慢传输型便秘患者的疗效、营养和健康状况的影响. 第三军医大学学报 2013; 35: 2265-2269
38 代全武, 喻家菊, 兰明银, 喻琳, 刘全, 黄东, 罗芳. 结肠旷置术治疗顽固性慢传输型便秘. 中华胃肠外科杂志 2003; 6: 394-396
39 刘宝华, 付涛. 慢传输型便秘的外科治疗进展. 第三军医大学学报 2013; 35: 2255-2258
40 丁召, 陈钰, 钱群. 全结肠旷置加回直逆蠕动侧侧吻合术治疗高龄慢传输型便秘. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 637-640
41 魏东, 蔡建, 赵艇, 张剑锋, 张远耀, 杨维维. 腹腔镜结肠旷置逆蠕动盲直肠吻合术治疗老年慢传输型便秘的临床效果. 第三军医大学学报 2013; 35: 2270-2273
42 Leahy PF, Barmenberg JJ, Meijer DW. Laparoscopic colon surgery: a difficult operation made easy. *Surg Endosc* 1994; 8: 992
43 Hsiao KC, Jao SW, Wu CC, Lee TY, Lai HJ, Kang JC. Hand-assisted laparoscopic total colectomy for slow transit constipation. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 419-424 [PMID: 18193433 DOI: 10.1007/s00384-007-0431-7]
44 Ho YH, Tan M, Eu KW, Leong A, Choen FS. Laparoscopic-assisted compared with open total colectomy in treating slow transit constipation. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 562-565 [PMID: 9287926 DOI: 10.1111/j.1445-2197.1997.tb02039.x]
45 Kessler H, Hohenberger W. Laparoscopic total colectomy for slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 860-861 [PMID: 15768180 DOI: 10.1007/s10350-005-0036-6]
46 魏东, 蔡建, 赵艇, 张辉, 张远耀, 张剑锋, 曹永丽. 回盲部保留长度对腹腔镜结肠次全切除逆蠕动盲直肠吻合术疗效的影响. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 454-458
47 Fu T, Zhao S, Li F, Liu B, Tong W. Single-incision laparoscopic subtotal colectomy with cecorectal anastomosis for slow transit constipation. *Tech Coloproctol* 2016; 20: 135-137 [PMID: 26568050 DOI: 10.1007/s10151-015-1391-5]
48 赵松, 王李, 童卫东, 叶景旺, 刘正勇, 李凡, 付涛, 刘

宝华. 单孔腹腔镜结肠次全切除联合盲肠直肠逆蠕动吻合术治疗慢传输型便秘. 中华消化外科杂志 2014; 13: 650-653

49 Yu S, Deng JZ, Peng X, Zhou YH, Cheng LQ, Lin YB, Zhu JC, Luo TD. Comparison of laparoscopic subtotal colectomy with posterior vaginal suspension and laparoscopic subtotal colectomy with transvaginal repair for patients with slow-transit constipation complicated with rectocele: a non-randomized comparative study in a single center. *Surg Endosc* 2016; 30: 2759-2765 [PMID: 26487219 DOI: 10.1007/s00464-015-4547-5]

50 Laubert T, Kleemann M, Roblick UJ, Bürk C, Schorcht A, Hildebrand P, Bruch HP. Laparoscopic resection rectopexy as treatment for obstructive defecation syndrome. *Zentralbl Chir* 2012; 137: 357-363 [PMID: 22933009 DOI: 10.1055/s-0032-1315125]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1446-1453

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1446

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

述评 EDITORIAL

消化系肿瘤循环微小RNA研究进展

罗宇霖, 任美萍, 罗 茂

背景资料

循环微小RNA(microRNA, miRNA)作为肿瘤预防、诊疗及预后评估的生物标志物, 不仅可以反应早期肿瘤的存在, 而且可以检测肿瘤的发展、复发情况以及对药物敏感性. 这种“液体活检”的方法可提供非侵袭性的和持续表达的生物标志物, 并且为肿瘤患者个体化治疗提供一种新的策略.

罗宇霖, 任美萍, 罗茂, 西南医科大学药物研究中心 四川省泸州市 646000

罗茂, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事肿瘤血管生物学的基础与临床研究.

基金项目: 四川省教育厅重点基金资助项目, No. 16ZA0178; 泸州市科技局基金资助项目, Nos. 2016LZXNYD-J24, 2016-R-70(11/24), 2016-R-70(8/24).

作者贡献分布: 本文由罗宇霖与任美萍完成; 罗茂审校.

通讯作者: 罗茂, 副研究员, 646000, 四川省泸州市江阳区忠山路3段319号, 西南医科大学药物研究中心.
luomao20050908@163.com
电话: 0830-3161673

收稿日期: 2017-03-18
修回日期: 2017-04-11
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-06-08

同行评议者

王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院; 周南进, 研究员, 江西省医学科学研究所

Circulating microRNAs in digestive system malignancies

Yu-Lin Luo, Mei-Ping Ren, Mao Luo

Yu-Lin Luo, Mei-Ping Ren, Mao Luo, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China.

Supported by: Scientific Research Fund of Sichuan Provincial Education Department, No. 16ZA0178; and the Foundation of Luzhou Municipal Science and Technology Bureau of Sichuan Province, No. 2016LZXNYD-J24, No. 2016-R-70(11/24) and No. 2016-R-70(8/24).

Correspondence to: Mao Luo, Associate Researcher, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, 319 Zhongshan Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. luomao20050908@163.com

Received: 2017-03-18
Revised: 2017-04-11
Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-06-08

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are endogenous small non-coding RNAs (21-25 nt) that regulate mRNA expression at the post-transcriptional level and play important oncogenic or tumor-suppressing roles. Specific miRNA expression profiles have been identified in various types of cancer patients. Recent studies have found that cell-free miRNAs can stably survive in plasma and serum, and their presence in blood has attracted the attention of researchers due to their potential as non-invasive biomarkers. Circulating miRNAs have emerged as tumor-related biomarkers that can not only reflect the presence of tumors in early stages, but also detect tumor development, recurrence, and drug sensitivity. This methodology for liquid biopsy provides non-invasive and regenerative biomarkers and offers a novel treatment strategy for individual cancer patients. This article reviews the recent progress in research of circulating miRNAs in digestive system malignancies, and discusses the potential use of circulating miRNAs as diagnostic markers or therapeutic targets.

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

Key Words: Circulating microRNA; Non-invasive; Biomarker; Digestive system cancer

Luo YL, Ren MP, Luo M. Circulating microRNAs in digestive system malignancies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1446-1453 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1446.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1446

摘要

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性的、21-25个碱基长度的小分子非编码RNA, 在转录后水平调节靶基因mRNA表达, 并在多种肿瘤的发生和发展中过程中发挥重要的促癌或抑癌作用. 不同肿瘤类型有着各自特异性miRNA表达谱. 近来研究发现游离的miRNA可稳定地存在于血清和血浆中, 并作为一个潜在的非侵入性生物标志物, 该研究领域已成为当前临床研究的热点. 循环中的miRNA作为肿瘤相关生物标志物, 不仅可以反应早期肿瘤的存在, 而且可以检测肿瘤的发展、复发情况以及对药物敏感性. 这种“液体活检”的方法可提供非侵袭性的和持续表达的生物标志物, 并且为肿瘤患者个体化治疗提供一种新的策略. 本文综述了近几年循环miRNA在实体瘤尤其是消化系肿瘤的研究进展, 并探讨了其作为消化系恶性肿瘤潜在的诊断标志物或治疗靶点的发展前景.

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

关键词: 循环微小RNA; 非侵袭性; 生物标志物; 消化系肿瘤

核心提要: 本文综述了近年循环微小RNA(microRNA, miRNA)在消化系恶性肿瘤如食道癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌中的研究进展, 展望循环miRNA作为消化系恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗靶点的广阔应用前景.

罗宇霖, 任美萍, 罗茂. 消化系肿瘤循环微小RNA研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1446-1453 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1446.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1446

0 引言

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性的、21-25个碱基长度小分子非编码RNA, 他可以通过与靶mRNA的3'-UTR区互补导致其降解或抑制蛋白翻译, 从而在人体生命活动中具有广泛的调控作用. 近年研究[1]发现不同的肿瘤患者存在特异性差异表达的循环miRNA表达谱, 循环miRNA可作为促癌或抑癌基因参与肿瘤发生、发展、转归过程. 继Mitchell等[2]首次报道循环miRNA可作为实体肿瘤患者的潜在临床诊断标志物之后, 循环miRNA作为肿瘤过程中一种潜在的非侵袭性和持续表达的生物标志物, 已成为近年来临床关注的焦点和前沿热点. 研究[3]指出, “液体活检”这个概念有望给肿瘤患者提供一种理想的个体化治疗策略, 使“精准医学”逐渐发展到临床肿瘤领域. 本文综述了近几年循环miRNA在实体瘤尤其是消化系肿瘤中的研究进展, 揭示消化系肿瘤miRNA参与的分子调控机制, 展望循环miRNA作为消化系恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗靶点的广阔应用前景.

研发前沿

越来越多的研究揭示循环miRNA在消化系肿瘤癌细胞的增殖、分化、浸润、侵袭、转移以及对化疗的敏感性的重要调控机制. 但由于循环miRNA上下游调控网络的复杂性, 以及循环miRNA的分离纯化等实验技术的局限性, 循环miRNA最终发展成为临床上有效的生物标志物还有待更深入的研究工作与临床实践.

1 循环miRNA的生物学特性

Chim等[4]利用qRT-PCR检测孕妇胎盘源血浆中多个miRNA的表达水平, 首次揭示miRNA可存在于循环血液中. 研究[2]表明, 胞外核酸特别是miRNA不仅可以通过细胞裂解如肿瘤细胞的坏死凋亡等过程产生, 也可以通过肿瘤细胞主动分泌生成. Arroyo等[5]研究发现AGO2(agonaute-2)蛋白作为外周血中miRNA的载体参与miRNA介导的沉默抑制作用. Desgagné等[6]研究发现高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)参与人血浆中miRNA运载相关的细胞间信号转导. 此外, miRNA还可通过另一种机制在外周血中的分泌和转运, Kosaka等[7]研究发现外泌体可装载miRNA, 通过神经酰胺依赖的分泌系统释放转运至受体细胞发挥生物学作用. 循环胞外miRNA可通过微囊泡如外泌体或蛋白复合体的形式(如AGO2或HDL蛋白复合体)使肿瘤衍生的内源性miRNA抵制内源性核酸酶降解作用, 并稳定地存在外周血中且易于检测[5-7]. 进一步发现, 这种小分子的核酸不会受极端环境如高温、极酸、极碱以及多次冻融循环的影响, 这些miRNA序列仍维持高度保守性[8,9]. 循环miRNA相对于组织miRNA更加稳定, 而血清或血浆的获取相对于组织更加方便且创伤小, 提示循环miRNA具备作为一种新型的肿瘤临床诊断标志分子的潜力.

2 循环miRNA与消化系恶性肿瘤

2.1 循环miRNA与食道癌 食道癌(esophageal cancer, EC)是一种发生在食管上皮组织细胞的恶性肿瘤, 是世界常见六大恶性肿瘤之一, EC

相关报道

Chiam等研究证实应用多组血浆miRNA联合(RNU6-1/miR-16-5p、miR-25-3p/miR-320、let-7e-5p/miR-15b-5p、miR-30a-5p/miR-324-5-p和miR-17-5p/miR-94-5-p)来鉴别食管腺癌、健康受试者和巴雷斯特食道症患者, 其灵敏性和特异性都要高于单个miRNA的诊断价值, 提示血浆miRNA可作为诊断食管腺癌的生物标志物, 并且联合诊断价值要优于单个miRNA. Wang等研究发现胰腺导管腺癌(pancreas ductal adenocarcinoma, PDAC)患者血浆中miR-21、miR-210、miR-155和miR-196a表达水平相对于对照组显著增加, 独立作为诊断标志物的诊断价值分别为0.62、0.65、0.67和0.69, 当4种miRNA联合作为诊断标志物时, 诊断价值高达0.82, 敏感性和特异性分别为64%和89%, 提示这四种血浆miRNA是PDAC潜在诊断标志物, 并且临床多个miRNA联合诊断比单个miRNA的诊断价值高.

的早期发生隐匿, 在中晚期发作就诊后, 存在预后效果不佳且生存率低等问题, 因此, 寻找特异性的早期诊断以及预后评价方法对降低EC患者的发生率和死亡率具有重大意义[10]. 研究显示, EC与循环miRNA差异表达存在密切关联, 提示循环miRNA可能作为EC特异性诊断标志物. 例如, Maru等[11]研究发现从巴雷斯特食道症(Barrett's esophagus, BE)发展到食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)过程中, miR-196a表达水平逐渐升高, 并且荧光素酶报告基因实验结果表明miR-196a能够通过靶向抑制角蛋白KRT5、富含脯氨酸的蛋白质SPRR2C和钙结合蛋白S100A9的表达从而促进细胞生长和抗凋亡功能, 提示miR-196a可能是EAC发展过程潜在的诊断标志物. Sun等[12]研究发现食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者血浆miR-718表达较健康对照组明显降低, 而术后患者血浆miR-718表达水平显著高于术前患者, 进一步ROC曲线分析血浆miR-718对ESCC患者、早期Tis-T1患者和早期TNM 0-Ⅰ患者的诊断价值, 结果显示3组患者ROC曲线下面积(area under curve, AUC)值分别达到0.715、0.689和0.620, 提示血浆miR-718是可能的ESCC诊疗标志物. Takeshita等[13]研究证实血浆miR-1246与EC患者肿瘤浸润, 淋巴结转移与远端转移密切相关, 是影响患者生存率的一个独立危险因素. Chiam等[14]研究证实应用多组血浆miRNA联合(RNU6-1/miR-16-5p、miR-25-3p/miR-320、let-7e-5p/miR-15b-5p、miR-30a-5p/miR-324-5-p、miR-17-5p/miR-94-5-p)来鉴别食管腺癌、健康受试者和BE患者, 其灵敏性和特异性都要高于单个miRNA的诊断价值, 提示血浆miRNA可作为诊断EAC的生物标志物, 并且联合诊断价值要优于单个miRNA.

2.2 循环miRNA与胃癌 胃癌(gastric carcinoma, GC)是多因素导致的一种常见恶性肿瘤, 在我国及其他发展中国家, GC的发病率较高[15]. 研究表明, miRNA在GC发生发展过程发挥着重要调控作用, 并且部分研究指出外周血中miRNA的异常表达可作为GC早期诊断和检测指标[16-21]. 例如, Jiang等[17]研究发现GC组织中miR-421过表达, 进一步研究显示抑制miR-421能够抑制MGC-803和SGC-7901 GC细胞的生长, 提示miR-421在GC形成过程中可能起着促癌作用. Negrini等[18]发现miR-17-5p在GC中表达显著上调, 而过表达的miR-17-5p可通过抑制视网膜母细胞细胞瘤基因(抑癌基因)的活性, 从而发挥促进癌细胞生长的作用, 提示miR-17-5p是可能的促癌基因. Liu等[19]应用二代高通量测序技术检测GC患者和正常志愿者血清miRNA, 结果显示GC患者血清内有19种miRNA表达明显升高, 进一步研究发现其中miR-1、miR-34、miR-423-5p和miR-20a 4种血清miRNA是潜在的GC诊断分子标志物, 并且4种血清miRNA联合诊断GC的灵敏性和特异性要远高于传统血清肿瘤标志物CEA和CA19-9, 提示这4种血清miRNA可作为监测GC发生发展阶段的灵敏标志物. Tsujiura等[20]研究发现miR-17-5p、miR-21、miR-106a和miR-106b在GC患者血浆中呈高表达规律, 进一步分析术后GC患者血浆miRNA表达变化, 结果显示血浆miR-21和miR-106b在患者接受手术后明显降低; 同时ROC曲线分析结果显示miR-106a/let-7a诊断AUC值高达0.879, 提示这些miRNA是潜在的GC诊断标志物. 另外, Li等[21]研究发现, let-7a、miR-10b、miR-21、miR-30a-5p、miR-126、miR-223和miR-338的组合能预测肿瘤患者的总体生存率(overall survival, OS)和无复发生存率, 提示这7个miRNA与可作为GC患者预后复发的监测标志物, 为后续治疗提供正确的方向.

2.3 循环miRNA与结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一个多阶段、多步骤发展的病变过程, 作为癌症病死率极高的一种恶性肿瘤, 早期的临床诊疗是有效降低CRC发病率和病死率的关键[22,23]. 研究表明, 循环miRNA在CRC的发生、发展中发挥着非常重要的作用, 提示部分循环miRNAs可成为结CRC患者潜在的诊断、治疗及预后评价的标志物. Ng等[24]研究发现CRC血浆与组织miRNA的表达情况具有一定程度的一致性, 其中miR-95、miR-135b、miR-17a-3p、miR-222和miR-92a均呈过表达规律, 进一步发现血浆miR-17-3p和miR-92a的高表达与CRC发生发展密切相关, 其中miR-92a诊断灵敏度为89%, 特异性为70%, miR-17-3p诊断灵敏度为64%, 特异性为70%. 该研究还发现, CRC术

后患者血浆内miR-17-3p和miR-92a表达水平明显降低, 提示CRC细胞能够分泌异常表达的miRNA进入循环血液, 推测这些循环miRNA可成为CRC复发和检测的指标. 同时, Ogata-Kawata等[25]研究发现早期原位CRC患者血清外泌体中7种miRNA(let-7a、miR-1229、miR-1246、miR-150、miR-21、miR-223和miR-23a)的表达水平明显高于正常对照组, 而这些血清外泌体miRNA在患者术后表达水平明显下调, 提示这7种血清外泌体miRNA可成为CRC诊断和术后检测标志物. Giráldez等[26]研究发现CRC患者血浆miR-18a、miR-19a、miR-19b、miR-15b、miR-29a、miR-335等5个miRNA表达呈上调规律, 提示这些血浆miRNA是潜在的CRC诊断标志物, 其中只有血浆miR-18a在结肠高级别腺瘤患者中表达升高, 表明在肿瘤的不同阶段循环miRNA表达具有相应的时空特异性. Slaby等[27]研究显示CRC患者体内上调表达miR-21与淋巴结阳性及远程转移密切相关, 且高表达miR-21的CRC患者存在临床辅助疗法反应较差及CRC三期患者易迅速复发等特点, 提示miR-21可能是重要的CRC预后分子标志物.

2.4 循环miRNA与肝癌 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是消化系发病率很高的恶性肿瘤, 具有致死率高、侵袭力强等特点. 早期HCC治疗手段以外科手术切除或肝移植为主, 生存率为70%[28], 然而, 临床就诊的患者多发展为中晚期HCC, 此时大多已发生血行转移, 治疗效果和预后都较差, 而当前临床常用筛查手段如血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)和影像学检查对早期HCC诊断能力受限, 因此, 临床寻找HCC早期特异性的诊断标志物显得尤为迫切. 研究[29]显示, 血浆中的miRNAs不仅与HCC发生相关, 还能在一定程度调节HCC细胞的侵袭和转移. Lin等[30]研究证实miR-423能够靶向抑制p21Cip1/Waf1表达从而促进HCC的形成. Li等[31]发现miR-99a能通过诱导G_1期细胞周期发生阻滞从而抑制肿瘤细胞生长, 研究进一步发现miR-99a模拟物可靶向作用于胰岛素样生长因子-Ⅰ型受体和mTOR信号通路从而下调细胞周期蛋白的表达, 提示miR-99a是潜在肿瘤抑制因子. Yuan等[32]研究发现调节组蛋白脱乙酰化酶4(histone deacetylase 4, HDAC4)/Sp1/miR-200a通路能够诱导miR-99a表达下调, 并且下调表达miR-200a可与HDAC4相互作用可以抑制HCC细胞的增殖和迁移, 暗示HDAC4/Sp1/miR-200a调控网络可作为HCC的潜在治疗靶点. Cho等[33]研究显示乙型肝炎病毒相关性HCC患者在接受射频消融术治疗后, 体内循环miR-122是影响患者OS的独立高危因素, 提示循环miR-122可作为HCC患者预后的评估标志物. Liu等[34]研究发现HCC患者血清miR-15b、miR-21、miR-130b及miR-183呈高表达水平, 而术后患者血清中这些miRNA表达明显降低, 研究进一步发现miR-15b及miR-130作为HCC联合诊断指标的敏感性和特异度性分别高达98.2%和91.5%, 且在低表达AFP(<20 mg/mL)的HCC患者中诊断敏感度达96.7%, 提示HCC患者血清中部分特异性表达miRNA可能作为HCC有效的诊断标志物.

2.5 循环miRNA与胰腺癌 胰腺癌(pancreatic carcinoma, PCa)在我国的发病率和病死率呈逐年上升趋势. 目前临床上常用CA19-9作为PCa的诊断标志物, 但主要应用于辅助诊断和预后评判, 不能作为独立的诊断标志物[35]. 研究[36]发现PCa患者组织、外周血中存在特异性差异表达miRNA, 并且这些miRNA在PCa早期就已出现异常表达, 提示这些miRNA有望成为PCa诊断的新型标志物. Kong等[37]比较胰腺导管腺癌(pancreas ductal adenocarcinoma, PDAC)、慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)和健康个体中血清miRNA表达, 结果发现血清miR-21的表达可以将这三者区分, 另外血清中显著上调表达的miR-196a可以将不可切除的Ⅲ期和Ⅳ期PDAC和可切除的Ⅰ期和Ⅱ期PDAC患者区分, 提示血清miR-196a可能是PDAC预后评估标志物. Liu等[38]研究证实血浆中7种miRNA(miR-20a、miR-21、miR-24、miR-25、miR-99a、miR-185和miR-191)对鉴别不同发展阶段的PCa具有很高的灵敏性和特异性, 并且能准确的诊断PCa和CP患者, 进一步研究表明miR-21表达水平与PCa患者的OS密切相关. Wang等[39]研究发现PDAC患者血浆中miR-21、miR-210、miR-155和miR-196a表达水平相对于对照组显著增加, 独立作为诊断标志物的诊断价值分别为0.62、0.65、0.67和0.69, 当4种miRNA联合作为诊断标志物时, 诊断价值高达0.82, 敏感性和特异性分

创新盘点

本文总结了循环miRNA在消化系恶性肿瘤如食道癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌中的作用, 包括诊断、治疗及预后等方面, 为循环miRNA在肿瘤精准医学的发展提供初步探讨.

应用要点
本文对与消化系恶性肿瘤相关的循环miRNA进行了归纳综述，对当前临床实践有一定理论参考价值，有助于这类肿瘤的预防、诊疗和预后，以及寻求临床新型肿瘤治疗靶点.

别为64%和89%, 提示这4种血浆miRNA是PDAC潜在诊断标志物, 并且临床多个miRNA联合诊断比单个miRNA的诊断价值高. Yu等[40]研究发现miR-96可直接靶向作用于k-Ras致癌基因, 从而抑制胰腺细胞的增殖和迁移, 提示miR-96在PCa和其他KRAS相关肿瘤中都具有潜在的诊疗作用.

3 循环miRNA与化疗反应性预测

目前, 许多化疗药物对恶性肿瘤的治疗效果逐渐减退, 其原因大多与癌症患者对化疗药物产生敏感性降低有关. 研究[41,42]显示, 外周循环中检测到与肿瘤密切相关的miRNA可影响癌症患者对化疗药物的敏感性, 提示部分循环miRNA可作为一种非入侵的生物标志物来预测化疗疗效. Kjersem等[43]研究发现应用5-氟尿嘧啶/奥沙利铂治疗前无化疗反应组患者血浆miRNA的表达水平明显高于化疗反应组, 提示治疗前血浆miRNA水平的升高与化疗耐受的形成有关, 但具体机制尚不清楚. Tanaka等[44]研究发现血清miR-200c的过表达与ESCC患者化疗疗效不佳以及无进展生存期缩短有关, 进一步多变量分析发现血清miR-200c的表达水平可作为应用新辅助疗法的EC患者最有价值的预后指标, 提示血清miR-200c可预测EC患者在应用顺铂为主的新辅助化疗方案后对药物的反应性以及预后效果; 该研究小组[45]进一步证实血清中过表达的miR-27a/b与患者对化疗的敏感性呈负相关, 而血清中高表达的miR-27b与明确病因生存率的缩短相关, 并且过表达miR-27b的患者比低表达miR-27b患者预后效果要稍差. Komatsu等[46]研究发现循环miR-21作为一种致癌基因能够明显提升ESCC对化疗药物的耐药性, 可作为预测ESCC患者对化疗耐药性的血浆预测标志物, 并且多变量分析发现高水平miR-21预处理浓度是产生化疗耐药性的一个独立风险因素. Miyamae等[47]研究发现血浆中高表达的miR-744会使非手术指征的PCa患者在接受吉西他滨为主的化疗方案后生存期缩短, 研究进一步证实了PCa细胞中过表达的miR-744会诱导细胞对吉西他滨产生极大的耐药性. 综合文献提示部分循环miRNA的确与化疗药物的敏感性密切相关, 可作为化疗效果预测标志物, 然而目前利用循环miRNA预测肿瘤患者化疗疗效的技术尚未成熟, 仍需进一步的深入研究和探讨.

4 结论

近年来肿瘤诊疗技术取得迅猛发展, 临床出现多种肿瘤治疗方法如放化疗等, 已较好的延长了肿瘤患者的生存率. 随着大量消化系肿瘤相关miRNA的发现, miRNA已成为肿瘤治疗的一个新的突破点, 越来越多的研究表明部分循环miRNA的异常表达与肿瘤癌细胞的增殖、分化、浸润、侵袭、转移以及对化疗的敏感性密切相关[1,48]. 循环miRNA可作为促癌或抑癌基因在肿瘤多个调控网络发挥其功能影响肿瘤发生、发展以及转归过程. 研究指出, miRNA在消化系肿瘤患者循环中的特异性差异表达及其在外周血中可稳定存在并持续表达的特性, 使得部分消化系肿瘤患者循环miRNA有望成为新一代的生物标志物, 如表1所示. 循环miRNA能够多方面地运用于临床癌症治疗如肿瘤筛查、早期诊断、治疗效率评估以及肿瘤生长和复发监测[16,49]. 并且, 循环miRNA因其非侵入性和稳定性, 在未来肿瘤的综合治疗中有望替代传统的生物指标来指导临床医生制定治疗方案.

虽然大量循环miRNA在肿瘤过程中作用机制研究已取得较大进展, 然而循环miRNA最终发展成为临床上有效的生物标志物还存在诸多困难. 例如, 循环miRNA作为癌症患者标志物也具有一定的局限性, 其主要原因是, 单个miRNA的表达还不能作为特定癌症的生物标志物, 因为多个miRNA高表达不仅与单独一种类型的肿瘤有关, 还与其他类型的肿瘤或疾病有联系; 而且, 根据肿瘤类型的不同, 一些miRNA有着相反的表达模式. 因此, 只有全面地挖掘不同类型肿瘤中miRNA不同的表达模式或者表达特征才能给临床医生提供更可靠的参考依据. 另一方面, 成熟miRNA主要是以miRNA/Ago蛋白复合体的形式存在[1], 蛋白复合体的存在对循环miRNA的提取造成了一定的困难, 但是miRNA一旦不以复合体的形式存在就极易降解, 易受血清中原本存在的大量的RNase破坏, 而且循环中miRNA的含量明显要低于组织中的表达. 因此, 寻找一种有效分离纯化循环miRNA的方法有助于我们进一步研究循环miRNA的分子调控机制及其生物学功能, 从而为循环miRNA在临床的广泛应用提供

表 1 消化系恶性肿瘤循环miRNA标志物

肿瘤类型	表达水平	与肿瘤诊断相关	与肿瘤预测和预后相关	与肿瘤化疗敏感性相关	参考文献
食道癌	高	miR-196a、RNU6-1/miR-16-5p、miR-25-3p/miR-320、let-7e-5p/ miR-15b-5p	miR-1246	miR-200c、miR-27a/b、miR-21	[11-14,43-46]
	低	miR-718、miR-30a-5p /miR-324-5-p			
胃癌	高	miR-1、miR-34、miR-423-5p、miR-20a、miR-17-5p、miR-21、miR-106a、miR-106b	miR-21		[19-21]
	低	miR-141、 miR-1233	miR-203		
结直肠癌	高	miR-17-3p、miR-92a、let-7a、miR-1229、miR-1246、miR-150、miR-21、miR-223、miR-23a、miR-18a、miR-19a/b、miR-15b、miR-29a、miR-335	miR-17-3p、miR-21		[24-27]
	低				
肝癌	高	miR-15b、miR-2l、miR-130b、miR-183	miR-128-2		[29,33-34]
	低		miR-122		
胰腺癌	高	miR-21、miR-196a、miR-210、miR-155、miR-20a、miR-21、miR-24、miR-25、miR-99a、miR-185、miR-191	miR-21、miR-196a	miR-744	[37-39,47]
	低	miR-375			

miRNA: 微小RNA.

名词解释

循环微小RNA(miRNA): 指外周循环血浆或血清内存在的一类长度为21-25个核苷酸的内源性非编码RNA, 能够通过与靶基因3'-非翻译区结合并在转录后水平负调控基因的表达;

液体活检: 指以体液标本包括血液、尿液等中细胞及核酸的检测, 分为循环肿瘤细胞和游离核酸两大类;

精准医学: 指是通过基因组学、蛋白质组等组学以及医学前沿分子技术, 对于大数据人群与特定疾病类型进行生物标志物的筛查、鉴定及应用, 从而精确寻找到疾病的根源及治疗靶点, 最终实现对于疾病和特定患者进行个体化精准治疗的目的, 提高疾病诊治及预防效益.

重要的理论及实践依据.

5 参考文献

1 Hata A, Kashima R. Dysregulation of microRNA biogenesis machinery in cancer. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2016; 51: 121-134 [PMID: 26628006 DOI: 10.3109/10409238.2015.1117054]

2 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]

3 Millner LM, Strotman LN. The Future of Precision Medicine in Oncology. *Clin Lab Med* 2016; 36: 557-573 [PMID: 27514468 DOI: 10.1016/j.cll.2016.05.003]

4 Chim SS, Shing TK, Hung EC, Leung TY, Lau TK, Chiu RW, Lo YM. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem* 2008; 54: 482-490 [PMID: 18218722 DOI: 10.1373/clinchem.2007.097972]

5 Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, Mitchell PS, Bennett CF, Pogosova-Agadjanyan EL, Stirewalt DL, Tait JF, Tewari M. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 5003-5008 [PMID: 21383194 DOI: 10.1073]

6 Desgagné V, Guay SP, Guérin R, Corbin F, Couture P, Lamarche B, Bouchard L. Variations in HDL-carried miR-223 and miR-135a concentrations after consumption of dietary trans fat are associated with changes in blood lipid and inflammatory markers in healthy men - an exploratory study. *Epigenetics* 2016; 11: 438-448 [PMID: 27099924 DOI: 10.1080/15592294.2016.1176866]

7 Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, Takeshita F, Matsuki Y, Ochiya T. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 17442-17452 [PMID: 20353945 DOI: 10.1074/jbc.M110.107821]

同行评价

本文综述消化系肿瘤循环微小RNA研究进展, 文章结构合理, 内容详尽, 有一定的价值.

8 Kawaguchi T, Komatsu S, Ichikawa D, Tsujiura M, Takeshita H, Hirajima S, Miyamae M, Okajima W, Ohashi T, Imamura T, Kiuchi J, Konishi H, Shiozaki A, Okamoto K, Otsuji E. Circulating MicroRNAs: A Next-Generation Clinical Biomarker for Digestive System Cancers. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1459 [PMID: 27598137 DOI: 10.3390/ijms17091459]

9 Chakraborty C, Das S. Profiling cell-free and circulating miRNA: a clinical diagnostic tool for different cancers. *Tumour Biol* 2016; 37: 5705-5714 [PMID: 26831657 DOI: 10.1007/s13277-016-4907-3]

10 程蕾, 凌志强, 毛伟敏. microRNA在食管癌中的特征. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2434-2441

11 Maru DM, Singh RR, Hannah C, Albarracin CT, Li YX, Abraham R, Romans AM, Yao H, Luthra MG, Anandasabapathy S, Swisher SG, Hofstetter WL, Rashid A, Luthra R. MicroRNA-196a is a potential marker of progression during Barrett's metaplasia-dysplasia-invasive adenocarcinoma sequence in esophagus. *Am J Pathol* 2009; 174: 1940-1948 [PMID: 19342367 DOI: 10.2353/ajpath.2009.080718]

12 Sun L, Dong S, Dong C, Sun K, Meng W, Lv P, Yin H, Ming L, He F. Predictive value of plasma miRNA-718 for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biomark* 2016; 16: 265-273 [PMID: 26756617 DOI: 10.3233/CBM-150564]

13 Takeshita N, Hoshino I, Mori M, Akutsu Y, Hanari N, Yoneyama Y, Ikeda N, Isozaki Y, Maruyama T, Akanuma N, Komatsu A, Jitsukawa M, Matsubara H. Serum microRNA expression profile: miR-1246 as a novel diagnostic and prognostic biomarker for oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013; 108: 644-652 [PMID: 23361059 DOI: 10.1038/bjc.2013.8]

14 Chiam K, Wang T, Watson DI, Mayne GC, Irvine TS, Bright T, Smith L, White IA, Bowen JM, Keefe D, Thompson SK, Jones ME, Hussey DJ. Circulating Serum Exosomal miRNAs As Potential Biomarkers for Esophageal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1208-1215 [PMID: 25943911 DOI: 10.1007/s11605-015-2829-9]

15 Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 39-46 [PMID: 26618334 DOI: 10.1016/j.canep.2015.10.031]

16 Azarbarzin S, Feizi MA, Safaralizadeh R, Kazemzadeh M, Fateh A. The Value of MiR-383, an Intronic MiRNA, as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Intestinal-Type Gastric Cancer. *Biochem Genet* 2017; 55: 244-252 [PMID: 28243881 DOI: 10.1007/s10528-017-9793-x]

17 Jiang Z, Guo J, Xiao B, Miao Y, Huang R, Li D, Zhang Y. Increased expression of miR-421 in human gastric carcinoma and its clinical association. *J Gastroenterol* 2010; 45: 17-23 [PMID: 19802518 DOI: 10.1007/s00535-009-0135-6]

18 Negrini M, Nicoloso MS, Calin GA. MicroRNAs and cancer--new paradigms in molecular oncology. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 470-479 [PMID: 19411171 DOI: 10.1016/j.ceb.2009.03.002]

19 Liu R, Zhang C, Hu Z, Li G, Wang C, Yang C, Huang D, Chen X, Zhang H, Zhuang R, Deng T, Liu H, Yin J, Wang S, Zen K, Ba Y, Zhang CY. A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis. *Eur J Cancer* 2011; 47: 784-791 [PMID: 21112772 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.025]

20 Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, Konishi H, Morimura R, Deguchi K, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer* 2010; 102: 1174-1179 [PMID: 20234369 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605608]

21 Li X, Zhang Y, Zhang Y, Ding J, Wu K, Fan D. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature. *Gut* 2010; 59: 579-585 [PMID: 19951901 DOI: 10.1136/gut.2008.175497]

22 周彤, 李利发. MicroRNAs在结直肠癌中的作用及其机制. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3362-3372

23 Becker EA, Griffith DM, West BT, Janz NK, Resnicow K, Morris AM. Potential Biases Introduced by Conflating Screening and Diagnostic Testing in Colorectal Cancer Screening Surveillance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1850-1854 [PMID: 26491056 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0359]

24 Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58: 1375-1381 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]

25 Ogata-Kawata H, Izumiya M, Kurioka D, Honma Y, Yamada Y, Furuta K, Gunji T, Ohta H, Okamoto H, Sonoda H, Watanabe M, Nakagama H, Yokota J, Kohno T, Tsuchiya N. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One* 2014; 9: e92921 [PMID: 24705249 DOI: 10.1371/journal.pone.0092921]

26 Giráldez MD, Lozano JJ, Ramírez G, Hijona E, Bujanda L, Castells A, Gironella M. Circulating microRNAs as biomarkers of colorectal cancer: results from a genome-wide profiling and validation study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 681-688.e3 [PMID: 23267864 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.009]

27 Slaby O, Svoboda M, Fabian P, Smerdova T, Knoflickova D, Bednarikova M, Nenutil R, Vyzula R. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology* 2007; 72: 397-402 [PMID: 18196926 DOI: 10.1159/000113489]

28 任美萍, 罗茂. 消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 29: 4048-4057

29 Zhuang L, Xu L, Wang P, Meng Z. Serum miR-128-2 serves as a prognostic marker for patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0117274 [PMID: 25642945 DOI: 10.1371/journal.pone.0117274]

30 Lin J, Huang S, Wu S, Ding J, Zhao Y, Liang L, Tian Q, Zha R, Zhan R, He X. MicroRNA-423 promotes cell growth and regulates G(1)/S transition by targeting p21Cip1/Waf1 in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1641-1647 [PMID: 21890460 DOI: 10.1093/carcin/bgr199]

31 Li D, Liu X, Lin L, Hou J, Li N, Wang C, Wang P, Zhang Q, Zhang P, Zhou W, Wang Z, Ding G,

Zhuang SM, Zheng L, Tao W, Cao X. MicroRNA-99a inhibits hepatocellular carcinoma growth and correlates with prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *J Biol Chem* 2011; 286: 36677-36685 [PMID: 21878637 DOI: 10.1074/jbc.M111.270561]

32 Yuan JH, Yang F, Chen BF, Lu Z, Huo XS, Zhou WP, Wang F, Sun SH. The histone deacetylase 4/SP1/microrna-200a regulatory network contributes to aberrant histone acetylation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 2025-2035 [PMID: 21837748 DOI: 10.1002/hep.24606]

33 Cho HJ, Kim JK, Nam JS, Wang HJ, Lee JH, Kim BW, Kim SS, Noh CK, Shin SJ, Lee KM, Cho SW, Cheong JY. High circulating microRNA-122 expression is a poor prognostic marker in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma who undergo radiofrequency ablation. *Clin Biochem* 2015; 48: 1073-1078 [PMID: 26129878 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.019]

34 Liu AM, Yao TJ, Wang W, Wong KF, Lee NP, Fan ST, Poon RT, Gao C, Luk JM. Circulating miR-15b and miR-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2012; 2: e000825 [PMID: 22403344 DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000825]

35 孙诚谊, 喻超. 微小RNA在胰腺癌诊断与治疗中价值的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3663-3669

36 Johansen JS, Calatayud D, Albieri V, Schultz NA, Dehlendorff C, Werner J, Jensen BV, Pfeiffer P, Bojesen SE, Giese N, Nielsen KR, Nielsen SE, Yilmaz M, Holländer NH, Andersen KK. The potential diagnostic value of serum microRNA signature in patients with pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2016; 139: 2312-2324 [PMID: 27464352 DOI: 10.1002/ijc.30291]

37 Kong X, Du Y, Wang G, Gao J, Gong Y, Li L, Zhang Z, Zhu J, Jing Q, Qin Y, Li Z. Detection of differentially expressed microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 602-609 [PMID: 20614181 DOI: 10.1007/s10620-010-1285-3]

38 Liu R, Chen X, Du Y, Yao W, Shen L, Wang C, Hu Z, Zhuang R, Ning G, Zhang C, Yuan Y, Li Z, Zen K, Ba Y, Zhang CY. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clin Chem* 2012; 58: 610-618 [PMID: 22194634 DOI: 10.1373/clinchem.2011.172767]

39 Wang J, Chen J, Chang P, LeBlanc A, Li D, Abbruzzesse JL, Frazier ML, Killary AM, Sen S. MicroRNAs in plasma of pancreatic ductal adenocarcinoma patients as novel blood-based biomarkers of disease. *Cancer Prev Res* (Phila) 2009; 2: 807-813 [PMID: 19723895 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0094]

40 Yu S, Lu Z, Liu C, Meng Y, Ma Y, Zhao W, Liu J, Yu J, Chen J. miRNA-96 suppresses KRAS and functions as a tumor suppressor gene in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 6015-6025 [PMID: 20610624 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4531]

41 Zhu W, Shao Y, Peng Y. MicroRNA-218 inhibits tumor growth and increases chemosensitivity to CDDP treatment by targeting BCAT1 in prostate cancer. *Mol Carcinog* 2017; 56: 1570-1577 [PMID: 28052414 DOI: 10.1002/mc.22612]

42 Hollis M, Nair K, Vyas A, Chaturvedi LS, Gambhir S, Vyas D. MicroRNAs potential utility in colon cancer: Early detection, prognosis, and chemosensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8284-8292 [PMID: 26217080 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8284]

43 Kjersem JB, Ikdahl T, Lingjaerde OC, Guren T, Tveit KM, Kure EH. Plasma microRNAs predicting clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line oxaliplatin-based treatment. *Mol Oncol* 2014; 8: 59-67 [PMID: 24119443 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.09.001]

44 Tanaka K, Miyata H, Yamasaki M, Sugimura K, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Circulating miR-200c levels significantly predict response to chemotherapy and prognosis of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S607-S615 [PMID: 23838916 DOI: 10.1245/s10434-013-3093-4]

45 Tanaka K, Miyata H, Sugimura K, Fukuda S, Kanemura T, Yamashita K, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Wada H, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. miR-27 is associated with chemoresistance in esophageal cancer through transformation of normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts. *Carcinogenesis* 2015; 36: 894-903 [PMID: 26026166 DOI: 10.1093/carcin/bgv067]

46 Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Miyamae M, Okajima W, Ohashi T, Imamura T, Kiuchi J, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating miR-21 as an independent predictive biomarker for chemoresistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 1511-1523 [PMID: 27508093]

47 Miyamae M, Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Hirajima S, Okajima W, Ohashi T, Imamura T, Konishi H, Shiozaki A, Morimura R, Ikoma H, Ochiai T, Okamoto K, Taniguchi H, Otsuji E. Plasma microRNA profiles: identification of miR-744 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2015; 113: 1467-1476 [PMID: 26505678 DOI: 10.1038/bjc.2015.366]

48 Troiano G, Boldrup L, Ardito F, Gu X, Lo Muzio L, Nylander K. Circulating miRNAs from blood, plasma or serum as promising clinical biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review of current findings. *Oral Oncol* 2016; 63: 30-37 [PMID: 27938997 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.11.001]

49 Díaz S. Determinants of lactational amenorrhea. *Suppl Int J Gynecol Obstet* 1989; 1: 83-89 [PMID: 2803576 DOI: 10.1002/cam4.973]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1454-1460

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1454

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

氢质子磁共振波谱对胰腺癌分析及其分化程度相关性研究

方 旭, 边 云, 陈士跃, 陆建平, 王 莉

背景资料

大多数胰腺癌诊断明确时已属中晚期. 大量的文献资料表明, 手术切除率<20%, 大多患者确诊时已失去手术机会, 多于诊断后1年内死亡, 术后5年生存率<5%, 平均生存期仅15-19 mo. 由此可见, 早期诊断改善预后的关键. 通过对比胰腺癌瘤体与瘤旁组织代谢物差异, 为早期诊断提供依据.

方旭, 边云, 陈士跃, 陆建平, 王莉, 第二军医大学附属长海医院影像医学科 上海市 200433

方旭, 在读硕士, 主要从事腹部影像诊断研究.

基金项目: 上海市科学技术委员会医学引导类科技计划基金资助项目, No. 14411960100.

作者贡献分布: 数据分析与论文撰写由方旭完成; 数据采集由方旭与陈士跃完成; 论文修改由边云完成; 审阅由陆建平与王莉完成.

通讯作者: 王莉, 教授, 主任医师, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 第二军医大学附属长海医院影像医学科.
wangli@smmu.edu.cn
电话: 021-31162147

收稿日期: 2017-03-10
修回日期: 2017-04-11
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

^{1}H magnetic resonance spectroscopy for differentiation of tumor tissue from peritumoral pancreatic duct intraepithelial neoplasia and assessment of tumor differentiation in pancreatic cancer

Xu Fang, Yun Bian, Shi-Yue Chen, Jian-Ping Lu, Li Wang

Xu Fang, Yun Bian, Shi-Yue Chen, Jian-Ping Lu, Li Wang, Department of Radiology, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Supported by: Medical Guide Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, No. 14411960100.

Correspondence to: Li Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. wangli@smmu.edu.cn

Received: 2017-03-10
Revised: 2017-04-11
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To assess the difference in the metabolites of tumor and peritumoral pancreatic duct intraepithelial neoplasia (PanIN) tissues and assess tumor differentiation in pancreatic cancer by ^{1}H magnetic resonance spectroscopy (^{1}H MRS).

METHODS

Forty-seven patients with histopathologically confirmed pancreatic duct adenocarcinoma, including 17 with poorly differentiated tumors and 30 with moderately differentiated tumors, were included in this study. Before operation, respiration-triggered water suppression point-resolved spectroscopy (PRESS) sequence of ^{1}H MRS was used for detection of metabolites in tumor and peritumoral PanIN tissues to calculate the ratio of choline-containing metabolites (CCM) peak area to lipid (Lip) peak area (CCM/Lip), the ratio of cholesterol and unsaturated fatty acids (Chol+Unsat) peak area to Lip peak area (Chol+Unsat/Lip), and the ratio of Chol+Unsat peak area to CCM peak area (Chol+Unsat/CCM). The paired sample *t* test was used for comparing metabolites in tumors and peritumoral PanIN tissues. The independent sample *t* test was used for comparing metabolites in poorly and

同行评议者

唐哲, 教授, 主任医师, 郑州大学第一附属医院普外科; 王雅棣, 教授, 主任医师, 北京军区总医院放疗科; 张海蓉, 教授, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

moderately differentiated tumors of pancreatic duct adenocarcinoma.

RESULTS

^{1}H MRS data of tumor and peritumoral PanIN tissues were both obtained in 24 patients. The ratios of CCM/Lip and Chol+Unsat/Lip were significantly higher in tumors than in peritumoral PanIN tissues (0.266 ± 0.084 *vs* 0.200 ± 0.081, 0.324 ± 0.109 *vs* 0.258 ± 0.092, $P < 0.05$), but the ratio of Chol+Unsat/CCM had no statistical difference between tumor and peritumoral Pan IN tissues. The ratios of CCM/Lip, Chol+Unsat/Lip, and Chol+Unsat/CCM had no statistical differences between poorly and moderately differentiated tumors of pancreatic duct adenocarcinoma.

CONCLUSION

^{1}H MRS can be used to distinguish tumor and peritumoral PanIN tissues in pancreatic cancer, but cannot be used to assess tumor differentiation.

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

Key Words: Pancreas; Pancreatic cancer; Magnetic resonance spectroscopy

Fang X, Bian Y, Chen SY, Lu JP, Wang L. ^{1}H magnetic resonance spectroscopy for differentiation of tumor tissue from peritumoral pancreatic duct intraepithelial neoplasia and assessment of tumor differentiation in pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1454-1460 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1454.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1454

摘要

目的

探讨氢质子磁共振波谱(^{1}H magnetic resonance spectroscopy, ^{1}H MRS)分析胰腺癌瘤体与瘤旁导管上皮内瘤变(pancreatic duct intraepithelial neoplasia, Pan IN)病变及肿瘤不同分化程度的代谢物差异.

方法

病理确诊为胰腺导管腺癌的患者47例(低分化17例、中分化30例), 术前均行^{1}H MRS检查, 使用呼吸门控的抑水点分辨波谱序列对肿瘤的瘤体、瘤旁组织进行^{1}H MRS检测. 分析出每个^{1}H MRS数据的胆碱峰(choline-containing metabolites, CCM)/脂肪峰(lipid, Lip)、胆固醇及不饱和脂肪酸峰(cholesterol and unsaturated fatty acids, Chol+Unsat)/Lip、Chol+Unsat/CCM的峰下面积比, 采用配对样本*t*检验比较瘤体和瘤旁组织的代谢物差异, 用独立样本*t*检验比较胰腺导管腺癌低分化组和中分化组的代谢物差异.

结果

同时获得瘤体和瘤旁数据共24例, 瘤体组织的CCM/Lip高于瘤旁组织(0.266±0.084 *vs* 0.200±0.081), 瘤体组织的Chol+Unsat/Lip高于瘤旁组织(0.324±0.109 *vs* 0.258±0.092), 差异均有统计学意义(P<0.05), 瘤体和瘤旁组织的Chol+Unsat/CCM无统计学差异; 胰腺低分化和中分化导管腺癌的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM无统计学差异.

结论

^{1}H MRS对鉴别胰腺癌与瘤旁Pan IN病变具有一定意义, 但不可预测其肿瘤分化程度.

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

关键词: 胰腺; 胰腺癌; 磁共振波谱分析

核心提要: 探讨氢质子磁共振波谱(^{1}H magnetic resonance spectroscopy, ^{1}H MRS)分析胰腺癌瘤体与瘤旁导管上皮内瘤变(pancreatic duct intraepithelial neoplasia, Pan IN)病变及肿瘤不同分化程度的代谢物差异. 研究发现瘤体组织的胆碱峰/脂肪峰(lipid, Lip)、胆固醇及不饱和脂肪酸峰/Lip高于瘤旁组织, ^{1}H MRS对鉴别胰腺癌与瘤旁Pan IN病变具有一定意义, 但不可预测其肿瘤分化程度.

方旭, 边云, 陈士跃, 陆建平, 王莉. 氢质子磁共振波谱对胰腺癌分析及其分化程度相关性研究. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1454-1460 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1454.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1454

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种临床表现隐匿, 早期诊断困难、发展迅速和预后极差的消化系恶性肿瘤. 针对PC特别是早期PC有效的筛查方法迄今仍未找到. 氢质子磁共振波谱(^{1}H magnetic resonance spectroscopy, ^{1}H MRS)分析是最具潜力的方法之一[1,2]. MRS分析是一种利用核磁共振现象和化学位移作用对一系

研发前沿

如何对胰腺癌做出早期诊断及鉴别诊断仍是研究的热点和难点. 到目前为止, 除了多层螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)、常规磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)序列、正电子发射计算机断层成像、超声内镜等检查对胰腺癌早期诊断及鉴别诊断仍有较大局限性, 因此探索新的诊断方法是今后面临的挑战.

相关报道
近年来磁共振波谱已在中枢神经系统和前列腺疾病等方面广泛运用, 并且取得一定研究成果, 在胰腺疾病诊断的相关研究报道也越来越多, 并得出具有特征性的代谢产物.

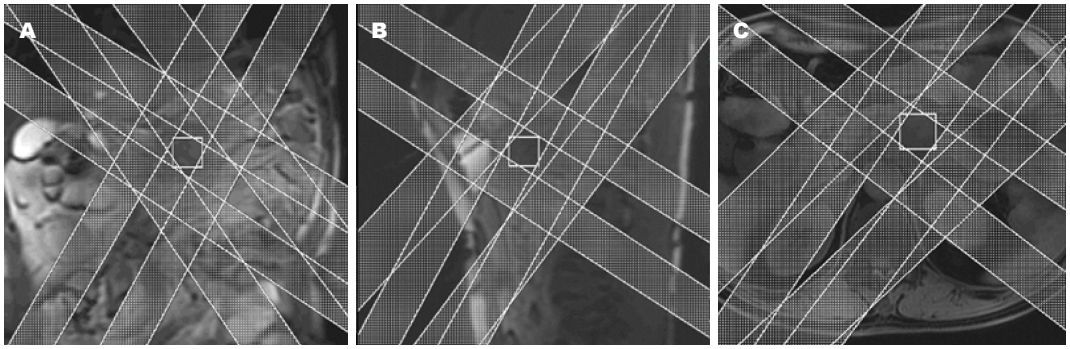


图 1 胰腺癌在体^{1}H MRS分析三平面VOI定位. A: 冠状面; B: 矢状面; C: 横断面. ^{1}H MRS: 氢质子磁共振波谱; VOI: 感兴趣区容积.

列特定原子核及其化合物进行分析的方法, 能无创的研究活体器官、组织能量代谢、生化改变及化合物定量分析[3]. MRS已在中枢神经系统和前列腺疾病取得一定研究成果[4-7]. 国内外学者也在PC与慢性胰腺炎、正常胰腺等研究[8-10]中发现代谢物的差异性. 胰腺导管上皮内瘤变(pancreatic duct intraepithelial neoplasia, Pan IN)是最重要的PC癌前病变[11], 其中Adsay等[12]发现约82%的PC周围发现Pan IN病变. 本文旨在通过对比PC瘤体与瘤旁组织, 以及不同分化程度的PC在^{1}H MRS的代谢物差异, 分析^{1}H MRS对PC的临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-05/2016-08在上海长海医院手术及病理确诊的47例胰腺导管腺癌患者, 男性27例, 女性20例, 年龄为40-77岁, 平均年龄为60岁; 中分化导管腺癌30例, 低分化导管腺癌17例; 胰头癌30例, 胰体尾癌17例. 所有患者均在术前1 wk内行^{1}H MRS检查. 病例纳入标准: (1)临床资料提示PC可能性大且准备行手术切除; (2)增强计算机断层扫描或磁共振成像检查胰腺发现乏血供实性肿块, 且病灶直径≥2.0 cm; (3)病理诊断瘤体为胰腺导管腺癌, 瘤旁为Pan IN; (4)无磁共振检查相关禁忌, 生命体征平稳; (5)术前未行放化疗.

1.2 方法

1.2.1 ^{1}H MRS扫描: 采用美国GE Signa Excite 3.0T超导型MR仪进行扫描, 嵌入式线圈用于信号激发, 8通道体部相控阵线圈用于信号接收. 所有患者于MR检查前4 h禁食禁水, 训练呼吸, 尽量减少扫描伪影. 先进行胰腺常规横断面T_1WI、T_2WI、冠状位T_2WI和2D MRCP、DWI扫描, 再进行^{1}H MRS分析, 最后多期增强扫描.

^{1}H MRS分析使用呼吸门控的单体素点分辨波谱(point-resolved spectroscopy, PRESS)序列采集模式, TR3333ms, TE144ms. 选取肿块内部相对均匀的部分作为感兴趣区容积(volume of interest, VOI), 在进行三平面VOI选取时需结合胰腺T_1WI、T_2WI图像, 大小至少需2 cm×2 cm×2 cm, 并且避开肿瘤坏死囊变区和周围血管、肠管和胰胆管区. 为了避免周围组织对VOI的影响, 还需加用上、下、前、后、左、右共计6个方向的饱和带, 如图1. 定位完成后进行预扫描和匀场, 当水峰半高度<25且抑水率>80%后启动^{1}H MRS采集, 时间约3 min 7 s.

1.2.2 瘤旁组织选取和病理取材: 在瘤旁^{1}H MRS的定位一般选取距胰腺肿块边缘周围3 cm之内相对均匀的部分作为VOI(图2A), 其余要求均与瘤体定位相同. 手术后对胰腺标本进行大切片制作, 根据^{1}H MRS定位的位置和病理大切片标本一一对照, 对瘤体和瘤旁组织切片取材、HE染色和病理诊断(图2E).

1.2.3 统计方法: 使用GE工作站软件(Function 6.3.13, GE ADW4.4, United States)所带的SAGE软件包对数据进行后处理, 分别测量PC瘤体和瘤旁两个VOI的^{1}H MRS数据, 恒定出现的代谢物包括位于5.4-5.6 ppm的胆固醇及不饱和脂肪酸峰(cholesterol and unsaturated fatty acids, Chol+Unsat)、4.7 ppm残余水峰、3.2 ppm胆碱代谢物峰(choline-containing metabolites, CCM)及1.3 ppm脂肪峰(lipid, Lip), 如图2. 分析出各代谢物峰下面积, 计算出每个^{1}H MRS数据的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM的峰下面积比值.

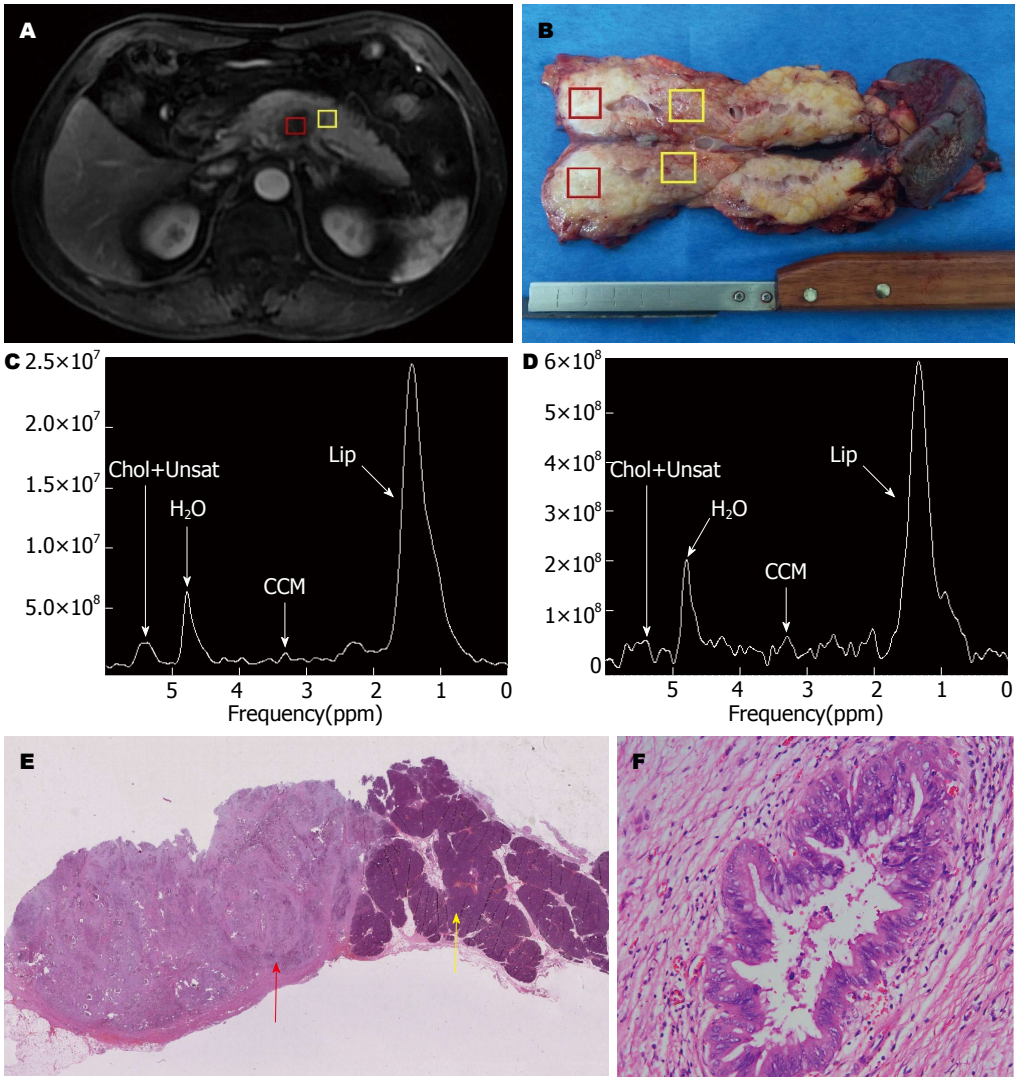


图 2　72岁女性, 胰体部中分化导管腺癌. A: 瘤体(红色)和瘤旁(黄色)在体^{1}H MRS定位; B: 病理大体标本相应的瘤体(红色)和瘤旁(黄色)组织; C: 瘤体^{1}H MRS谱线; D: 瘤旁^{1}H MRS谱线; E: 瘤体(红箭头)和瘤旁(黄箭头)病理大切片; F: 瘤旁Pan IN−2级HE染色图(HE×200). Chol+Unsat: 胆固醇及不饱和脂肪酸; H_2O: 水; CCM: 胆碱代谢物; Lip: 脂肪.

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析, 对所有计量资料进行正态检验和方差齐性检验, 计量资料连续性变量若符合正态分布以mean±SD表示. 使用配对样本*t*检验对PC瘤体和瘤旁组织的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM的峰下面积比进行两两比较; 使用独立样本*t*检验对低分化和中分化导管腺癌瘤体组织的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM的峰下面积比进行两两比较. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PC瘤体和瘤旁组织对比 由于PC特殊的生长方式, 多数胰头、体癌上游胰管扩张, 瘤旁组织萎缩, 导致VOI过小无法采集数据, 所以同时获取瘤体和瘤旁组织^{1}H MRS数据的患者仅共24例. PC瘤体组织的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip比值明显高于瘤旁组织(均$P<0.05$), 差异有统计学意义(表1); 瘤体和瘤旁组织的Chol+Unsat/CCM比值, 无统计学意义.

2.2 胰腺低分化和中分化导管腺癌对比 胰腺低分化17例和中分化导管腺癌30例的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM比值比较(均$P<0.05$), 差异无统计学意义(表2).

3 讨论

大多数PC诊断明确时已属中晚期, 并且其发病率在全球范围内呈上升趋势[13,14]. 大量的文献资料表明, PC的手术切除率<20%, 大多患者确诊时已失去手术机会, 术后5年生存率

创新盘点

本研究是目前唯一能无创性观察胰腺癌组织代谢及生化变化的技术, 是生物代谢研究的重要工具, 有望成为早期诊断胰腺癌、跟踪肿瘤的变化、观察治疗效果的一种全新、敏感、准确的诊断方法, 对胰腺癌做更深层次的影像学评估.

应用要点

胰腺癌诊断现今常规使用多层螺旋CT或者常规MRI, 但是对于胰腺癌早期诊断及鉴别诊断仍有一定局限性. 本文介绍的磁共振波谱从生化代谢组学角度诊断及鉴别胰腺癌, 为临床诊断提供更精准的检查方式, 值得推广.

表 1 胰腺癌瘤体和瘤旁组织比较 (n = 24)

	CCM/Lip	Chol+Unsat/Lip	Chol+Unsat/CCM
瘤体	0.266 ± 0.084	0.324 ± 0.109	0.132 ± 0.066
瘤旁	0.200 ± 0.081	0.258 ± 0.092	0.164 ± 0.079
t值	3.16	2.37	−0.80
P值	0.004	0.027	0.43

CCM: 胆碱代谢物; Lip: 脂肪; Chol+Unsat: 胆固醇及不饱和脂肪酸.

表 2 胰腺低分化和中分化导管腺癌比较

	n	CCM/Lip	Chol+Unsat/Lip	Chol+Unsat/CCM
低分化	17	0.262 ± 0.136	0.320 ± 0.116	0.138 ± 0.059
中分化	30	0.270 ± 0.110	0.341 ± 0.146	0.146 ± 0.089
t值		−0.24	−0.52	−0.34
P值		0.82	0.61	0.73

CCM: 胆碱代谢物; Lip: 脂肪; Chol+Unsat: 胆固醇及不饱和脂肪酸.

<5%[15,16], 由此可见, 早期发现、早期手术治疗是改善预后的关键. ^{1}H MRS可通过无创性检测分析出活体组织的代谢物改变, 但在胰腺疾病中仍处于研究阶段. 国内外多位学者使用^{1}H MRS研究胰腺疾病的对象大多数是异体对比, 本研究对象为同体的PC瘤旁Pan IN病变与瘤体组织, 避免了个体差异性的影响.

^{1}H MRS限制其广泛运用于临床的因素较多, 如解剖位置深、周围脏器影响、患者呼吸配合等. 为了提高MRS采集成功率, 检查前受检者禁食禁水6 h至关重要, 防止肠内容物影响成像质量. 准确的采集VOI, 而不被VOI以外的信号污染, 是^{1}H MRS成功的前提, 一定要避开肿瘤坏死囊变区和周围血管、肠管和胰胆管区. 本研究VOI勾绘的体积最小为2 cm×2 cm×2 cm, 肿瘤较大时可增加为2.5 cm×2.5 cm×2.5 cm, VOI过小时组织信息量少, VOI过大则产生容积效应, 并在VOI周围施加多个饱和带可进一步防止周围组织影响, 起到“双保险”作用. 随着3.0T场强磁共振在临床的广泛运用, 大部分^{1}H MRS的研究均采用单体素PRESS序列, 可提高信噪比. 胰腺^{1}H MRS采集前需行抑水处理, 因水的浓度是其他代谢产物浓度的10000-100000倍, 若不采用抑水处理, 其他代谢物的峰会被掩盖, 所以当匀场抑水率>80%后扫描, 才可获得较好谱线数据. 受检患者大多数为中老年人, 身体基本情况较差, 屏气不佳, 所有扫描时采用呼吸触发技术而不采用屏气技术.

^{1}H MRS的数据含有多个代谢物的信号, 其代谢物的定量分析为相对定量, 并非绝对定量, 所以需使用各个代谢物峰下面积之比来进行相对定量分析, 在脑肿瘤研究中常以肌酸为参照物, 其他代谢物与之面积比值相比, 但在胰腺肿瘤中仍未发现较稳定的参照代谢物. 很多胰腺^{1}H MRS研究在非抑制水的条件下, 用其他代谢物与水峰下面积之比进行相对定量分析, 但前文提到水的含量过多会大大掩盖其他代谢物峰值, 影响测量准确性. 因此, 本研究经过抑水处理后, 进行CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip、Chol+Unsat/CCM的峰下面积比的比较.

CCM是细胞膜磷脂合成(如肿瘤细胞增殖)的重要代谢成分, 胆碱含量升高反应了细胞膜成分增加和细胞增殖加快[17]. 目前在前列腺、乳腺、脑等研究中被认为是恶性肿瘤的标志物[18-20], 在评价肿瘤细胞增殖活性和恶性度中起首要作用[21]. 何新红等[22]在大鼠正常胰腺组织和PC比较研究中, 发现大鼠PC的CCM峰强度比正常胰腺组织增加. Kaplan等[8]发现CCM在PC中含量增高. 但是, 黄文才等[9]研究得出PC的CCM/Glx小于正常胰腺组织和肿块型胰腺炎. 马霄红等[23]在非抑水、以水峰为参照物对比33例PC组和正常胰腺30例对照组, 也发现PC的胆碱含量较正常组减低. 以上研究结

论存在较大差异, 我们推测PC中CCM升高或降低取决于病灶区域肿瘤组织和纤维组织所占的比例, 从病理特点考虑[24], PC的肿瘤区域以大量纤维结缔组织增生性间质反应为主, 散在分布小的细胞或细胞团, 肿瘤细胞密度比非肿瘤的胰腺导管细胞密度低, 所以瘤体的胆碱量低. 本研究得出瘤体的CCM/Lip明显高于瘤旁(0.266±0.084 *vs* 0.200±0.081), 可能原因是Lip含量的比较更有意义.

胰腺正常腺体内含有较多的脂肪组织, 并且随着年龄增加, 胰腺脂肪会逐渐沉积增多. 由于Chol+Unsat含量与Lip含量呈正相关, 所以Chol+Unsat不会影响Chol+Unsat/Lip的结果. 苏天昊等[25]和姚秀忠等[26]发现PC中Chol+Unsat/Lip较正常胰腺增高. 黄文才等[9]发现PC的脂质峰降低. Wang等[27]发现PC较肿块型胰腺炎及正常组织的Lip含量低. 本研究同样得出PC瘤体的Chol+Unsat/Lip高于瘤旁组织(3.24±1.09 *vs* 2.58±0.92). 从病理特点分析, PC瘤体由肿瘤细胞、纤维成分、慢性炎症细胞组成, 瘤体组织广泛纤维化和肿瘤细胞浸润, 慢慢取代了含有Lip成分的瘤旁组织, 导致低于Lip含量降低.

关于^{1}H MRS分析胰腺导管腺癌分化程度相关性研究, 至今国内外未见报道, 若能发现其代谢物含量与分化程度有一定相关性, 这将是影像病理学的重大突破. 本研究不足之处: (1)很可惜本研究目前也未发现低分化和中分化导管腺癌之间代谢物差异, 可能是样本量较少的原因, 有待进一步更大样本研究; (2)瘤体和瘤旁对照样本量小, 由于PC多发生在胰头部, 多导致瘤旁组织萎缩, VOI过小无法采集数据, 这也是MRS技术的局限性; (3)缺少正常胰腺组织对照, 肿瘤阻塞胰管伴发远端胰腺阻塞性炎症, 正常胰腺组织较少, 所以想同时获得同体的瘤体、瘤旁Pan IN病变、正常组织对照, 难度较大, 需继续积攒病例, 深入研究.

总之, 本研究进一步证实了3.0T ^{1}H MRS在PC研究的可行性, 相对于瘤旁的Pan IN病变, 瘤体组织的CCM/Lip、Chol+Unsat/Lip之比较高, 对鉴别胰腺的癌前病变、早期诊断具有一定的参考价值.

4 参考文献

1 Condon B. Magnetic resonance imaging and spectroscopy: how useful is it for prediction and prognosis? *EPMA J* 2011; 2: 403-410 [PMID: 23199177 DOI: 10.1007/s13167-011-0086-x]
2 An L, Willem van der Veen J, Li S, Thomasson DM, Shen J. Combination of multichannel single-voxel MRS signals using generalized least squares. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1445-1450 [PMID: 23172656 DOI: 10.1002/jmri.23941]
3 Gilles FH, Bluml S, Panigraliy A. MR Spectroscopy of Pediatric Brain Disorders. New York: Springer, 2013
4 Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 146-153 [PMID: 23237636 DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.11.002]
5 Levin BE, Katzen HL, Maudsley A, Post J, Myerson C, Govind V, Nahab F, Scanlon B, Mittel A. Whole-brain proton MR spectroscopic imaging in Parkinson's disease. *J Neuroimaging* 2014; 24: 39-44 [PMID: 23228009 DOI: 10.1111/j.1552-6569.2012.00733.x]
6 Caivano R, Cirillo P, Balestra A, Lotumolo A, Fortunato G, Macarini L, Zandolino A, Vita G, Cammarota A. Prostate cancer in magnetic resonance imaging: diagnostic utilities of spectroscopic sequences. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56: 606-616 [PMID: 23210579 DOI: 10.1111/j.1754-9485.2012.02449.x]
7 Tiwari P, Kurhanewicz J, Madabhushi A. Multi-kernel graph embedding for detection, Gleason grading of prostate cancer via MRI/MRS. *Med Image Anal* 2013; 17: 219-235 [PMID: 23294985 DOI: 10.1016/j.media.2012.10.004]
8 Kaplan O, Kushnir T, Askenazy N, Knubovets T, Navon G. Role of nuclear magnetic resonance spectroscopy (MRS) in cancer diagnosis and treatment: 31P, 23Na, and 1H MRS studies of three models of pancreatic cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 1452-1459 [PMID: 9108445]
9 黄文才, 陆建平. 磁共振波谱在胰腺癌诊断中的临床应用. 华南国防医学杂志 2012; 26: 488-491
10 Cho SG, Lee DH, Lee KY, Ji H, Lee KH, Ros PR, Suh CH. Differentiation of chronic focal pancreatitis from pancreatic carcinoma by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 163-169 [PMID: 15772531 DOI: 10.1097/01.rct.0000153956.33296.b5]
11 Haugk B. Pancreatic intraepithelial neoplasia-can we detect early pancreatic cancer? *Histopathology* 2010; 57: 503-514 [PMID: 20875068 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03610.x]
12 Adsay NV, Basturk O, Cheng JD, Andea AA. Ductal neoplasia of the pancreas: nosologic, clinicopathologic, and biologic aspects. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 254-264 [PMID: 16183479 DOI: 10.1016/j.semradonc.2005.04.001]
13 赵平, 王成峰. 胰腺癌分册. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 24-56
14 谢德荣, 马林, 林显敢. 胰腺癌临床实践—争论与共识. 广州: 广东科技出版社, 2009: 371-373
15 DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 252-271 [PMID: 24890451 DOI: 10.3322/caac.21235]
16 Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC,

名词解释

磁共振波谱: 是一种利用核磁共振现象和化学位移作用对一系列特定原子核及其化合物进行分析的方法, 能无创的研究活体器官、组织能量代谢、生化改变及化合物定量分析, 是检测活体组织器官生理或病理过程中的化学变化的一种无创的技术, 是生物代谢研究的重要工具.

同行评价
本文选题新颖, 该研究用特殊的磁共振波谱手段分析与手术病理的“金标准”对比, 来佐证判断等正确性, 是一个不错的研究.

Zhang L, Qin R, Gullerud RE, Donohue JH, Nagorney DM, Farnell MB. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg* 2008; 247: 456-462 [PMID: 18376190 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181613142]

17 Sardanelli F, Fausto A, Di Leo G, de Nijs R, Vorbuchner M, Podo F. In vivo proton MR spectroscopy of the breast using the total choline peak integral as a marker of malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1608-1617 [PMID: 19457825 DOI: 10.2214/AJR.07.3521]

18 Bartella L, Huang W. Proton (1H) MR spectroscopy of the breast. *Radiographics* 2007; 27 Suppl 1: S241-S252 [PMID: 18180230 DOI: 10.1148/rg.27si075504]

19 Faria JF, Goldman SM, Szejnfeld J, Melo H, Kater C, Kenney P, Huayllas MP, Demarchi G, Francisco VV, Andreoni C, Srougi M, Ortiz V, Abdalla N. Adrenal masses: characterization with in vivo proton MR spectroscopy--initial experience. *Radiology* 2007; 245: 788-797 [PMID: 18024453 DOI: 10.1148/radiol.2453061854]

20 Loening NM, Chamberlin AM, Zepeda AG, Gonzalez RG, Cheng LL. Quantification of phosphocholine and glycerophosphocholine with 31P edited 1H NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 2005; 18: 413-420 [PMID: 16075415 DOI: 10.1002/nbm.973]

21 Qayyum A. MR spectroscopy of the liver: principles and clinical applications. *Radiographics* 2009; 29: 1653-1664 [PMID: 19959513 DOI: 10.1148/rg.296095520]

22 何新红, 陆建平, 方芳, 廖专, 陆靖, 邓惠文, 余亦华, 汪剑, 李兆申. 大鼠慢性胰腺炎离体组织块高分辨氢质子磁共振波谱分析. 中华胰腺病杂志 2008; 8: 393-396

23 马霄虹, 欧阳汉, 赵心明, 孙非, 张红梅, 周纯武, 申皓, 赵燕风. 3.0TMR在体氢质子波谱分析对胰腺癌代谢特征的半定量研究. 实用放射学杂志 2012; 28: 1040-1044

24 武忠弼译. 里德病理学. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 737-740

25 苏天昊, 申皓, 靳二虎, 梁宇霆, 吴晓华, 张艺, 贺文. 3.0T质子磁共振波谱在诊断胰腺癌中的初步应用. 临床和实验医学杂志 2011; 10: 964-966

26 姚秀忠, 曾蒙苏, 孙非, 王鹤, 饶圣祥, 周纯武. 3.0T 1H-MRS在胰头癌中的应用研究. 放射学实践 2010; 25: 1153-1156

27 Wang AS, Lodi A, Rivera LB, Izquierdo-Garcia JL, Firpo MA, Mulvihill SJ, Tempero MA, Bergers G, Ronen SM. HR-MAS MRS of the pancreas reveals reduced lipid and elevated lactate and taurine associated with early pancreatic cancer. *NMR Biomed* 2014; 27: 1361-1370 [PMID: 25199993 DOI: 10.1002/nbm.3198]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T^{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1461-1468

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1461

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

文献综述 REVIEW

食管鳞癌干细胞及其耐药机制的研究进展

李 磊, 周 云

李磊, 西藏自治区人民医院肿瘤科 西藏自治区拉萨市 850000

周云, 郑州大学人民医院肿瘤科 河南省郑州市 450000

李磊, 住院医师, 主要从事消化系肿瘤的临床与基础研究.

作者贡献分布: 资料收集与论文撰写由李磊完成; 论文修改与审批由周云完成.

通讯作者: 周云, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市纬五路7号, 郑州大学人民医院肿瘤科. lsqygy@126.com

收稿日期: 2016-12-04
修回日期: 2017-01-07
接受日期: 2017-01-17
在线出版日期: 2017-06-08

Cancer stem cells in esophageal squamous cell carcinoma and mechanisms of their drug resistance

Lei Li, Yun Zhou

Lei Li, Department of Oncology, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lasa 850000, Tibet Autonomous Region, China

Yun Zhou, Department of Oncology, the People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Yun Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the People's Hospital of Zhengzhou University, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. lsqygy@126.com

Received: 2017-12-04
Revised: 2017-01-07
Accepted: 2017-01-17
Published online: 2017-06-08

Abstract

Esophageal cancer is the eighth most common malignancy and the sixth leading cause of cancer mortality worldwide. Chemotherapy is one of major treatments for esophageal cancer, but drug resistance is seriously affecting the therapeutic effect of chemotherapy, because it can lead to treatment failure, tumor recurrence and distant metastasis. The tumor stem cell theory posits that cancer stem cells (CSCs) are one of the main reasons for tumor drug resistance to chemotherapy. This article will review the biological characteristics and sorting of CSCs in esophageal squamous cell carcinoma as well as the mechanisms responsible for their drug resistance.

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

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Stem cells; Cancer stem cells; Chemotherapy; Drug resistance

Li L, Zhou Y. Cancer stem cells in esophageal squamous cell carcinoma and mechanisms of their drug resistance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1461-1468 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1461.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1461

摘要

食管癌(esophageal carcinoma, EC)的全球发病率在恶性肿瘤中位居第8位, 死亡率居第6位, 化疗是EC主要的治疗方法之一, 但化疗药物耐药严重影响了化疗效果, 甚至引起化疗失败, 导致肿瘤复发或远处转移. 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说提出CSCs是引起肿瘤对化疗药物耐药的重要原因之一. 本文就食管鳞癌干细胞的生物学特性、

背景资料

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说认为, 肿瘤中有一小群与正常组织干细胞有相似功能, 具有无限增殖、长期自我更新及分化成为子代细胞能力的细胞亚群, 这一亚群称为CSCs. CSCs在数量上虽少, 但与肿瘤的发生、发展及转移有密切关系, 且CSCs能抵抗常规放化疗.

同行评议者

常丽丽, 主任医师, 石家庄市第一医院消化内科; 石毓君, 副研究员, 四川大学华西医院移植工程与移植免疫实验室; 伊力亚尔•夏合丁, 教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科

研发前沿
食管鳞癌干细胞的耐药性是由多因素共同决定的, 目前研究发现食管鳞癌干细胞化疗耐药的相关机制主要是: 药物泵出, 抑凋亡分子, DNA修复, microRNA表达, 乙醛脱氢酶, 静止状态和低氧和微环境等, 理论上也有很多对抗食管癌干细胞耐药性的方法, 但实践中至今仍未有突破性进展, 还需不断探索.

分选及化疗耐药的相关机制作一综述.

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

关键词: 食管鳞癌; 干细胞; 肿瘤干细胞; 化疗; 耐药

核心提要: 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说提出CSCs是引起肿瘤对化疗药物耐药的重要原因之一. 该文章就食管鳞癌干细胞的生物学特性、分选及化疗耐药的相关机制作一综述.

李磊, 周云. 食管鳞癌干细胞及其耐药机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1461-1468 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1461.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1461

0 引言

《2014年世界癌症报告》统计显示食管癌(esophageal carcinoma, EC)的全球发病率在恶性肿瘤中位居第8位. 2012年约有45.6万新发病例, 死亡率为第6位. 2012年死亡病例约40万[1]. 我国每年EC新发病例超过22万例, 约占全球一半. 死亡约20万例[2]. 2009年《中国肿瘤登记年报》显示, 在我国肿瘤登记地区EC发病率为22.14/10万, 同期死亡率为16.77/10万. 在我国EC死亡率处于恶性肿瘤死亡率的第4位[3]. 我国EC 90%以上的组织学类型是食管鳞状细胞癌, 以太行山区发病率较高. 90%以上的食管鳞癌患者确诊时已进展至中晚期. 总体5年生存率<20%[4]. 化学药物治疗是EC主要的治疗方法之一, 但临床应用中, 化疗药物耐药严重影响了化疗效果, 甚至引起化疗失败, 导致肿瘤复发或远处转移. 许多研究和临床试验表明[5-7], 手术后结合放化疗的食管鳞癌患者总体生存率并没有比单纯手术患者有明显改善. 而且一些研究[7,8]发现进行放化疗的食管鳞癌患者因放化疗不良反应或并发症等相关因素导致的死亡率较未进行过放化疗的食管鳞癌患者更高.

1 肿瘤干细胞学说

近年来, 随着肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说不断丰富和发展, CSCs被认为是引起肿瘤对化疗药物耐药的重要原因之一. CSCs学说认为, 肿瘤中有一小群与正常组织干细胞有相似功能, 具有无限增殖、长期自我更新及分化成为子代细胞能力的细胞亚群, 这一亚群称为CSCs, 又称肿瘤启动细胞. 1959年, CSCs假说首次被提出[9]. 1994年, Lapidot等[10]发现少量的白血病细胞具有致白血病的能力. 1997年, Bonnet等[11]证明了人急性髓性白血病起源于白血病干细胞. 随后多项研究[12-18]证明了多种CSCs的存在. 例如乳腺癌干细胞、肝癌干细胞、脑部肿瘤干细胞、肺癌干细胞、结直肠癌干细胞、胰腺癌干细胞和甲状腺癌干细胞等.

CSCs具有无限增殖、自我更新能力, 多向分化的潜能, 很强的异种移植肿瘤形成能力, 且形成的肿瘤与原发肿瘤组织学上是同源的. CSCs在数量上虽少, 但与肿瘤的发生、发展及转移有密切关系, 且CSCs能抵抗常规放化疗. Bao等[19]报道, 脑胶质瘤中$CD133^+$的CSCs可通过优先激活DNA损伤位点反应并提高DNA修复能力引起辐射抵抗. Liu等[20]亦报道在脑胶质瘤中$CD133^+$的CSCs由于三磷酸腺苷结合盒(ATP-binding cassette, ABC)G2和MGMT高表达而表现出较强的化疗药物耐药性. CSCs学说提出CSCs可能是引起肿瘤发生、进展、转移并参与对常规放化疗抵抗的根本原因. 其学说能较好地解释肿瘤的一些原因尚不明确的临床表现, 比如常规化疗药物难以根治肿瘤, 肿瘤的复发及转移等, 且对肿瘤的发生机制提供了新的思路, 对肿瘤的治疗靶点提供了新的方向.

CSCs研究的首要问题是如何分离获得CSCs, 因为CSCs在肿瘤组织或细胞中的含量很少. 目前, 分选CSCs的方法主要有4种: (1)细胞表面膜蛋白作为标志物进行流式分选. CSCs的细胞表面特异性地上调或下调表达一些膜蛋白, 其被认为是CSCs的生物标志物. 但其特异性还需进一步研究, 不同的CSCs表达特异性表面抗原的差异很大; (2)侧群(side population, SP)分选. 肿瘤组织中极少一部分细胞亚群的细胞膜表面高表达ATP结合盒转运蛋白, 后者可将结合DNA的Hoechst33342荧光染料泵出细胞外, 根据该特点可建立CSCs的分离方法; (3)无血清悬浮培养. 分化细胞在无血清和无细胞贴壁两个必要条件下会逐渐死亡, 但未分化细胞则可以进行分裂、扩增形成细胞球悬浮生长; (4)利用细胞中乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)含量进行分选. 乙醛脱氢酶是细胞中的一种氧化还原酶, 研究发现乙醛脱氢酶在CSCs中高表达, 与CSCs放化疗抵

抗有关. 除此之外, 利用CSCs对常规放化疗抵抗的特点, 也可以筛选出CSCs. 一些研究[21-23]分别从膀胱癌和肺癌中筛选出一群对化疗药物耐药的细胞. 而且这些耐药细胞具有自我更新和表达干细胞表面标志物, 致瘤性更强等CSCs的特征.

目前仍没有一种单一方法可以验证上诉方法分选获得的细胞亚群就是CSCs, 故需多种方法联合进行鉴定. 分离CSCs的理论基础是CSCs具有正常干细胞或前体细胞的功能和表型, 这也是鉴定CSCs特性的方法.

2 食管鳞癌干细胞的生物学特性及分选

组织学上, 食管上皮分为基底区和分化区, 基底区靠近基底膜的一层细胞为基底层, 而后者又可分为乳头间基底层和乳头基底层. 基底区是细胞增殖所在位置. 而乳头间基底层细胞相当于食管上皮干细胞[24]. 目前, 大部分学者认为食管癌干细胞(esophageal cancer stem cells, ECSCs)是由食管上皮干细胞突变而来, 因为食管上皮干细胞寿命长, 能累积突变. 2003年, Okumura等[25]通过流式细胞仪检测正常食管上皮细胞CD271(又称为$P75^{NTR}$)的表达. 其分选出的表达CD271的食管上皮细胞较不表达CD271的上皮细胞具有食管干细胞的高增殖、自我更新及多向分化等能力, 从而提出CD271可能是正常食管上皮细胞干细胞的标志物. 且该研究发现CD271是否表达也与肿瘤的生存和发展相关. Zhao等[26]研究发现表达CD44的食管鳞癌细胞亚群成瘤能力更强, 可能为CSCs. 故CD44可能是食管鳞癌干细胞的表面标志物, 或可用于分离和检测食管鳞癌干细胞. CD44是透明质酸受体, 亦可作为酪氨酸激酶受体, CD44是通过调控丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号通路来起到刺激细胞增殖的作用. CD44有不同亚型, 比如CD44s、CD44v2、CD44v3和CD44v6等, 这些亚型的变异将对食管鳞癌的发生和进展产生重要影响. 比如亚型CD44v6的表达与食管鳞癌的远处转移密切相关[27]. Tang等[28]提出CD90亦可能是食管鳞癌干细胞表面标志物.

随后, Huang等[29]对多个食管鳞癌细胞系通过SP分选法分离出SP细胞. 该研究同时发现分离出的SP细胞体外成瘤能力明显高于non-SP细胞. Li等[30]发现从原发性食管鳞癌细胞中分离出的SP细胞富集CSCs样细胞. 而且该SP较non-SP细胞化疗抵抗更明显. 从原发性食管鳞癌组织中筛选出的SP细胞在CSCs研究中具有重大的潜力, 将有助于为食管鳞癌开发出有效的治疗靶点. 另一方面, Almanaa等[31]通过ALDH法分选出一类食管鳞癌细胞亚群. 该细胞亚群也具有细胞增殖率高和成瘤能力强的特性. 且有研究[32,33]发现ALDH能控制视黄醇转化成视黄酸, 从而激活分化相关通路.

局部浸润及转移是食管鳞癌患者肿瘤相关死亡的重要原因之一. 这导致即使手术后合并放化疗的食管鳞癌患者5年生存率仍很低. 研究[34-36]发现CSCs与肿瘤的入侵和转移明显相关. 同时, CSCs学说认为CSCs具有正常干细胞相似的特性, 能表达干细胞相关基因和表型. 转录因子Sox2是Sox区域Y相关HMG(high mobility group)蛋白家族成员之一. Sox2能控制干细胞多潜能性及其分化[37]. 一项包含162例食管鳞癌患者的临床研究[38]发现细胞核翻译Sox2蛋白的食管鳞癌组织学分级较高, 生存率低. Saigusa等[39]通过免疫组织化学检测Sox2表达情况. 结果发现Sox2高表达和肿瘤的淋巴转移、血管侵犯及高组织学分级明显相关. 所以提出Sox2的表达情况或可作为评估食管鳞癌预后的标志. ABCG2是ABC转运体的同种型, ABCG2可介导各种物质在细胞膜上易位. Hang等[40]通过免疫组织化学检测110例食管鳞癌患者ABCG2表达情况. 结果发现ABCG2高表达与肿瘤的淋巴结转移及预后差明显相关. 另一项研究[41]通过免疫组织化学和定量RT-PCR法检测ABCG2的表达. 结果显示ABCG2高表达是食管鳞癌患者预后不良的独立因素, 他们同时也发现ABCG2表达水平与肿瘤的淋巴结转移相关. 以上研究结果表明食管鳞癌细胞中ABCG2高表达可能代表CSCs的存在, 所以高表达ABCG2的食管鳞癌患者可能需要更集中的治疗或靶向治疗. 另有研究[42-45]提出Bmi-1、Nanog、Oct4等或可作为评估食管鳞癌预后的标志物.

3 食管鳞癌干细胞化疗耐药的相关机制

肿瘤对化疗药物的耐药性可分为原发耐药和多药耐药(multiple drug resistance, MDR). 其中前者是指肿瘤细胞只对诱导药物产生耐药性, 而后者是肿瘤细胞不仅对诱导药物产生耐药

相关报道

Li等实验研究发现从原发性食管鳞癌细胞中分离出的(side population, SP)侧群细胞富集CSCs样细胞, 而且该SP侧群较non-SP细胞化疗抵抗更明显. 从原发性食管鳞癌组织中筛选出的SP侧群细胞在CSCs研究中具有重大的潜力, 将有助于为食管鳞癌开发出有效的治疗靶点.

创新盘点

其他综述类文章多侧重于CSCs的分选方法, 该文章从CSCs学说背景开始介绍, 然后阐述食管鳞癌干细胞的生物学特性, 进而介绍食管鳞癌干细胞分选方法, 最后重点总结食管鳞癌干细胞化疗耐药主要的7个机制.

性, 而且对其他未接触的、结构和机制不同的化疗药物亦产生交叉耐药. MDR又可分为内源性耐药和获得性耐药. 前者是肿瘤细胞在化疗前就具有耐药性, 比如DNA损伤修复等介导产生的耐药性; 后者是肿瘤细胞在化疗药物的诱导下产生基因突变所获得的耐药性, 存活的CSCs和相近的肿瘤细胞可进行增殖形成耐药细胞群.

3.1 药物泵出 ABC转运体是一个跨膜蛋白家族, 包含49种跨膜蛋白, 其中有3种跨膜蛋白已确定与MDR相关. 分别是MDR蛋白(MDR1/ABCB1)、MDR相关蛋白(MRP1/ABCC1)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2). 疏水性化疗药物(比如抗代谢化疗药物、紫杉醇类和拓扑异构酶抑制剂等)可通过ABC转运蛋白被泵出细胞. SP分选法原理就是SP细胞膜表面高表达ABC转运蛋白, 后者能将结合DNA的Hoechst33342荧光染料泵出细胞外. 有研究[29]发现食管鳞癌SP细胞具有CSCs特性, 且化疗抵抗明显. 另有研究[30]发现消化道鳞状细胞癌SP细胞高表达ABCG2和ABCC1, 而且该SP细胞克隆形成能力和成瘤能力更强. 所以食管鳞癌干细胞或通过高表达ABC转运蛋白将化疗药物泵出细胞从而导致耐药.

3.2 抑凋亡分子 凋亡调控是通过一个复杂的分子网络来控制细胞死亡与否, 来达到组织的稳态平衡. 化疗药物大多以诱导肿瘤细胞凋亡来达到杀灭肿瘤的目的. 而凋亡分子的失调会导致肿瘤的发生、发展和化疗抵抗. Bcl-2蛋白家族是细胞存活促进因子, 由原癌基因*Bcl-2*翻译, 能调节线粒体外膜通透性. 化疗的凋亡反应由Bcl-2蛋白家族中促凋亡分子(比如Bcl-2-associated death promoter、Bcl-2-associated X protein和Bcl-2 homologous antagonist kille)和抑凋亡分子(比如Bcl-2、MCL1和BCL-XL)数量的平衡决定. 在多个CSCs中已发现抑凋亡分子的高表达会引起化疗抵抗[46-48]. Pan等[49]研究发现*Bcl-2*基因突变会导致食管鳞癌的易感性. Chang等[50]对食管鳞癌组织免疫组织化学检测Bcl-2蛋白. 多变量分析发现Bcl-2蛋白可作为食管鳞癌独立的预后因素. Chen等[51]发现食管鳞癌中抑凋亡分子Bcl-2高表达者会出现化疗抵抗. 越来越多证据表明食管鳞癌干细胞可能通过增加抑凋亡分子从而促进化疗抵抗.

3.3 DNA修复 保持基因组的完整性是细胞生存必不可少的条件, DNA是很多化疗药物和放射治疗的作用靶点, DNA损伤后会激活DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)通路. 而肿瘤和正常组织的DDR可以不同. 现已证明干细胞可以通过增强激活DDR来有效的修复DNA损伤. Bao等[19]一项前瞻性研究证实$CD133^+$的脑胶质瘤干细胞在辐射后明显激活ATM相关的DNA检控点途径, 导致该细胞群产生辐射抵抗. 而且该实验发现Chk1/Chk2抑制剂可以逆转抗辐射性. 另一项研究[52]中, 在胶质瘤小鼠模型上敲除*Chk2*基因后则不产生辐射抵抗性. CSCs容易以增强DNA修复和抑制凋亡通路来避免细胞死亡. Chen等[53]发现DNA损伤剂作用后的ECSCs对于严重损伤的基因组会采取减弱DDR和降低DNA修复潜力. 所以干扰DNA修复的药物具有很大的治疗潜力.

3.4 MicroRNA表达 MicroRNA(miRNA)是一类长度约为21个核苷酸的非编码单链RNA分子, 参与转录后基因表达的调控, 还可以起到类似于原癌基因和抑癌基因的功能. 在EC中miRNA可以控制原癌基因和抑癌基因的表达. 据此, 进而影响细胞增殖、凋亡、侵袭和转移[54]. Hummel等[55]的研究证实了miRNA的表达情况会影响食管鳞癌干细胞的耐药性. Zhang等[56]的研究显示miRNA-27a(miR-27a)在食管鳞癌MDR中扮演重要角色. 且他们的研究结果表明下调miR-27a能逆转食管鳞癌MDR. 因此, 以miRNA为基础的疗法或可以纠正异常转录水平的肿瘤细胞, 特别是对CSCs的治疗而言.

3.5 乙醛脱氢酶 ALDH超家族包含19种酶, 其中ALDH-1最为重要的. ALDH能催化乙醇氧化和酯类水解, 还参与视黄酸信号通路. ALDH不仅是正常细胞和CSCs表面标志物, 而且在细胞自我保护、分化和扩增中发挥着重要作用. ALDH能作为药物解毒酶, 保护肿瘤细胞, 诱导其产生耐药[57,58]. ALDH催化醛磷酰胺氧化成羧基磷胺, 是环磷酰胺解毒的主要机制[59]. Wang等[60]研究发现在EC中ALDH-1表达情况与肿瘤的淋巴结转移及预后不良相关. ALDH-1或参与EC耐药, 同时或可作为食管鳞癌干细胞标志物. Ajani等[61]的研究提出ALDH-1表达水平可预测EC术前放化疗的效果.

3.6 静止状态 目前, 传统化疗药物主要通过抑制DNA合成和细胞分裂来控制肿瘤细胞的生长, 这对于增殖率高的细胞较为有效, 而对

CSCs则不然. CSCs通常处于相对静止状态, 有缓慢的细胞周期动力学, 这能够保护CSCs免受损害并防止其增殖潜力枯竭. 故CSCs常对传统化疗药物耐药[62]. 以此推论, 通过阻断特定的受体或信号通路, 保持CSCs处于静止状态, 就能抑制CSCs的功能, 即肿瘤的发生和发展[63]. 从另一面出发, 诱导休眠的CSCs进入细胞周期, 从而恢复放化疗的敏感性, 也是一种替代治疗方法.

3.7 低氧和微环境 缺氧是所有实体肿瘤的共同特征, 与疾病进展、不良预后及治疗抵抗相关. 低氧会激活主要由低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)和HIF-2α介导的体内氧平衡信号通路[64]. 此通路可调节细胞生存、增殖和分化, 血管生成, 代谢, 肿瘤入侵和转移. 缺氧通过抑制凋亡、DNA修复等途径增强CSCs耐药性. Seidel等[65]提出缺氧在肿瘤发展中发挥至关重要的作用, 缺氧微环境控制着CSCs. CSCs微环境又称CSCs龛, 其包含分化的肿瘤细胞、间质、血管和炎性细胞, 以及细胞表面信号分子和细胞外基质成分. CSCs微环境为CSCs提供必要的信号通路[66]. 该信号通路可用来调节CSCs的自我更新和自我平衡过程(比如炎症、上皮间质转化、缺氧和血管生成等). CSCs微环境可通过直接改变重要信号促进耐药作用或者间接调节其他环境因素保护CSCs而导生耐药性[67]. 所以低氧和微环境对食管鳞癌干细胞耐药起到了重要作用.

总之, 食管鳞癌干细胞的耐药性是由多因素共同决定的, 相应的, 理论上也有很多对抗EC干细胞耐药性的方法, 但实践中至今仍未有突破性进展, 还需不断探索, 以期攻破耐药性, 提高化疗效果, 使广大EC患者受益.

应用要点

本文详尽阐述了食管鳞癌干细胞的生物学特性、分选及化疗耐药的相关机制, 为肿瘤的发生机制提供了新的思路, 对食管鳞癌的治疗靶点提供了新的方向.

4 参考文献

1 Montgomery EA. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 374-382

2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

3 赫捷, 陈万青. 2012中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 48-51

4 Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, Posner MC, Bentrem DJ. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii dju133 [PMID: 25031273 DOI: 10.1093/jnci/dju133]

5 Hayashi Y, Nishida T, Tsujii M, Tsutsui S, Yamamoto K, Isohashi F, Yamasaki M, Miyata H, Kato M, Yamada T, Shinzaki S, Iijima H, Ogawa K, Doki Y, Takehara T. Lymph node enlargement after definitive chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 706 [PMID: 25253238 DOI: 10.1186/1471-2407-14-706]

6 Bao Y, Liu S, Zhou Q, Cai P, Anfossi S, Li Q, Hu Y, Liu M, Fu J, Rong T, Li Q, Liu H. Three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent chemotherapy for postoperative recurrence of esophageal squamous cell carcinoma: clinical efficacy and failure pattern. *Radiat Oncol* 2013; 8: 241 [PMID: 24139225 DOI: 10.1186/1748-717X-8-241]

7 Yano T, Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Int J Cancer* 2012; 131: 1228-1234 [PMID: 22024814 DOI: 10.1002/ijc.27320]

8 Yano T, Muto M, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Kaneko K, Ohtsu A. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011; 43: 657-663 [PMID: 21623555 DOI: 10.1055/s-0030-1256373]

9 Makino S. The role of tumor stem-cells in regrowth of the tumor following drastic applications. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1959; 15(Suppl 1): 196-198 [PMID: 14420161]

10 Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994; 367: 645-648 [PMID: 7509044 DOI: 10.1038/367645a0]

11 Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3: 730-737 [PMID: 9212098 DOI: 10.1038/nm0797-730]

12 Liu S, Dontu G, Mantle ID, Patel S, Ahn NS, Jackson KW, Suri P, Wicha MS. Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 6063-6071 [PMID: 16778178 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0054]

13 Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, Zheng BJ, Guan XY. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 2542-2556 [PMID: 17570225 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.025]

14 Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432: 396-401 [PMID: 15549107 DOI: 10.1038/nature03128]

15 Seo DC, Sung JM, Cho HJ, Yi H, Seo KH, Choi IS, Kim DK, Kim JS, El-Aty AM A, Shin HC. Gene expression profiling of cancer stem cell in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Mol Cancer* 2007; 6: 75 [PMID: 18034892 DOI:

名词解释

肿瘤干细胞(CSCs): 指肿瘤中有一小群与正常组织干细胞有相似功能, 具有无限增殖、长期自我更新及分化成为子代细胞能力的细胞亚群. 目前认为CSCs具有无限增殖、自我更新能力, 多向分化的潜能, 很强的异种移植肿瘤形成能力, 且形成的肿瘤与原发肿瘤组织学上是同源的.

10.1186/1476-4598-6-75]

16 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771 DOI: 10.1038/nature05384]

17 Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1030-1037 [PMID: 17283135 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2030]

18 Mitsutake N, Iwao A, Nagai K, Namba H, Ohtsuru A, Saenko V, Yamashita S. Characterization of side population in thyroid cancer cell lines: cancer stem-like cells are enriched partly but not exclusively. *Endocrinology* 2007; 148: 1797-1803 [PMID: 17234707 DOI: 10.1210/en.2006-1553]

19 Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, Dewhirst MW, Bigner DD, Rich JN. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006; 444: 756-760 [PMID: 17051156 DOI: 10.1038/nature05236]

20 Liu G, Yuan X, Zeng Z, Tunici P, Ng H, Abdulkadir IR, Lu L, Irvin D, Black KL, Yu JS. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. *Mol Cancer* 2006; 5: 67 [PMID: 17140455 DOI: 10.1186/1476-4598-5-67]

21 Zhang Y, Wang Z, Yu J, Shi Jz, Wang C, Fu Wh, Chen Zw, Yang J. Cancer stem-like cells contribute to cisplatin resistance and progression in bladder cancer. *Cancer Lett* 2012; 322: 70-77 [PMID: 22343321 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.010]

22 Levina V, Marrangoni AM, DeMarco R, Gorelik E, Lokshin AE. Drug-selected human lung cancer stem cells: cytokine network, tumorigenic and metastatic properties. *PLoS One* 2008; 3: e3077 [PMID: 18728788 DOI: 10.1371/journal.pone.0003077]

23 Lopez-Ayllon BD, Moncho-Amor V, Abarrategi A, Ibañez de Cáceres I, Castro-Carpeño J, Belda-Iniesta C, Perona R, Sastre L. Cancer stem cells and cisplatin-resistant cells isolated from non-small-lung cancer cell lines constitute related cell populations. *Cancer Med* 2014; 3: 1099-1111 [PMID: 24961511 DOI: 10.1002/cam4.291]

24 Seery JP. Stem cells of the oesophageal epithelium. *J Cell Sci* 2002; 115: 1783-1789 [PMID: 11956310]

25 Okumura T, Shimada Y, Imamura M, Yasumoto S. Neurotrophin receptor p75(NTR) characterizes human esophageal keratinocyte stem cells in vitro. *Oncogene* 2003; 22: 4017-4026 [PMID: 12821936 DOI: 10.1038/sj.onc.1206525]

26 Zhao JS, Li WJ, Ge D, Zhang PJ, Li JJ, Lu CL, Ji XD, Guan DX, Gao H, Xu LY, Li EM, Soukiasian H, Koeffler HP, Wang XF, Xie D. Tumor initiating cells in esophageal squamous cell carcinomas express high levels of CD44. *PLoS One* 2011; 6: e21419 [PMID: 21731740 DOI: 10.1371/journal.pone.0021419]

27 Liu WK, Fu Q, Li YM, Jiang XY, Zhang MP, Zhang ZX. The relationship between cyclooxygenase-2, CD44v6, and nm23H1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Onkologie* 2009; 32: 574-578 [PMID: 19816074 DOI: 10.1159/000232346]

28 Tang KH, Dai YD, Tong M, Chan YP, Kwan PS, Fu L, Qin YR, Tsao SW, Lung HL, Lung ML, Tong DK, Law S, Chan KW, Ma S, Guan XY. A CD90(+) tumor-initiating cell population with an aggressive signature and metastatic capacity in esophageal cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 2322-2332 [PMID: 23382045 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2991]

29 Huang D, Gao Q, Guo L, Zhang C, Jiang W, Li H, Wang J, Han X, Shi Y, Lu SH. Isolation and identification of cancer stem-like cells in esophageal carcinoma cell lines. *Stem Cells Dev* 2009; 18: 465-473 [PMID: 18680391 DOI: 10.1089/scd.2008.0033]

30 Li H, Gao Q, Guo L, Lu SH. The PTEN/PI3K/Akt pathway regulates stem-like cells in primary esophageal carcinoma cells. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 950-958 [PMID: 21467840 DOI: 10.4161/cbt.11.11.15531]

31 Almanaa TN, Geusz ME, Jamasbi RJ. A new method for identifying stem-like cells in esophageal cancer cell lines. *J Cancer* 2013; 4: 536-548 [PMID: 23983818 DOI: 10.7150/jca.6477]

32 Chute JP, Muramoto GG, Whitesides J, Colvin M, Safi R, Chao NJ, McDonnell DP. Inhibition of aldehyde dehydrogenase and retinoid signaling induces the expansion of human hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 11707-11712 [PMID: 16857736 DOI: 10.1073/pnas.0603806103]

33 Hess DA, Wirthlin L, Craft TP, Herrbrich PE, Hohm SA, Lahey R, Eades WC, Creer MH, Nolta JA. Selection based on CD133 and high aldehyde dehydrogenase activity isolates long-term reconstituting human hematopoietic stem cells. *Blood* 2006; 107: 2162-2169 [PMID: 16269619 DOI: 10.1182/blood-2005-06-2284]

34 Yang L, Ping YF, Yu X, Qian F, Guo ZJ, Qian C, Cui YH, Bian XW. Gastric cancer stem-like cells possess higher capability of invasion and metastasis in association with a mesenchymal transition phenotype. *Cancer Lett* 2011; 310: 46-52 [PMID: 21782323 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.06.003]

35 Yu SC, Bian XW. Enrichment of cancer stem cells based on heterogeneity of invasiveness. *Stem Cell Rev* 2009; 5: 66-71 [PMID: 19096941 DOI: 10.1007/s12015-008-9047-8]

36 Ye XZ, Xu SL, Xin YH, Yu SC, Ping YF, Chen L, Xiao HL, Wang B, Yi L, Wang QL, Jiang XF, Yang L, Zhang P, Qian C, Cui YH, Zhang X, Bian XW. Tumor-associated microglia/macrophages enhance the invasion of glioma stem-like cells via TGF-β1 signaling pathway. *J Immunol* 2012; 189: 444-453 [PMID: 22664874 DOI: 10.4049/jimmunol.1103248]

37 Rizzino A. Sox2 and Oct-3/4: a versatile pair of master regulators that orchestrate the self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2009; 1: 228-236 [PMID: 20016762 DOI: 10.1002/wsbm.12]

38 Wang Q, He W, Lu C, Wang Z, Wang J, Giercksky KE, Nesland JM, Suo Z. Oct3/4 and Sox2 are significantly associated with an unfavorable

clinical outcome in human esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2009; 29: 1233-1241 [PMID: 19414369]
39 Saigusa S, Mohri Y, Ohi M, Toiyama Y, Ishino Y, Okugawa Y, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M. Podoplanin and SOX2 expression in esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemo-radiotherapy. *Oncol Rep* 2011; 26: 1069-1074 [PMID: 21811761 DOI: 10.3892/or.2011.1408]
40 Hang D, Dong HC, Ning T, Dong B, Hou DL, Xu WG. Prognostic value of the stem cell markers CD133 and ABCG2 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2012; 25: 638-644 [PMID: 22236447 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01298.x]
41 Tsunoda S, Okumura T, Ito T, Kondo K, Ortiz C, Tanaka E, Watanabe G, Itami A, Sakai Y, Shimada Y. ABCG2 expression is an independent unfavorable prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology* 2006; 71: 251-258 [PMID: 17671398 DOI: 10.1159/000106787]
42 Qiao B, Chen Z, Hu F, Tao Q, Lam AK. BMI-1 activation is crucial in hTERT-induced epithelial-mesenchymal transition of oral epithelial cells. *Exp Mol Pathol* 2013; 95: 57-61 [PMID: 23712029 DOI: 10.1016/j.yexmp.2013.05.004]
43 Siddique HR, Saleem M. Role of BMI1, a stem cell factor, in cancer recurrence and chemoresistance: preclinical and clinical evidences. *Stem Cells* 2012; 30: 372-378 [PMID: 22252887 DOI: 10.1002/stem.1035]
44 Sun LL, Wu JY, Wu ZY, Shen JH, Xu XE, Chen B, Wang SH, Li EM, Xu LY. A three-gene signature and clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2015; 136: E569-E577 [PMID: 25220908 DOI: 10.1002/ijc.29211]
45 Zhou X, Huang GR, Hu P. Over-expression of Oct4 in human esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cells* 2011; 32: 39-45 [PMID: 21547540 DOI: 10.1007/s10059-011-2315-5]
46 Pommier Y, Sordet O, Antony S, Hayward RL, Kohn KW. Apoptosis defects and chemotherapy resistance: molecular interaction maps and networks. *Oncogene* 2004; 23: 2934-2949 [PMID: 15077155 DOI: 10.1038/sj.onc.1207515]
47 Goff DJ, Court Recart A, Sadarangani A, Chun HJ, Barrett CL, Krajewska M, Leu H, Low-Marchelli J, Ma W, Shih AY, Wei J, Zhai D, Geron I, Pu M, Bao L, Chuang R, Balaian L, Gotlib J, Minden M, Martinelli G, Rusert J, Dao KH, Shazand K, Wentworth P, Smith KM, Jamieson CA, Morris SR, Messer K, Goldstein LS, Hudson TJ, Marra M, Frazer KA, Pellecchia M, Reed JC, Jamieson CH. A Pan-BCL2 inhibitor renders bone-marrow-resident human leukemia stem cells sensitive to tyrosine kinase inhibition. *Cell Stem Cell* 2013; 12: 316-328 [PMID: 23333150 DOI: 10.1016/j.stem.2012.12.011]
48 Domingo-Domenech J, Vidal SJ, Rodriguez-Bravo V, Castillo-Martin M, Quinn SA, Rodriguez-Barrueco R, Bonal DM, Charytonowicz E, Gladoun N, de la Iglesia-Vicente J, Petrylak DP, Benson MC, Silva JM, Cordon-Cardo C. Suppression of acquired docetaxel resistance in prostate cancer through depletion of notch-and hedgehog-dependent tumor-initiating cells. *Cancer Cell* 2012; 22: 373-388 [PMID: 22975379 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.07.016]
49 Pan W, Yang J, Wei J, Chen H, Ge Y, Zhang J, Wang Z, Zhou C, Yuan Q, Zhou L, Yang M. Functional BCL-2 regulatory genetic variants contribute to susceptibility of esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 11833 [PMID: 26132559 DOI: 10.1038/srep11833]
50 Chang MS, Lee HS, Lee BL, Kim YT, Lee JS, Kim WH. Differential protein expression between esophageal squamous cell carcinoma and dysplasia, and prognostic significance of protein markers. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 417-425 [PMID: 16136747 DOI: 10.1016/j.prp.2005.04.005]
51 Chen J, Yang H, Wen J, Luo K, Liu Q, Huang Y, Zheng Y, Tan Z, Huang Q, Fu J. NHE9 induces chemoradiotherapy resistance in esophageal squamous cell carcinoma by upregulating the Src/Akt/β-catenin pathway and Bcl-2 expression. *Oncotarget* 2015; 6: 12405-12420 [PMID: 25915159 DOI: 10.18632/oncotarget.3618]
52 Squatrito M, Brennan CW, Helmy K, Huse JT, Petrini JH, Holland EC. Loss of ATM/Chk2/p53 pathway components accelerates tumor development and contributes to radiation resistance in gliomas. *Cancer Cell* 2010; 18: 619-629 [PMID: 21156285 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.10.034]
53 Chen Y, Li D, Wang D, Liu X, Yin N, Song Y, Lu SH, Ju Z, Zhan Q. Quiescence and attenuated DNA damage response promote survival of esophageal cancer stem cells. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3643-3652 [PMID: 22711554 DOI: 10.1002/jcb.24228]
54 Song JH, Meltzer SJ. MicroRNAs in pathogenesis, diagnosis, and treatment of gastroesophageal cancers. *Gastroenterology* 2012; 143: 35-47.e2 [PMID: 22580099 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.003]
55 Hummel R, Sie C, Watson DI, Wang T, Ansar A, Michael MZ, Van der Hoek M, Haier J, Hussey DJ. MicroRNA signatures in chemotherapy resistant esophageal cancer cell lines. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14904-14912 [PMID: 25356050 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14904]
56 Zhang H, Li M, Han Y, Hong L, Gong T, Sun L, Zheng X. Down-regulation of miR-27a might reverse multidrug resistance of esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2545-2551 [PMID: 19960259 DOI: 10.1007/s10620-009-1051-6]
57 Ma I, Allan AL. The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 292-306 [PMID: 21103958 DOI: 10.1007/s12015-010-9208-4]
58 Marcato P, Dean CA, Giacomantonio CA, Lee PW. Aldehyde dehydrogenase: its role as a cancer stem cell marker comes down to the specific isoform. *Cell Cycle* 2011; 10: 1378-1384 [PMID: 21552008 DOI: 10.4161/cc.10.9.15486]
59 Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 638-647 [PMID: 19786984 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.146]
60 Wang H, Tong L, Wei J, Pan W, Li L, Ge Y, Zhou L, Yuan Q, Zhou C, Yang M. The ALDH7A1 genetic

同行评价
本文内容很好，有重要的临床意义，文章表达条理清晰，有新意.

polymorphisms contribute to development of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 12665-12670 [PMID: 25213698 DOI: 10.1007/s13277-014-2590-9]
61 Ajani JA, Wang X, Song S, Suzuki A, Taketa T, Sudo K, Wadhwa R, Hofstetter WL, Komaki R, Maru DM, Lee JH, Bhutani MS, Weston B, Baladandayuthapani V, Yao Y, Honjo S, Scott AW, Skinner HD, Johnson RL, Berry D. ALDH-1 expression levels predict response or resistance to preoperative chemoradiation in resectable esophageal cancer patients. *Mol Oncol* 2014; 8: 142-149 [PMID: 24210755 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.10.007]
62 Iwasaki H, Suda T. Cancer stem cells and their niche. *Cancer Sci* 2009; 100: 1166-1172 [PMID: 19432904 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01177.x]
63 Cabarcas SM, Mathews LA, Farrar WL. The cancer stem cell niche--there goes the neighborhood? *Int J Cancer* 2011; 129: 2315-2327 [PMID: 21792897 DOI: 10.1002/ijc.26312]
64 Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 437-447 [PMID: 15170446 DOI: 10.1038/nrc1367]
65 Seidel S, Garvalov BK, Wirta V, von Stechow L, Schänzer A, Meletis K, Wolter M, Sommerlad D, Henze AT, Nistér M, Reifenberger G, Lundeberg J, Frisén J, Acker T. A hypoxic niche regulates glioblastoma stem cells through hypoxia inducible factor 2 alpha. *Brain* 2010; 133: 983-995 [PMID: 20375133 DOI: 10.1093/brain/awq042]
66 Lee CC, Kim KD. Stem cell microenvironment as a potential therapeutic target. *Regen Med* 2012; 7: 3-5 [PMID: 22168488 DOI: 10.2217/rme.11.104]
67 Wei Y, Au LS. Integration/Interaction of Oncologic Growth. Berlin: Springer Netherlands, 2005: 285-321

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1469-1474

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1469

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

文献综述 REVIEW

肝星状细胞衰老与增殖、凋亡的关系

唐艳芬, 阳学风

唐艳芬, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

唐艳芬, 在读硕士, 主要从事肝纤维化基础与临床方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81373465.

作者贡献分布: 本综述由唐艳芬进行文献查阅与论文书写; 阳学风对主要内容进行修改与审校.

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科.
yxf9988@126.com

收稿日期: 2017-03-29
修回日期: 2017-04-19
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

Relationship between senescence, proliferation, and apoptosis of hepatic stellate cells

Yan-Fen Tang, Xue-Feng Yang

Yan-Fen Tang, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465.

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2017-03-29
Revised: 2017-04-19
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

Abstract

The activation of hepatic stellate cells (HSCs) in resting state and the secretion of numerous extracellular matrix are important for the development of liver fibrogenesis. Numerous studies suggest that inhibiting the activation and proliferation of HSCs and promoting apoptosis of HSCs can interrupt the progression of liver fibrosis. Promoting the senescence of activated HSCs can also provide a new strategy for the prevention and treatment of liver fibrosis. This paper discusses the relationship between senescence, proliferation, and apoptosis of HSCs as well as the role of HSCs in hepatic fibrosis.

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

Key Words: Hepatic stellate cells; Liver fibrosis; Senescence; Apoptosis

Tang YF, Yang XF. Relationship between senescence, proliferation, and apoptosis of hepatic stellate cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1469-1474 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1469.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1469

摘要

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化、细胞外基质大量形成是肝纤维化发生发展的关键环节. 许多研究发现, 抑制HSCs增殖、促进HSCs凋亡可阻断肝纤维化进程; 同时研究发现, 促进活化HSCs衰老也可为肝纤维化的防治提供新的策略. 本文就HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用相关研究进展予以综述.

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

背景资料
目前肝纤维化的防治仍缺乏有效的药物治疗. 进一步研究和探讨肝纤维化的发生发展机制并予以总结, 可为肝纤维化的防治提供更新的理论依据.

同行评议者
顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

研发前沿
活化肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)衰老存在于肝纤维化的进程中, HSCs衰老可有效限制肝脏在受到严重组织损伤时产生肝纤维化反应, 而目前HSCs活化增殖、凋亡与细胞衰老的关系也受到越来越多学者关注.

关键词: 肝星状细胞; 肝纤维化; 细胞衰老; 细胞凋亡

核心提要: 目前抑制肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)增殖、促进HSCs凋亡一直被认为是抗肝纤维化的主要方法, 新的研究发现促进活化的HSCs衰老也可为肝纤维化的防治提供新的策略. 本文主要就HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用及研究进展予以综述.

唐艳芬, 阳学风. 肝星状细胞衰老与增殖、凋亡的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1469-1474 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1469.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1469

0 引言

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化是肝纤维化进程中的关键环节[1]. 一直以来, 抑制HSCs增殖、促进HSCs凋亡被认为是抗肝纤维化的主要方法. 近年来发现促进活化的HSCs衰老也可成为肝纤维化防治新的策略. HSCs衰老与肝纤维化方面的研究文献不多, 本文主要就HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用研究进展予以综述.

1 HSCs衰老与增殖的关系

细胞衰老是指细胞受到某些特定的刺激如DNA损伤、端粒侵蚀、氧化应激、染色质破坏等应激而引起细胞生长阻滞的一种基本过程[2]. 衰老细胞常被阻滞在G_0/G_1期, 伴随着β-半乳糖苷酶的表达和*p16*、*p21*基因的产生[3,4], 使细胞不再具有增殖活性. 一些学者发现, 活化HSCs衰老存在于肝纤维化的进程中, 可以有效限制肝脏在受到严重组织损伤时产生肝纤维化反应. 目前HSCs的活化增殖与细胞衰老的关系也受到越来越多学者关注. Park等[5]研究发现, 在衰老标志蛋白30基因敲除的小鼠体内维生素C量减少, 促使过氧化物酶增殖因子表达明显增加, 从而限制了肝纤维化的发生与发展. Krizhanovsky等[6]等发现HSCs的活化和迅速增殖在初始阶段可保护肝脏免受急性炎症反应导致的肝脏过度损伤, 但在由病毒性肝炎和脂肪肝引起的慢性肝脏损伤过程中, HSCs的增殖通路[蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路]的过表达可诱发细胞衰老, 活化HSCs的衰老也是限制肝纤维化的有效屏障. Jun等[7]指出在肝脏受到炎症、应激等刺激时, 在初始阶段肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)会迅速增殖并大量分泌细胞外基质, 最终MFB走向衰老抑制其进一步增殖, 说明细胞衰老抑制HSCs增殖并加速其清除. 因此, 促进活化的HSCs衰老可阻断其增殖活化, 对预防和治疗肝纤维化有着重要意义.

2 HSCs衰老与凋亡的联系

细胞凋亡是多细胞生物在受到生理、病理刺激后为保持自身内环境平衡、维持组织分化、器官发育由基因控制的主动死亡过程[8]. 研究发现, HSCs的凋亡在肝纤维化的进程中起着关键作用. 诱导HSCs凋亡, 可促使肝内Ⅰ型胶原、组织金属蛋白酶抑制剂表达明显降低, 活化HSCs减少, 从而发挥抗纤维化作用[9].

研究[10]发现细胞凋亡通过两种形式对细胞衰老发挥作用: (1)清除已经受损的和功能障碍的细胞, 这些异常细胞被纤维组织替代, 以维持内环镜稳定, HSCs凋亡即通过该种方式对HSCs衰老发挥作用; (2)清除不能再生的细胞, 因他们不能被替代, 导致病理改变.

HSCs衰老可在一定程度上抑制其凋亡, 一旦启动细胞衰老过程, 细胞自身可抵制细胞凋亡[11,12], 其机制为: 首先, 衰老细胞G_1期阻滞, 如*E2F*、*c-myc*、*c-fos*等部分增殖调控基因表达会明显下降甚至无法表达; 其次, 凋亡基因*bcl-2*在衰老细胞中呈高表达, Bcl-2可通过Bax-Bcl-2异源二聚体的形式抑制Bax同源二聚体的形成, 从而抑制Bax的促细胞凋亡作用. Bcl-2还可通过胞内离子分布来调节凋亡[13], 凋亡信号传导通路中的凋亡特异蛋白酶在细胞凋亡过程中需磷酸化才能作用, 但凋亡特异蛋白酶不能使衰老的细胞磷酸化, 从而抑制细胞凋亡过程.

3 HSCs衰老与增殖、凋亡信号通路的交互影响

目前的研究表明调节细胞衰老的信号通路主要有Ras-p53通路、p16-Rb通路及p53/p16非依赖性的信号通路, 这些通路同时对细胞增殖、凋亡产生影响.

3.1 Ras-p53通路 众所周知, p53在细胞衰老应对一系列的细胞损伤过程中发挥着重要的作用, 抑癌因子p53是掌控细胞命运的重要调控者, 近年来, 越来越多的证据表明p53可以调节细胞衰老, 从而引起细胞周期的阻滞、DNA损

伤修复以及细胞凋亡[14]. 在p53敲除的实验中发现HSCs衰老程度明显减少并引起广泛的肝纤维化[15]. Jin等[16]通过实验发现, p53在通过四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine, TMP)途径促进活化HSCs衰老的过程中起着主要作用, 该结论基于以下3点: (1)TMP可以促进p53的表达并呈剂量依赖性; (2)*p53*沉默RNA或p53抑制剂PET-a可减弱TMP在体外LX-2细胞中的促衰老作用; (3)给肝纤维化模型鼠经Ad.shp53治疗后阻滞了TMP的抗肝纤维化作用. 抑制p53可限制TMP途径诱导的体外活化LX-2细胞衰老; TMP需要细胞衰老的负性调节因子YAP来转录调节HSCs细胞中p53的表达. Kong等[17]实验证明白介素-22(interleukin-22, IL-22)可以通过p53信号途径促进HSCs衰老, 从而减轻肝纤维化过程. Jin等[18]实验研究发现姜黄素可以上调PPAR-γ水平, 通过反式激活p53通路来诱导HSCs衰老. Nishizawa等[19]实验推断出胰岛素样生长因子-1可能通过p53信号途径抑制HSCs活化、诱发HSCs细胞衰老, 而限制肝纤维化的进程.

在以往的实验报道[20]中, p53也参与了可溶性虫卵抗原诱导的HSCs凋亡的过程. Bennett等[21]实验发现p53可通过Fas介导细胞凋亡, p53激活后, 人血管平滑肌表面的FasCD95的表达明显增加. p53也可通过上调Bax和下调Bcl-2 的表达发挥促细胞凋亡的作用. 另外, 还有文献报道[22]p53可诱导miR-34a产生而miR-34a反过来也可抑制SIRT1的表达促使*p53*基因的激活而形成一个正反馈循环, 其在细胞增殖和细胞凋亡中也扮演着重要的角色. miR-34a/SIRT1/p53信号通路还参与了非酒精性脂肪肝和细胞凋亡的过程[23].

p53不仅参与了HSCs衰老与凋亡的调控, 同时也参与了HSCs增殖的调节. He等[24]研究发现p53可通过反式激活p21/Cip1/Waf1和microRNA基因抑制细胞增殖发挥促细胞衰老作用. Abriss等[25]通过转基因技术将*p53*基因导入活化的HSCs, 结果显示HSCs中p53蛋白表达明显增加, 细胞增殖过程明受到抑制. 杜岩等[26]通过实验发现青蒿琥酯可增加人源HSCs内神经酰胺含量, 提高PPAR-γ、p53、Caspase3的表达, 抑制HSCs增殖, 并促进其凋亡, 这些研究结果对肝纤维化的治疗同样有着重要意义.

3.2 p16-Rb通路 p16也是一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 主要功能是作为视网膜母细胞瘤Rb-E2F通路的负性调节因子, 在细胞周期、衰老、凋亡中都发挥着重要作用. 目前研究[27]表明p16主要是通过Rb信号通路抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的活性, 促使G_1期细胞生长停滞; 相反地, p16的表达也受到了Rb的调控. 此外p16-Rb通路能协同促有丝分裂信号通路诱导ROS的生成最终引起不可逆的细胞周期停滞, 因此p16在诱发和维持细胞衰老过程中起着重要作用.

过氧化氢可诱导细胞凋亡, p16在其中起着至关重要的作用, Lu等[28]通过实验研究发现, 过氧化氢可促进p16磷酸化, 反过来, 也可以影响细胞周期和细胞凋亡, p16的失活是由不同的机制介导的, 包括DNA突变和启动子的甲基化. p16磷酸化过程可被细胞蛋白激酶系统分解, 通过NAC治疗可抑制过氧化氢引起的p16磷酸化和促细胞凋亡作用, 表明了氧化应激在诱发p16磷酸化以及细胞凋亡中起着关键作用.

与此同时, *p16*基因也可以对细胞增殖的产生作用, Zhang等[29]通过实验研究发现3-磷酸肌醇依赖性激酶-1抑制剂OSU-03012可通过诱导G_1期细胞衰老来抑制HSCs细胞活化和增殖, 而不是通过细胞凋亡, 该过程很可能是通过上调p16、p21和p27来实现的. Narita等[30]研究表明p16INK4a通过抑制细胞周期蛋白抑制剂2和4防止Rb蛋白磷酸化, 并允许Rb蛋白诱导产生异染色质环境以沉默某些增殖相关基因的表达. Li等[31]实验发现miR-877-3p可增加*p16*基因的表达促使细胞周期阻滞从而限制膀胱癌细胞肿瘤细胞的增殖和扩散.

3.3 p53/p16非依赖性的信号通路 Kim等[32]实验证明通过Racl/Noxl/ROS通路可促进活化HSCs衰老, 除此之外, 一些microRNAs[33]也同样在促进HSCs衰老方面发挥着重要作用, 比如说其他的信号分子如IL-6、IL-8、IL-10、IL-22以及他们的下游调节信号分子如信号传感器和激活转录和抑制细胞因子的信号, 均可在多种不同细胞内发挥促衰老的作用, 但这些结论都有待进一步研究. Zhang等[34]还发现肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(TWEAK)可能通过TWEAK/SIRT1/p53信号通路来上调SIRT1的表达、下调*p53*基因的脱乙酰作用来影响HSCs衰老. 腺苷的A2A受体依赖于p16-Rb以及Arf-p53-p21通路. 腺苷的A2A受体可通过PKA/Rac1/p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-

相关报道
目前为止发现的细胞衰老相关的信号通路主要有Ras-p53通路、p16-Rb通路以及p53/p16非依赖性的信号通路.

应用要点
肝纤维化是慢性肝病发展为肝纤维化的关键阶段, 诱导HSCs衰老、凋亡和抑制HSCs活化增殖能减少细胞外基质的分泌, 从而有效逆转肝纤维化. 本文综述了HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用机制, 可为肝纤维的诊疗提供新的理论依据及治疗策略.

activated protein kinase, MAPK)通路下调*p53*、*Rb*基因的表达发挥促HSCs增殖、抑制HSCs衰老而加速肝纤维化进程[35].

目前通过促进活化的HSCs凋亡而逆转抗肝纤维化的研究也越来越多, 探索HSCs细胞的凋亡的关键因素及可为抗肝纤维化的提供新的治疗策略. *Bcl-2*基因家族在调节哺乳动物细胞凋亡过程中起着举足轻重的作用. 同时也被证实了在HSCs细胞中的凋亡过程中发挥着重要作用. Wu等[36]通过实验证明*Bcl-x*基因可选择性地被反义核糖核酸剪切从而引发HSCs细胞凋亡, 为分子治疗肝纤维化的提供了新的思路. 成扬等[37,38]在姜黄素诱导的HSCs凋亡实验中, 凋亡的HSCs细胞内PPARγ表达上调, 用PPAR-γ拮抗剂处理后, 姜黄素对HSCs促凋亡作用明显减弱. Abu-Elsaad等[39]还发现柑橘果胶(modified citrus pectin, MCP)可以阻止肝纤维化进程, 这与MCP的抗氧化效果有关, 可抑制Gal-3调节HSCs活化和增殖, 最后诱导HSCs凋亡. Xu等[40]通过实验研究得出在肝纤维化逆转过程的同时, TRAIL表达以及活化HSCs凋亡率可随着P-Smad2的持续高表达而增加.

在HSCs增殖调控的相关通路中, 除了以上文献报道的p53、p16途径, 与HSCs增殖调控相关通路也有不少研究. 安萍等[41]研究得出结论, Ca^{+}/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ不仅是Ca^{+}信号的下游调控蛋白, 也是细胞内重要的转化生长因子-β(transforming growth factor β, TGF-β)信号转导分子, 参与了血小板衍生生长因子和TGF1诱导的HSCs增殖过程, 因此CaMK/ERK也是肝纤维化发展过程中TGF1信号的重要调控通路. 刘莎[42]在高糖诱导的HSCs增殖实验中, 发现RhoA/ROCK通路的过度激活参与了糖尿病肝纤维化的形成过程. 有研究表明高迁移率族蛋白可通过Toll样受体-4依赖的(磷脂酰肌醇-3-激酶/AKT)和JNK通路促进HSCs增殖[43], 除此之外乙醛和吲哚-3-甲醇可阻断氧化应激激活的p38MAPK通路进而抑制HSCs的增殖和转分化[44,45]. Yu等[46]发现MicroRNA-17-5p可激活Wnt/β-catenin信号通路来促进HSCs的活化和增殖以及COL-I、α平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)的产生和表达.

4 展望

肝纤维化是慢性或持续性肝脏损伤的终末阶段, 多由病毒感染、酒精、药物、免疫等原因引起[47,48], 诱导HSCs衰老、凋亡和抑制HSCs活化增殖能减少促纤维化细胞及胶原的分泌, 使α-SMA的表达减少, 从而有效逆转肝纤维化. 目前肝纤维化的治疗[49]主要包括以下几个方面: (1)治疗原发病; (2)阻止HSCs增殖及活化; (3)抑制纤维增生; (4)促进肝纤维降解; (5)干细胞治疗. 因此探索调控HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用, 可为肝纤维的诊疗提供理论基础, 对改善甚至逆转肝纤维化具有重要意义.

5 参考文献

1 Kisseleva T, Brenner DA. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S73-S78 [PMID: 17567473 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04658.x]
2 Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Curr Med Chem* 2012; 19: 4850-4860 [PMID: 22709007 DOI: 10.2174/092986712803341520]
3 Zalzali H, Nasr B, Harajly M, Basma H, Ghamloush F, Ghayad S, Ghanem N, Evan GI, Saab R. CDK2 transcriptional repression is an essential effector in p53-dependent cellular senescence-implications for therapeutic intervention. *Mol Cancer Res* 2015; 13: 29-40 [PMID: 25149358 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0163]
4 Rayess H, Wang MB, Srivatsan ES. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *Int J Cancer* 2012; 130: 1715-1725 [PMID: 22025288 DOI: 10.1002/ijc.27316]
5 Park JK, Ki MR, Lee HR, Hong IH, Ji AR, Ishigami A, Park SI, Kim JM, Chung HY, Yoo SE, Jeong KS. Vitamin C deficiency attenuates liver fibrosis by way of up-regulated peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in senescence marker protein 30 knockout mice. *Hepatology* 2010; 51: 1766-1777 [PMID: 20162732 DOI: 10.1002/hep.23499]
6 Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008; 134: 657-667 [PMID: 18724938 DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.049]
7 Jun JI, Lau LF. Cellular senescence controls fibrosis in wound healing. *Aging* (Albany NY) 2010; 2: 627-631 [PMID: 20930261 DOI: 10.18632/aging.100201]
8 Zhang L, Jia L, Cui S, Shi Y, Chang A, Wang P, Zhang Z. AP-2α-dependent regulation of Bcl-2/Bax expression affects apoptosis in the trophoblast. *J Mol Histol* 2012; 43: 681-689 [PMID: 22886241 DOI: 10.1007/s10735-012-9439-6]
9 魏月, 郝礼森, 王玉兰. 肝纤维化逆转过程中肝星状细胞凋亡及其相关途径. 华北理工大学学报(医学版) 2016; 18: 331-336
10 Warner HR, Hodes RJ, Pocinki K. What does cell

death have to do with aging? *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1140-1146 [PMID: 9288026 DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb05981.x]
11 Hampel B, Wagner M, Teis D, Zwerschke W, Huber LA, Jansen-Dürr P. Apoptosis resistance of senescent human fibroblasts is correlated with the absence of nuclear IGFBP-3. *Aging Cell* 2005; 4: 325-330 [PMID: 16300485 DOI: 10.1111/j.1474-9726.2005.00180.x]
12 Herbig U, Ferreira M, Condel L, Carey D, Sedivy JM. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006; 311: 1257 [PMID: 16456035 DOI: 10.1126/science.1122446]
13 杨龙, 黄英, 张宗玉, 童坦君. 衰老与细胞凋亡. 老年医学与保健 1999; 5: 93-94
14 Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, Jones S, Ghebranious N, Igelmann H, Lu X, Soron G, Cooper B, Brayton C, Park SH, Thompson T, Karsenty G, Bradley A, Donehower LA. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 2002; 415: 45-53 [PMID: 11780111 DOI: 10.1038/415045a]
15 Adamovich Y, Adler J, Meltser V, Reuven N, Shaul Y. AMPK couples p73 with p53 in cell fate decision. *Cell Death Differ* 2014; 21: 1451-1459 [PMID: 24874608 DOI: 10.1038/cdd.2014.60]
16 Jin H, Lian N, Zhang F, Bian M, Chen X, Zhang C, Jia Y, Lu C, Hao M, Yao S, Shao J, Wu L, Chen A, Zheng S. Inhibition of YAP signaling contributes to senescence of hepatic stellate cells induced by tetramethylpyrazine. *Eur J Pharm Sci* 2017; 96: 323-333 [PMID: 27717875 DOI: 10.1016/j.ejps.2016.10.002]
17 Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1150-1159 [PMID: 22473749 DOI: 10.1002/hep.25744]
18 Jin H, Lian N, Zhang F, Chen L, Chen Q, Lu C, Bian M, Shao J, Wu L, Zheng S. Activation of PPARγ/P53 signaling is required for curcumin to induce hepatic stellate cell senescence. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2189 [PMID: 27077805 DOI: 10.1038/cddis.2016.92]
19 Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H, Matsumoto R, Yoshida K, Odake Y, Ogawa W, Takahashi Y. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner. *Sci Rep* 2016; 6: 34605 [PMID: 27721459 DOI: 10.1038/srep34605]
20 Duan Y, Gu X, Zhu D, Sun W, Chen J, Feng J, Song K, Xu F, He X, He X. Schistosoma japonicum soluble egg antigens induce apoptosis and inhibit activation of hepatic stellate cells: a possible molecular mechanism. *Int J Parasitol* 2014; 44: 217-224 [PMID: 24487000 DOI: 10.1016/j.ijpara.2013.11.003]
21 Bennett M, Macdonald K, Chan SW, Luzio JP, Simari R, Weissberg P. Cell surface trafficking of Fas: a rapid mechanism of p53-mediated apoptosis. *Science* 1998; 282: 290-293 [PMID: 9765154 DOI: 10.1126/science.282.5387.290]
22 Yamakuchi M, Lowenstein CJ. MiR-34, SIRT1 and p53: the feedback loop. *Cell Cycle* 2009; 8: 712-715 [PMID: 19221490 DOI: 10.4161/cc.8.5.7753]
23 Castro RE, Ferreira DM, Afonso MB, Borralho PM, Machado MV, Cortez-Pinto H, Rodrigues CM. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 119-125 [PMID: 22902550 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.008]
24 He L, He X, Lowe SW, Hannon GJ. microRNAs join the p53 network--another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 819-822 [PMID: 17914404 DOI: 10.1038/nrc2232]
25 Abriss B, Hollweg G, Gressner AM, Weiskirchen R. Adenoviral-mediated transfer of p53 or retinoblastoma protein blocks cell proliferation and induces apoptosis in culture-activated hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2003; 38: 169-178 [PMID: 12547405 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00361-6]
26 杜岩, 李立楠, 方步武. 青蒿琥酯抑制肝纤维化的作用及其机制. 中国应用生理学杂志 2015; 31: 14-17
27 Brookes S, Gagrica S, Sanij E, Rowe J, Gregory FJ, Hara E, Peters G. Evidence for a CDK4-dependent checkpoint in a conditional model of cellular senescence. *Cell Cycle* 2015; 14: 1164-1173 [PMID: 25695870 DOI: 10.1080/15384101.2015.1010866]
28 Lu Y, Ma W, Li Z, Lu J, Wang X. The interplay between p16 serine phosphorylation and arginine methylation determines its function in modulating cellular apoptosis and senescence. *Sci Rep* 2017; 7: 41390 [PMID: 28120917 DOI: 10.1038/srep41390]
29 Zhang J, Wang M, Zhang Z, Luo Z, Liu F, Liu J. Celecoxib derivative OSU-03012 inhibits the proliferation and activation of hepatic stellate cells by inducing cell senescence. *Mol Med Rep* 2015; 11: 3021-3026 [PMID: 25482718 DOI: 10.3892/mmr.2014.3048]
30 Narita M, Nũnez S, Heard E, Narita M, Lin AW, Hearn SA, Spector DL, Hannon GJ, Lowe SW. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell* 2003; 113: 703-716 [PMID: 12809602 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00401-X]
31 Li S, Zhu Y, Liang Z, Wang X, Meng S, Xu X, Xu X, Wu J, Ji A, Hu Z, Lin Y, Chen H, Mao Y, Wang W, Zheng X, Liu B, Xie L. Up-regulation of p16 by miR-877-3p inhibits proliferation of bladder cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 51773-51783 [PMID: 27429046 DOI: 10.18632/oncotarget.10575]
32 Kim KH, Chen CC, Monzon RI, Lau LF. Matricellular protein CCN1 promotes regression of liver fibrosis through induction of cellular senescence in hepatic myofibroblasts. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 2078-2090 [PMID: 23508104 DOI: 10.1128/MCB.00049-13]
33 Chen SL, Zheng MH, Shi KQ, Yang T, Chen YP. A new strategy for treatment of liver fibrosis: letting MicroRNAs do the job. *BioDrugs* 2013; 27: 25-34 [PMID: 23329398 DOI: 10.1007/s40259-012-0005-2]
34 Zhang F, Zhang M, Wang A, Xu M, Wang C, Xu G, Zhang B, Zou X, Zhuge Y. TWEAK increases SIRT1 expression and promotes p53 deacetylation affecting human hepatic stellate cell senescence. *Cell Biol Int* 2017; 41: 147-154 [PMID: 27888541 DOI: 10.1002/cbin.10706]
35 Ahsan MK, Mehal WZ. Activation of adenosine

同行评价
本文条理清楚，层次分明，有一定参考价值.

receptor A2A increases HSC proliferation and inhibits death and senescence by down-regulation of p53 and Rb. *Front Pharmacol* 2014; 5: 69 [PMID: 24782773 DOI: 10.3389/fphar.2014.00069]
36 Wu L, Mao C, Ming X. Modulation of Bcl-x Alternative Splicing Induces Apoptosis of Human Hepatic Stellate Cells. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7478650 [PMID: 27579319 DOI: 10.1155/2016/7478650]
37 成扬, 平键, 刘成, 徐列明. 姜黄素激活过氧化物酶体增殖因子活化受体γ信号对大鼠肝星状细胞基质金属蛋白酶2、9活性和胞核核因子-Kb p65表达的影响. 中国中西医结合杂志 2007; 27: 439-443
38 Cheng Y, Ping J, Xu LM. Effects of curcumin on peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression and nuclear translocation/redistribution in culture-activated rat hepatic stellate cells. *Chin Med J* (Engl) 2007; 120: 794-801 [PMID: 17531121]
39 Abu-Elsaad NM, Elkashef WF. Modified citrus pectin stops progression of liver fibrosis by inhibiting galectin-3 and inducing apoptosis of stellate cells. *Can J Physiol Pharmacol* 2016; 94: 554-562 [PMID: 27010252 DOI: 10.1139/cjpp-2015-0284]
40 Xu F, Zhou D, Meng X, Wang X, Liu C, Huang C, Li J, Zhang L. Smad2 increases the apoptosis of activated human hepatic stellate cells induced by TRAIL. *Int Immunopharmacol* 2016; 32: 76-86 [PMID: 26802603 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.01.013]
41 安萍, 袁静雯, 全晓静, 周中银, 罗和生. CaMKⅡ/ERK信号通路在TGFβ1诱导肝星状细胞增殖中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 967-969
42 刘莎. RhoA/ROCK信号通路在高糖诱导大鼠肝星状细胞增殖和转分化中的作用. 石家庄: 河北医科大学, 2015
43 Ghatak S, Biswas A, Dhali GK, Chowdhury A, Boyer JL, Santra A. Oxidative stress and hepatic stellate cell activation are key events in arsenic induced liver fibrosis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 251: 59-69 [PMID: 21134390 DOI: 10.1016/j.taap.2010.11.016]
44 Zhang F, Ni C, Kong D, Zhang X, Zhu X, Chen L, Lu Y, Zheng S. Ligustrazine attenuates oxidative stress-induced activation of hepatic stellate cells by interrupting platelet-derived growth factor-β receptor-mediated ERK and p38 pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 265: 51-60 [PMID: 23022513 DOI: 10.1016/j.taap.2012.09.016]
45 Moreno-Alvarez P, Sosa-Garrocho M, Briones-Orta MA, González-Espinosa C, Medina-Tamayo J, Molina-Jijón E, Pedraza-Chaverri J, Macías-Silva M. Angiotensin II increases mRNA levels of all TGF-beta isoforms in quiescent and activated rat hepatic stellate cells. *Cell Biol Int* 2010; 34: 969-978 [PMID: 20557291 DOI: 10.1042/CBI20090074]
46 Yu F, Lu Z, Huang K, Wang X, Xu Z, Chen B, Dong P, Zheng J. MicroRNA-17-5p-activated Wnt/β-catenin pathway contributes to the progression of liver fibrosis. *Oncotarget* 2016; 7: 81-93 [PMID: 26637809 DOI: 10.18632/oncotarget.6447]
47 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
48 Fallowfield JA. Therapeutic targets in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G709-G715 [PMID: 21233278 DOI: 10.1152/ajpgi.00451.2010]
49 张伟, 贾继东. 肝纤维化的发病机制及治疗新靶点. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 409-412

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1475-1479

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1475

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

文献综述 REVIEW

自身免疫性肝炎的相关进展

徐征宇, 陈 吉

徐征宇, 内蒙古医科大学 内蒙古自治区呼和浩特市 010059

陈吉, 内蒙古医科大学第三附属医院消化内科 内蒙古自治区包头市 014010

徐征宇, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病诊治方向的研究.

作者贡献分布: 课题的设计由陈吉与徐征宇共同完成; 论文的写作由徐征宇完成.

通讯作者: 陈吉, 教授, 主任医师, 014010, 内蒙古自治区包头市昆区少先路20号, 内蒙古医科大学第三附属医院消化内科. chenji@163.com

收稿日期: 2017-04-16
修回日期: 2017-05-03
接受日期: 2017-05-11
在线出版日期: 2017-06-08

Progress in research of autoimmune hepatitis

Zheng-Yu Xu, Ji Chen

Zheng-Yu Xu, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Ji Chen, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Ji Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, 20 Shaoxian Road, Kun District, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China. chenji@163.com

Received: 2017-04-16
Revised: 2017-05-03
Accepted: 2017-05-11
Published online: 2017-06-08

Abstract

Currently, autoimmune hepatitis has been established as an independent disease. In this paper, we will briefly review the discovery, mechanisms, classification, and diagnosis of autoimmune hepatitis as well as its relationship with some medicines. The implementation of screening programs for autoimmune hepatitis in Japan and other countries should arouse our attention to this disease. Timely and scientific diagnosis and standardized and individualized treatment are of great clinical significance for patients with autoimmune hepatitis.

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

Key Words: Autoimmune hepatitis; Types; Treatment

Xu ZY, Chen J. Progress in research of autoimmune hepatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1475-1479 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1475.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1475

摘要

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)如今作为一种独立的疾病建立起来, 本文针对他的发现、相关机制、分类及诊断以及相关药物的关联等进行简要的综述. 日本等国家对于AIH的筛查及重视应该引起我国国民医疗保健意识的提升, 对于及时、科学的诊断及规范化、个体化治疗AIH的患者具有重要的临床意义.

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

关键词: 自身免疫性肝炎; 分型; 治疗

背景资料

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)如今作为独立的疾病建立起来, 是由Waldenstrom在1950定义, 描述年轻女性表现的一种慢性肝炎, 包括黄疸、r球蛋白升高等症状, 最终导致肝纤维化的发生发展. AIH相关机制及治疗仍是广大学者探索的重点.

同行评议者

顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科; 向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院

创新盘点

本文选取具有新颖性的药物、治疗以及AIH的特点性方面进行综述.

核心提要: 自身免疫性肝炎属于自身免疫性肝疾病中的一种. 本文针对其发现、分类、诊断的建立、相关机制, 与相关药物的关联以及女性妊娠作简要的综述, 及时、科学的诊断、规范化、个体化的治疗疾病具有重要的临床意义.

徐征宇, 陈吉. 自身免疫性肝炎的相关进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1475-1479 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1475.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1475

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH), 属于自身免疫性肝疾病中的一种, 近几年在我国的研究取得了很大的进步, 国内学者诸如蒋翔等[1]、马雄[2]及Wang等[3]在该领域有自己的相关研究及见解, 查阅相关文献, 国外的一些普查、研究、观念具有一定的预知性及先进性, 会使我们对AIH有一个更加深入的认知. 本文通过查阅外文文献归纳总结, 针对AIH的发现、相关机制、分类、诊断的建立、相关药物的关联性以及妊娠进行简要的综述, 为读者追溯其由来、疾病的进展以及疾病的多相性、新颖性提供一定的便利.

1 AIH的发现

AIH是由Waldenstrom在1950定义, 描述年轻女性中表现的一种慢性肝炎, 包括黄疸、r球蛋白升高和闭经等症状, 最终导致肝纤维化的发生发展[4]. 他是首位提出类固醇激素治疗慢性肝炎患者的药物疗法具有一定效应性的奠基人. 细胞和分子的免疫病理学的系统性评估、临床特征以及实验室特征、血清学的多样化随后导致AIH作为一个独立的临床疾病建立起来.

2 AIH的相关机制

自身免疫性肝疾病[5]的三种主要分类是AIH、原发性硬化性胆管炎[6](原发性胆汁性胆管炎)、原发性胆汁性肝硬化, 此外还有AIH重叠原发性胆汁性胆管炎[7,8], 但是这些疾病的病因学仍不能完全得知. 尽管每种疾病有其相对的临床的、血清学的及组织学的特征, 但他们拥有介导肝损害的共同通路. 自身免疫性肝病被认为是肝脏的促炎和抗炎机制的失衡所致. 他是由环境触发作用于遗传易感人群, 导致T细胞介导的免疫应答直接作用于肝脏细胞的抗原. 这种炎症反应可以导致肝脏纤维化的发展以及增加肝细胞癌的风险性, 下面简要探讨Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)、自然杀伤T细胞(natural killer T, NKT)细胞在AIH中的作用机制.

2.1 AIH与TLR TLR作为进化的保存生殖系编码的受体, 通过识别所谓的病原体相关的核模式, 在宿主防御中扮演着重要的角色[9].

TLR已经被认为是肝脏先天性免疫和后天适应性免疫中的调节因子, 在许多肝脏疾病进展、组织伤口愈合和再生调节中扮演着关键的角色[10].

2.2 AIH与NKT细胞 在肝脏自身免疫反应中, 抗原递呈细胞直接或间接的激活自然杀伤细胞和其他自然免疫细胞发生作用. 自然杀伤细胞[11,12]主要存在于肝脏血窦中, 可以通过产生不同的细胞因子, 放大及调整随后一系列的肝脏免疫应答.

有假说提出, 自然杀伤细胞在自身免疫性肝疾病的建立中扮演着多元化的角色, 包括操控调节促炎及抗炎的应答, 调节肝脏其他类型免疫调节细胞的招募, 例如调节T细胞等作用[13].

3 AIH的分类

AIH主要影响各个年龄阶段的女性, 以血清球蛋白的评价作为标记, 尤其是r球蛋白以及循环中的自身抗体. 同样应该指出, AIH通常影响超过40岁的个体, 且应该考虑各个年龄段的人群. AIH的临床表现从症状的缺失到严重的、暴发性的症状, 在大多数的病例中回应于免疫抑制的治疗. 目前AIH与肝外的自身免疫性疾病的结合也日益显著, 例如类风湿性关节炎[14]、自身免疫性甲状腺炎[15]、结肠炎[16]、肝源性糖尿病[17]和具有家族遗传史或过敏性疾病病史者.

自身抗体是辨别AIH的特征之一. AIH Ⅰ型[18]因具有抗核抗体或针对平滑肌肌动蛋白的抗平滑肌抗体而得名; AIH Ⅱ型[19]因具有抗肝肾微粒体自身抗体, 此抗体作用于细胞色素P4502D6并影响UDP-葡萄糖醛酸转移酶; AIH Ⅲ型因具有可溶性肝脏抗原(UGA抑制丝氨酸t-RNA复合体)而得名. 然而, 这种血清学特质[20]并不能影响决定个体治疗及不同策略的方案. 只有在缺乏一个可靠的独立诊断检测的情况下, 他们具有一定的临床特质性. 在国内, AIH有适合我国国情的相关理念与临床指导观念,

马雄等学者于2015年提出了AIH诊断和治疗共识[21].

4 AIH诊断的建立

在临床症状出现后尽早做出可靠的临床诊断是必要的, 现在广泛使用简化的AIH的诊断标准, 是2008年由国际AIH组IAIHG[22]建立起来的. 一系列研究去验证该标准的使用: 来自中国的最新研究提出简化的评分对诊断具有较高的敏感性和特殊性; 一些发达国家的研究显示: (1)日本的研究发现越来越多的疾病典型特征呈现出来, 简化的评分标准相比于1999年修订的标准更有效; (2)希腊的研究提出428组有着慢性肝脏疾病的患者使用简化的诊断标准具有一定的优越性.

AIH评分系统[23]基于4个大陆10个国家11个研究中心的患者数据得以修正并被广泛应用. 如果不正确使用评分系统, 可能会出现假阴性和假阳性的结果. 儿科的人口研究到目前为止是有限的, 进一步的研究需要在儿童中得以实践. 同样, 有着严重的急性或暴发性AIH、具有特殊性[24]和敏感性的患者需要被考虑.

5 AIH与肝脏活检

在肝纤维化发展之前, 适时地诊断、免疫抑制剂[25]的不良反应的改进、标准化的诱导疗法、依附疗法是目前最大的挑战. 只有4%的移植候选人因AIH而移植[26,27], 移植物丢失的风险以及在移植后再发性的AIH[28]需要被考虑到.

6 日本对AIH的普查

日本全国性AIH[29]的调查在过去30年里进行了几次[30-32], 在2008年, 日本再一次开展一项全国范围的AIH的调查, 在这项研究中有1056例患者通过问卷调查的形式被分配到153个医院及诊所.

日本AIH的临床特征结果如下: (1)大多数患者是中年妇女, 年龄在60岁达到顶峰; (2)血清免疫球蛋白G含量高, 但30%以上患者血清免疫球蛋白水平低于2000 mg/dL; (3)自身抗体尤其是抗核抗体经常出现; (4)大多数患者显示慢性肝炎或肝硬化的组织学特征, 但10.9%患者显示急性肝炎的组织学特性; (5)大约75%患者接受皮质类固醇具有很好的效应, 60%患者选择熊去氧胆酸的药物治疗. 国内学者李新民等[33]在2006年进行了研究: 针对164例自身免疫性肝病患者的临床特点、治疗反应等进行回顾性分析, 以期突出特征、早期诊断、合理治疗.

7 AIH与相关药物

7.1 *环丙沙星介导的与IgG4相关的AIH* IgG4相关的系统性疾病[34]可以影响多种器官, 如胆囊、肝胰管壶腹、淋巴结、肺、结肠、胃等器官. 有文献报道一个59岁的妇女因环丙沙星所致肝损害而诱发IgG4相关的AIH. 患者成年女性, 有正常的血清丙种球蛋白含量, 有黄疸、乏力、和皮肤瘙痒症状. 因泌尿系感染而使用环丙沙星治疗6 d后症状持续几天, 无个人史及家族遗传史, 否认吸烟、饮酒以及其他药物服用史; 不具有肝硬化的临床症状, 凝血酶原时间正常, 当出现细胞溶解时, 总体胆红素含量轻度的增加. 乙型肝炎病毒A、B、C、E, 人类疱疹病毒, 巨细胞病毒, 疱疹病毒, 以及人类微小病毒均被排除. 肝豆状核变性[35]的症状未出现. 肝脏及胆道系统的超声及核磁共振均正常. 肝脏活检提示门静脉纤维化而间隔未出现纤维化, 最后归结为一种为IgG4相关性AIH[36], 他可能是一种特殊形式的IgG4相关性系统性疾病.

7.2 *奥硝唑介导的AIH* 病毒、某些药物和草药制剂可能导致AIH. 某些药物如酚丁、甲基多巴、呋喃妥英、双氯芬酸等; 草药制剂如大柴胡汤[37]和黑升麻[38]能诱导肝细胞损伤. 有文献报道310例患者在2001-02/2001-03出现急性肝炎. 其中128例被诊断为毒性肝炎[39], 奥硝唑[40]治疗的检出有13例, 5例在自然戒断后可自行恢复. 总的来说, 8例(女)被诊断为奥硝唑介导的AIH[41].

7.3 *AIH与布地奈德* 布地奈德[42,43]近期已经被列为AIH治疗的潜在性用药. AIH的主要疗法是60 mg/d或30 mg/d强的松和硫唑嘌呤50 mg或者1-2 mg/kg•d. 这些方案可能会引起症状以及血清学、组织学的改善. 当缓解达到效果、治疗失败、或无法忍受药物毒性时治疗一般会中止. 65%-80%的患者有成功的治疗回应, 一些患者可在药物撤除后保护缓解状态, 对于发展为肝硬化的患者则需要长期的维持治疗.

7.4 *AIH与利妥昔单抗* 人类单克隆抗体利妥昔单抗[44]是一个目标的CD20抗原, 是一种跨膜蛋白, 在成熟前B和B淋巴细胞表面调节细胞. 目前使用利妥昔单抗治疗AIH是一个新兴的替代疗法.

同行评价
本文参考文献引用较好, 有一定的意义.

有文献报道一个44岁的妇女被发现查出转氨酶升高, 是正常界限的2倍, 肝脏的活检证明是由原发性胆汁性肝硬化和AIH构成. 强的松和硫唑嘌呤开始使用后, 转氨酶恢复正常. 6 d后, 她再次出现严重的皮肤瘙痒症状, 经评估认为是自身免疫性肝损害的重新激活. 然而重新进行的肝脏活检提示AIH并没有回应泼尼松[45]、硫唑嘌呤[46]以及毒酚酸酯(吗替麦考酚酯)[47]. 患者住院1 wk后突然出现贫血和血小板减少, 提示埃文斯综合征[48]. 利妥昔单抗被使用而吗替麦考酚酯不停用. 在输入利妥昔单抗后, 肝损害检测明显的恢复正常. 转氨酶也明显改善低于正常上限的两倍. 尽管使用利妥昔单抗在自身免疫性疾病中的益处被证实, 但是仍是只有少数成功的对于AIH以及埃文斯综合征的病例的报道.

AIH是一种可以发生在各个种族、国家, 不同性别以及多样化临床症状的多相性疾病. 及时且科学的诊断、规范化、个体化的治疗疾病仍需广大医务工作者继续探索.

8 AIH与妊娠

AIH通常影响年轻女性, 可能会影响生育和怀孕. 以前有报道称, 怀孕在AIH患者是相对罕见的事实, 其中, 月经过少就是其中一个临床表现. 越来越多的女性面临妊娠的巨大挑战, 然而, 目前仍缺乏患有AIH的妊娠妇女[49]的临床治疗经验, 查阅文献目前有近200个患有AIH的妊娠妇女被报道, 但是仍没有建立明确的指南. 有国外学者[50]提出针对4名AIH的妊娠妇女的临床指导经验, 认为仔细监控是产科医生和肝脏病学家的共同任务, 类固醇激素仍是较为安全的药物治疗, 如何更好地控制AIH患者成功妊娠仍是一个现实的期望.

9 结论

如今随着疾病的多元化、复杂化、环境因素的不确定性、患者的个体性及特殊性, AIH疾病逐渐被人们所了解和认知, 我们针对AIH的几个方面作简要的阐述, 以期为读者追溯此疾病的由来、进展以及多相性、新颖性提供一定的便利.

10 参考文献

1 蒋翔, 王绮夏, 马雄. 2014年自身免疫性肝病诊疗进展. 实用肝脏病杂志 2015; 1: 15-19
2 马雄. 自身免疫性肝炎诊治进展. 2012中国消化系疾病学术大会, 2012
3 Wang QX, Jiang WJ, Miao Q, Xiao X, Zhang HY, Huang SS, Shen L, Hua J, Li H, Li S, Qiu DK, Ma X. Clinical and histological features of autoantibody-negative autoimmune hepatitis in Chinese patients: a single center experience. *J Dig Dis* 2013; 14: 175-180 [PMID: 23216916 DOI: 10.1111/1751-2980.12022]
4 Strassburg CP, Manns MP. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 273-285 [PMID: 19676000 DOI: 10.1055/s-0029-1233534]
5 汤雯, 贾继东. 2012年自身免疫性肝脏疾病基础和临床进展. 肝脏 2013; 18: 559-562
6 杨力. 2010年美国肝病研究学会原发性硬化性胆管炎指南简介. 中国肝脏病杂志(电子版) 2011; 26: 239-240
7 林菊生, 余金玲. 自身免疫性肝病重叠综合征的临床诊治进展. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 332-334
8 孙颖, 滕光菊, 李保森, 邹正升. 自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化重叠综合征的诊治. 肝脏 2011; 16: 73-75
9 欧春麟, 张含, 孙振强, 李桂源, 李小玲, 李夏雨. Toll样受体与非可控性炎症相关肿瘤. 中南大学学报(医学版) 2015; 40: 202-207
10 Broering R, Lu M, Schlaak JF. Role of Toll-like receptors in liver health and disease. *Clin Sci* (Lond) 2011; 121: 415-426 [PMID: 21797822 DOI: 10.1042/CS20110065]
11 Santodomingo-Garzon T, Swain MG. Role of NKT cells in autoimmune liver disease. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 793-800 [PMID: 21740985 DOI: 10.1016/j.autrev.2011.06.003]
12 吴国才, 杨志刚. 自然杀伤细胞的研究现状. 广东医学院学报 2010; 28: 199-202
13 赵丽, 马雄. Th17细胞与肝脏疾病. 国际消化病杂志 2009; 29: 48-51
14 高海波, 胡建康. 自身免疫性肝炎合并类风湿关节炎一例. 临床内科杂志 2012; 29: 499-499
15 王娜, 蒋树林, 白文元. 自身免疫性肝炎并桥本甲状腺炎、干燥综合征一例. 中华消化杂志 2006; 26: 170-170
16 叶世华, 缪应雷. 炎症性肠病与免疫性肝病的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 588-593
17 弓艳霞, 王邦茂. 自身免疫性肝炎与肝源性糖尿病的相关性研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 701-703
18 弓艳霞, 王邦茂. Ⅰ型自身免疫性肝炎分析102例. 世界华人消化杂志 2008; 16: 322-325
19 邵鸣, 肖玉珍. 自身免疫性肝炎II型1例. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 391-391
20 张利英. 自身免疫性肝病患者自身抗体检测研究. 医学信息 2017; 30: 68-69
21 中华医学会肝病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015). 国际消化病杂志 2016; 24: 165-178
22 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176 [PMID: 18537184 DOI: 10.1002/hep.22322]
23 Lohse AW. Recognizing autoimmune hepatitis: scores help, but no more. *J Hepatol* 2011; 54: 193-194 [PMID: 21093949 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.013]
24 Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in special patient

populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 689-700 [PMID: 22117635 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.09.011]
25 孙颖, 滕光菊, 常彬霞, 李保森, 邹正升. 自身免疫性肝炎采用免疫抑制剂治疗的疗效预测. 肝脏 2012; 17: 803-807
26 Lewis JH. Diagnosis: Liver biopsy differentiates DILI from autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 540-542 [PMID: 21862981 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.140]
27 樊嘉, 徐泱, 周俭. 肝癌肝移植适应证的选择. 中华消化外科杂志 2006; 5: 14-16
28 孔祎彬, 王绮夏, 马雄. 肝移植后新发自身免疫性肝炎. 国际消化病杂志 2013; 33: 238-241
29 Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136-1141 [PMID: 21597932 DOI: 10.1007/s00535-011-0421-y]
30 Monna T, Kuroki T, Yamamoto S. Autoimmune hepatitis: the present status in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1985; 20: 260-272 [PMID: 3876252]
31 Onji M, Nonaka T, Horiike N, Moriwaki H, Muto Y, Ohta Y. Present status of autoimmune hepatitis in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1993; 28 Suppl 4: 134-138 [PMID: 7683617]
32 Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, Tsuji T, Omata M. Present status of autoimmune hepatitis in Japan--correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26: 1207-1212 [PMID: 9210605 DOI: 10.1016/S0168-8278(97)80453-9]
33 李新民, 马雄, 邱德凯. 164例自身免疫性肝病临床分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2006; 15: 274-276
34 林玮, 张文. IgG4相关性疾病. 中华临床免疫和变态反应杂志 2010; 4: 307-311
35 杜嗣廉. 肝豆状核变性. 国际儿科学杂志 1980
36 Efe C. Comment to "Unusual evolution of ciprofloxacin-induced hepatitis revealing a possible link with IgG4-associated autoimmune hepatitis". *Dig Liver Dis* 2012; 44: 706 [PMID: 22480968 DOI: 10.1016/j.dld.2012.03.001]
37 柳红芳, 白晓菊. 大柴胡汤临床应用和药理作用关系的分析. 中成药 2001; 23: 521-524
38 《药物不良反应杂志》编辑部. 黑升麻相关肝损害. 药物不良反应杂志 2006; 8: 468-468
39 李萍, 胡国龄. 31例中毒性肝炎临床分析. 天津药学 2011; 23: 21-24
40 赵婉珍, 贾东岗, 雷招宝. 奥硝唑的不良反应及预防与处理. 药学与临床研究 2011; 19: 73-75
41 Ersöz G, Vardar R, Akarca US, Tekın F, Yilmaz F, Günşar F, Karasu Z. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 494-499 [PMID: 22234756 DOI: 10.4318/tjg.2011.0245]
42 Snider KR, Potter TG. Budesonide for the treatment of autoimmune hepatitis. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 1144-1150 [PMID: 21878659 DOI: 10.1345/aph.1Q244]
43 李洁, 何川疆, 谢志军. 糖皮质激素药理特性及其药物制剂的研究进展. 中外女性健康研究 2016; (20): 31-32
44 Carey EJ, Somaratne K, Rakela J. Successful rituximab therapy in refractory autoimmune hepatitis and Evans syndrome. *Rev Med Chil* 2011; 139: 1484-1487 [PMID: 22446656 DOI: 10.4067/S0034-98872011001100015]
45 喻志勇, 李英, 邹美云. 自身免疫性肝病患者激素治疗的药学监护. 中国实用医药 2012; 7: 150-151
46 赵峻, 张莉蓉, 乔海灵. 免疫抑制剂硫唑嘌呤的药物不良反应. 中国误诊学杂志 2006; 6: 839-841
47 张学兰. 吗替麦考酚酯治疗难治性自身免疫性肝病疗效观察. 肝脏 2014; 19: 281-282
48 冶秀鹏, 包慎. 难治性Evans综合征1例并文献复习. 临床血液学杂志 2014; 27: 249-251
49 洪钰, 赵新颜, 贾继东. 自身免疫性肝炎与妊娠. 肝脏 2013; 18: 483-485
50 Aggarwal N, Chopra S, Suri V, Sikka P, Dhiman RK, Chawla Y. Pregnancy outcome in women with autoimmune hepatitis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 19-23 [PMID: 20577751 DOI: 10.1007/s00404-010-1540-z]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1480-1485

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1480

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

文献综述 REVIEW

减毒沙门氏菌在消化系肿瘤中的研究进展

朱晓舟, 孔桂美, 万 丹, 孙国壮, 焦红梅, 阴银燕, 李国才

朱晓舟, 孔桂美, 万丹, 孙国壮, 焦红梅, 阴银燕, 李国才, 扬州大学医学院 江苏省扬州市 225001

朱晓舟, 孔桂美, 江苏省中西医结合老年病防治重点实验室 江苏省扬州市 225001

朱晓舟, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤方面的研究工作.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81272537; 扬州大学科技创新培育基金资助项目, No. 2016CXJ094.

作者贡献分布: 此课题由朱晓舟与孔桂美设计; 研究过程由朱晓舟、万丹及孙国壮操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由孔桂美与焦红梅提供; 数据分析由阴银燕与李国才完成; 本论文写作由朱晓舟完成.

通讯作者: 孔桂美, 副教授, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学医学院. gmkong@yzu.edu.cn

收稿日期: 2017-01-23
修回日期: 2017-04-18
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

背景资料
目前常用的肿瘤治疗方法主要是手术治疗, 放疗与化疗, 但是并不是所有的患者都处于手术治疗的适应证里, 同时放疗、化疗, 靶向性与特异性较差, 并会引起一系列的不良反应. 因此肿瘤的靶向治疗作为一种新的抗肿瘤治疗策略越来越得到重视.

Role of attenuated Salmonella in treatment of digestive system cancers

Xiao-Zhou Zhu, Gui-Mei Kong, Dan Wan, Guo-Zhuang Sun, Hong-Mei Jiao, Yin-Yan Yin, Guo-Cai Li

Xiao-Zhou Zhu, Gui-Mei Kong, Dan Wan, Guo-Zhuang Sun, Hong-Mei Jiao, Yin-Yan Yin, Guo-Cai Li, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Xiao-Zhou Zhu, Gui-Mei Kong, Key Laboratory of Combined Traditional Chinese and Western Medicine for Control of Geriatrics in Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272537; Yangzhou University Science and Technology Innovation and Cultivation Fund, No. 2016CXJ094.

Correspondence to: Gui-Mei Kong, Associate Professor, Medical College of Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. gmkong@yzu.edu.cn

Received: 2017-01-23
Revised: 2017-04-18
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

Abstract

Digestive system cancers are the most common malignant tumours. With the accelerated pace of modern life, the incidence of digestive system cancers is getting higher and the age of diagnosis tends to become younger. Attenuated Salmonella has anti-tumor characteristics, and it can also serve as a vector for gene therapy for tumors. In this paper, we will discuss the role of attenuated Salmonella in the treatment of liver cancer, gastric cancer, and colorectal cancer.

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

Key Words: Attenuated Salmonella; Digestive system cancers; Targeted therapy; Treatment carrier

Zhu XZ, Kong GM, Wan D, Sun GZ, Jiao HM, Yin YY, Li GC. Role of attenuated Salmonella in treatment of digestive system cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1480-1485 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1480.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1480

摘要

消化系肿瘤在我国是最常见的恶性肿瘤, 随着现代生活节奏的加快, 消化系肿瘤的发病率有增高趋势, 年轻化的趋势也愈加明显.

同行评议者
贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科; 曲兴龙, 副主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院(上海闵行区肿瘤医院)肿瘤外科

减毒沙门氏菌作为一个胞内寄生菌, 本省具有抗肿瘤特性, 同时可以作为肿瘤基因治疗的载体进行抗肿瘤治疗. 本文就减毒沙门氏菌及作为治疗载体在肝癌、胃癌、大肠癌的体内外应用进展进行综述.

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

关键词: 减毒沙门氏菌; 消化系肿瘤; 靶向; 治疗载体

核心提要: 减毒沙门氏菌可选择性地聚集在实体瘤中, 对肿瘤有直接的溶瘤作用, 亦可携带外源基因、细胞因子、外源效应蛋白等治疗肿瘤.

朱晓舟, 孔桂美, 万丹, 孙国壮, 焦红梅, 阴银燕, 李国才. 减毒沙门氏菌在消化系肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1480-1485 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1480.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1480

0 引言

消化系肿瘤是一类常见的恶性肿瘤, 随着人们饮食结构的变化, 其发病率正逐年增高并呈年轻化趋势[1]. 在我国城市地区恶性肿瘤发病率与死亡率中居于第2位, 在农村地区位于第1位, 且无论城市还是农村, 男性比例都高于女性[2]. 目前常用的肿瘤治疗方法主要是手术治疗、放疗与化疗, 但是并不是所有的患者都处于手术治疗的适应证里, 同时放疗、化疗靶向性与特异性较差, 并会引起一系列的不良反应. 因此肿瘤的靶向治疗作为一种新的抗肿瘤治疗策略越来越得到重视, 其中靶向性细菌具有高度的肿瘤靶向性, 在肿瘤组织内高效地复制和有效抑制肿瘤生长的特性, 成为现在的研究热点[3].

1 减毒沙门氏菌的特性及应用

1.1 减毒沙门氏菌的特性 减毒沙门氏菌能选择性地聚集在实体瘤中, 这是由于肿瘤内会形成低氧坏死区, 而沙门氏菌作为兼性厌氧菌会优先在此处聚集[4]. Kcoih等[5]也指出, 减毒的沙门氏菌在肿瘤等疾病治疗方面是最有应用前景的细菌载体. 因此, 利用多种基因工程技术对沙门氏菌的染色体基因组进行改造, 可以实现毒力减弱而得到减毒的菌株, 在降低对宿主致病力的同时, 依旧让其保有高度的免疫原性, 从而确保了临床应用的安全性[6]. 周易明[7]将40只C57BL/6J纯系小鼠(6-8周龄)随机分为2组, 每组20只, 分别接受10^7 cfu/mL的野生型沙门氏菌和减毒沙门氏菌VNP20009为静脉注射0.2 mL. 4 d后接受野生型沙门氏菌注射的小鼠组均死亡, 而接受VNP20009注射的小鼠组在注射后10 d依旧存活, 说明VNP20009低毒性, 可以安全地用于荷瘤模型鼠的治疗. 国外也有类似的报道, Cunningham等[8]在2000年报道VNP20009(高峰浓度10^4 cfu/mL)在未接受抗生素治疗的正常小鼠血循环中24 h内完全被清除. 这也反应了VNP20009减毒沙门氏菌的安全性是有保障的.

1.2 减毒沙门氏菌的应用

1.2.1 减毒沙门氏菌直接抗肿瘤治疗: 研究[6]表明, 减毒沙门氏菌有较好的靶向定植性, 对肿瘤有直接的溶瘤作用. 利用减毒沙门氏菌定向选择性地在肿瘤组织内复制、增殖, 可有效抑制多重肿瘤细胞的生长, 延长动物存活时间[9].

1.2.2 减毒沙门氏菌作为肿瘤基因治疗载体: 减毒沙门氏菌可携带外源基因、细胞因子、外源效应蛋白等治疗肿瘤. 外源基因表达, 诱导机体MHC-Ⅰ分子介导的抗原特异性$CD4^+$和$CD8^+$T细胞肿瘤保护性免疫反应CTL和抗原提呈树突状细胞被激活, 各自活化标志物CD2、CD25、CD28、CD48和CD80有决定性的增加[10]. 细胞因子可通过直接杀伤肿瘤细胞而起到抗肿瘤作用. 外源效应蛋白能经过减毒沙门氏菌有效地传递并且表达出治疗性蛋白.

2 减毒沙门氏菌抗消化系肿瘤的机制研究

2.1 消化系肿瘤的动物模型建立 肿瘤的产生与很多因素有关, 目前对于肿瘤的研究, 已经从基础研究过度到了体内研究, 因此, 有效地建立动物模型是研究进展的重要基础, 是我们在肿瘤学方面研究的重要工具之一. 虽然在生物学特性上动物与人类的肿瘤有着很明显的差异, 但是通过运用免疫缺陷动物, 可以有效地建立人类的肿瘤移植模型, 可以更好地研究人类肿瘤的生物学行为. 在已有的动物肿瘤模型建立中, 大多数针对肝癌、胃癌的体内实验的模型均采用肿瘤细胞悬液皮下种植[11], 由于个体差异, 需要种植的肿瘤细胞数量会变化, 导致模型建立中出现肿瘤转移等缺陷, 有报道[12]人胃癌免疫缺陷小鼠原位模型是最接近人类

相关报道
Kcoih等指出, 减毒的沙门氏菌在肿瘤等疾病治疗方面是最有应用前景的细菌载体.

创新盘点
靶向性细菌具有高度的肿瘤靶向性, 在肿瘤组织内高效地复制和有效抑制肿瘤生长的特性, 成为了现在的研究热点.

胃癌的实验动物模型, 并且具有造模时间短, 成功率高等优点; 陈惠等[13]报道通过利用脂质体将荧光素酶表达载体转染到人肝癌细胞中, 再通过活体成像系统检测肿瘤的生长和转移情况, 可以更加可靠、直观地得出所构建的原位移植瘤模型, 为肿瘤生长转移机制的研究和抗肿瘤药物的研发提供了可靠的方法和工具. 良好的动物模型不仅可以很好地表现肿瘤的生物遗传因素, 还可以为肿瘤的治疗策略发展提供基础.

2.2 减毒沙门氏菌治疗肝癌的机制研究 我国的肝癌发病率约占全球的55%, 位居世界第1, 在我国恶性肿瘤死亡率中位居第2[14], 近年来减毒沙门氏菌治疗肝癌的作用越来越受到人们的重视. 贾慧婕[14]报道对H22荷瘤鼠成瘤后[15]一次性腹腔注射1×10^6 cfu的减毒沙门氏菌及其改造的衍生物(pEndo-Si-Stat3), 6 h后, 在各脏器中均可以检测到大量细菌的存在; 24 h后, 检测各脏器中依然存在较多细菌, 但肿瘤组织中的细菌数量明显增多; 1 wk后, 其他脏器几乎检测不到细菌的存在, 但肿瘤组织中依旧可以检测到大量减毒沙门氏菌, 从而发现减毒沙门氏菌具有肿瘤靶向作用. 同时贾慧婕[14]发现只注射减毒沙门氏菌的分组也显示出了轻微的抑制肿瘤生长的作用, 从而发现减毒沙门氏菌其本身就有一定的抑制肿瘤生长的作用, 分析其机制可能是: (1)减毒沙门氏菌释放脂多糖激活机体免疫系统, 从而激发抗肿瘤效应; (2)减毒沙门氏菌通过与肿瘤组织竞争营养达到抑制肿瘤生长的作用. 其中应用共表达质粒pEndo-Si-Stat3能够显著抑制小鼠肝癌的生长. 分析研究[16]表明, 共表达质粒表达的Stat3特异性小干扰RNA在肿瘤组织与细胞中促进肿瘤的发生发展主要通过4个机制: (1)上调细胞内*MYC*基因和Cyclin D1/D2周期蛋白等的表达, 下调*p53*抑瘤基因表达, 来促进肿瘤细胞的增殖; (2)上调血管生成因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth facto, VEGF)和低氧诱导因子1(hypoxia inducible factor 1, HIF1)等的表达, 来诱导肿瘤产生新生血管; (3)上调抗凋亡蛋白BCL-XL、MCL1等的表达, 来抑制肿瘤细胞的凋亡; (4)上调转化生长因子-β和VEGF等免疫抑制因子的分泌, 下调前炎症化学因子和细胞因子的分泌, 来诱导肿瘤免疫逃逸. 其次, 共表达质粒表达的分泌型Endostatin为内源性血管抑制剂, 能有效地抑制肿瘤新生血管的生成, 主要有以下6个机制: (1)阻止生长因子与特异性受体结合, 干扰血管生成的信号传导[17]; (2)抑制内皮细胞分裂, 使内皮细胞停滞在G_1期[18]; (3)通过下调抗凋基因的表达来诱导内皮细胞凋亡[19]; (4)通过下调血管内皮的E-选择素和整合素来阻断血管生成[20]; (5)下调血管内皮生长因子VEGF和HIF1, 上调血管内皮抑制因子的表达, 来抑制肿瘤的血管生成[21]; (6)Endostatin可以直接抑制基质金属蛋白酶2(matrix metallopeptidase 2, MMP2)和MMP9这两种金属蛋白酶的活性, 阻止降解细胞外基质, 抑制肿瘤发生转移[22]. 张尚弟[23]报道, 通过MTT法发现携带白介素-2(interleukin-2, IL-2)/NK4双基因重组减毒沙门氏菌DNA疫苗TPIN有明显的抑制肝癌细胞HepG2增殖的活性, 而且有剂量效应关系, 但剂量到达25%(500 pg)时, 表达上清时抑制活性不再随剂量增加而增大. 通过Transwells迁移实验, IL-2/NK4表达产物可以明显抑制肝细胞生长因子介导肿瘤细胞的迁移. 这就证明制备的重组减毒沙门氏菌DNA疫苗TPIN(Ty21a-pCMV-IL-2-IRES-NK4)携带重组质粒pCMV-IL-2-IRES-NK4的减毒沙门氏菌具有一定的抗肿瘤效应. 其中IL-2是选用较多的细胞因子[24]; 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF), HGF是来源于间质, 具有有丝分裂原性、运动性活性的一种细胞因子, 可特异性与肿瘤表面的跨膜受体c-Met蛋白结合, 引起肿瘤细胞的浸润、转移. Date等[25]于1997年发现NK4(干细胞生长因子拮抗剂)可竞争地与HGF结合c-Met受体的结合, 阻止肿瘤的增殖与扩散, 从而起到抗肿瘤作用. 重组基因中加入NK4表达基因, 在不同类型肿瘤实验中均能提现其抑制肿瘤生长、侵袭、转移等作用[26], Knba等[27]报道, 在体外HGF诱导人微血管内皮细胞增殖可以被NK4抑制, 从而推断NK4可以抑制肿瘤血管的生成来抑制肿瘤的进展, 因此, NK4不仅是HGF的拮抗剂, 也是微血管生成的抑制剂[28].

2.3 减毒沙门氏菌治疗胃癌的机制研究 胃癌在消化系肿瘤里发病率与死亡率都占首位[29], 占世界死亡率第2位[30], 在我国胃癌也是最常见的恶性肿瘤之一, 对于失去手术机会及晚期胃癌患者, 化疗仍是最有效的手段之一, 但是患者往往需要承受强烈的不良反应, 给患者带

来了极大的痛苦. 因此我们把关注点转移到了具有靶向性, 低不良反应的减毒沙门氏菌上. 周易明等[7]报道, 将携带绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)荧光基因的减毒沙门氏菌VNP20009用为静脉注射的方式注射到小鼠前胃癌细胞MFC荷瘤鼠体内, 在注射感染后不同时间段下, 用荧光显微镜观察正常组织和肿瘤组织中GFP荧光点来定性判断感染程度, 得出VNP20009在肿瘤组织中的浓度要远远高于其他正常组织的结论, 因此可见, 减毒沙门氏菌VNP20009在体内对小鼠前胃癌细胞MFC的肿瘤组织有一定的靶向性. 国外也有类似文献报道[8], 通过尾静脉将敲除*msbB*与*purI*基因的伤寒沙门氏菌突变株注射到荷瘤鼠体内, 检测肿瘤组织与正常组织, 发现在肿瘤组织与正常组织细菌量之比为300∶1-1000∶1. 研究[31]表明, 肿瘤细胞在外在压力如能量、代谢等的影响下会诱导自噬, 可以导致肿瘤细胞休眠, 促进肿瘤细胞生长等. 某些放疗化疗就是利用诱导肿瘤细胞发生自噬来治疗肿瘤的. 而利用减毒沙门氏菌感染肿瘤细胞诱导发生自噬成为一种更加有效便捷、不良反应小的治疗方案. LC3定位在前自噬泡和自噬泡膜表面, 直接参与自噬体的形成, LC3在细胞内经过加工, 成为可溶性的Ⅰ型LC3, 表达LC3蛋白, 在自噬期间, Ⅰ型LC3经过加工修饰, 与存在于自噬膜表面的磷脂酰乙醇胺结合, 成为Ⅱ型LC3并聚集到自噬体泡膜上, 所以, Ⅱ型LC3的含量(Ⅱ型LC3/Ⅰ型LC3)与自噬泡的数量成正比, 检测Ⅱ型LC3/Ⅰ型LC3的值就可以得出细胞自噬的活跃程度. 刘冰红[3]就有过这样的报道. 通过减毒沙门氏菌VNP20009感染人肝癌细胞HepG2和Huh7, 分别于感染0、4、8、12 h手机细胞, 进行Western blot实验检测自噬相关蛋白Ⅰ型LC3和Ⅱ型LC3, 得出比值, 发现Ⅱ型LC3的表达含量增加, 表示减毒沙门氏菌VNP20009感染人肝癌细胞后, 可以诱导细胞进行自噬. 刘冰红[3]进行后续实验, 构建携带荧光基因EGFP-LC3的HepG2肝癌细胞, 通过流式分选出荧光量高表达的HepG2-EGFP-LC3细胞, 用减毒沙门氏菌VNP20009感染8 h, 通过在荧光显微镜下观察绿色荧光定位检测LC3, 发现空白组中EGFP-LC3呈散在分布, 而VNP20009感染的细胞中EGFP-LC3呈点状分布, 可认为存在自噬泡. 表明减毒沙门氏菌感染人肝癌细胞可以诱导自噬.

2.4 减毒沙门氏菌治疗肠癌的机制研究 大肠癌死亡率虽不及肝癌、胃癌, 但也排名恶性肿瘤第4位, 全世界每年新增约120万例患者, 死亡患者约60万例[32], 其中发达国家占据约50%[33]. 外科手术为目前首选的治疗方案, 但是超过20%的患者前来就诊时已经出现了转移[34]. 出现转移的患者往往会选择化疗方案, 但是对于远处转移, 化疗的有效率很低[35]. 因此, 需要一种新的治疗方案来提高治疗大肠癌的有效率. 金春晖[36]以减毒沙门氏菌SL3261为载体, 构建出携带CEACAM6基因和4-1BBL基因的疫苗, 以注射1,2-二甲肼的方式建立大鼠大肠癌模型, 分别于第8、10、12、14周灌服pIRES/SL3261、pIRES-CEACAM6/SL3261、pIRES-4-1BBL/SL3261、pIRES-CEACAM6-4-1BBL/SL3261疫苗, 浓度为10^9 cfu/mL的细菌量2 mL, 于第18周集中处死, 通过RT-PCR技术检测各组大鼠脾脏细胞中均有*CMV*基因的转录, 表明减毒沙门氏菌疫苗可以将外援基因携带至脾脏并且释放至抗原提呈细胞, 得到有效地转录, 诱导机体对表达相关蛋白的肿瘤细胞产生特异性体液免疫和细胞免疫, 尤其是细胞免疫[37]. 解剖并观察大鼠大肠部位成瘤数量, 发现灌服携带双基因组的pIRES-CEACAM6-4-1BBL/SL3261疫苗的大鼠成瘤数量要少于其他3组, 并且参照人大肠癌Dukes分期进行肿瘤分期, 涉及淋巴转移的大鼠数量也要低于其他3组, 说明重组双基因组的减毒沙门氏菌疫苗能更有效地抑制大肠肿瘤的生长.

3 研究与展望

减毒沙门氏菌作为目前的热点研究对象, 本课题组也对其进行了研究, 课题组成功构建了携带蜂毒素基因的减毒沙门氏菌, 并通过体内体外实验来验证重组菌的安全性及抗肿瘤特性, 已取得了很好的进展.

减毒沙门氏菌作为一种具有靶向性的基因载体, 能够携带特定的细胞因子、抑癌基因等, 有效地将治疗基因传递到肿瘤组织中, 目前已经引起了广泛的关注. 但还是有一系列的问题需要继续研究, 如何更加高效地让细菌在肿瘤组织中聚集, 使细菌在肿瘤组织中的比例达到最佳的治疗浓度, 发挥最佳的治疗效果, 如何让所携带的目的基因能够高效稳定地表

同行评价

本文对减毒沙门氏菌在消化系肿瘤中的应用研究进展作了较全面的综述, 题材新颖, 语言通顺, 逻辑性强, 为治疗消化性肿瘤提供了新思路, 为临床医生提供了很好的基础和临床理论.

达目的产物, 如何筛选改造出对肿瘤组织产生破坏, 而对正常的组织表现出低毒性甚至无毒性的菌株, 在临床上联合放疗化疗时, 如何让肿瘤得到抑制但不会影响到细菌在肿瘤组织内的复制. 相信随着技术的完善和成熟, 对沙门氏菌减毒技术会越来越好, 必将会获得更加安全稳定的减毒沙门氏菌. 这种治疗手段也会步入临床, 成为挽救更多肿瘤患者的一种新途径.

4 参考文献

1 祝建红. 减毒沙门氏菌为载体的CEACAM6联合4-1BBL基因疫苗对实验性大肠癌生长的影响. 苏州: 苏州大学, 2014
2 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 李光琳, 赵平, 赫捷, 陈万青. 中国肿瘤登记地区2008年恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 1-12
3 刘冰红. 阻断自噬通路增强肿瘤靶向性沙门氏菌介导的肿瘤细胞杀伤. 上海: 复旦大学, 2013
4 赵丽华, 李妍涵, 韩忠朝. 减毒的沙门氏菌在肿瘤基因治疗中的研究进展. 医学分子生物学杂志 2004; 1: 55-57
5 Kochi SK, Killeen KP, Ryan US. Advances in the development of bacterial vector technology. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 31-43 [PMID: 12901595 DOI: 10.1586/14760584.2.1.31]
6 廖成水, 程相朝. 减毒沙门氏菌作为抗肿瘤及肿瘤基因治疗载体的研究进展. 生物学通报 2010; 45: 1-4
7 周易明. 减毒鼠伤寒沙门氏菌作为肿瘤基因治疗载体的低毒性和靶向性研究. 上海: 复旦大学, 2008
8 Cunningham C, Nemunaitis J. A phase I trial of genetically modified Salmonella typhimurium expressing cytosine deaminase (TAPET-CD, VNP20029) administered by intratumoral injection in combination with 5-fluorocytosine for patients with advanced or metastatic cancer. Protocol no: CL-017. Version: April 9, 2001. *Hum Gene Ther* 2001; 12: 1594-1596 [PMID: 11529249]
9 Zhou Y, Zhou J, Wang D, Gao Q, Mu X, Gao S, Liu X. Evaluation of ompA and pgtE genes in determining pathogenicity in Salmonella enterica serovar Enteritidis. *Vet J* 2016; 218: 19-26 [PMID: 27938704 DOI: 10.1016/j.tvjl.2016.10.009]
10 Niethammer AG, Primus FJ, Xiang R, Dolman CS, Ruehlmann JM, Ba Y, Gillies SD, Reisfeld RA. An oral DNA vaccine against human carcinoembryonic antigen (CEA) prevents growth and dissemination of Lewis lung carcinoma in CEA transgenic mice. *Vaccine* 2001; 20: 421-429 [PMID: 11672905 DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00362-0]
11 陶文华, 卜平, 王继军, 潘陈玲, 孔桂美. 蜂毒素抑制消化道肿瘤生长的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 598-600
12 胡翠梨. 不同转移潜能食管癌细胞株的建立及差异蛋白鉴定. 新疆维吾尔自治区: 新疆医科大学, 2013
13 陈惠, 李坤雨, 陈斐, 严惠明, 韩泽广, 邓庆. 用于活体成像的小鼠肝癌移植瘤模型的建立. 兰州大学学报(医学版) 2012; 38: 10-15
14 贾慧婕. 减毒沙门氏菌运载共表达质粒Stat3-siRNA与Endostatin对小鼠肝细胞原位癌模型的治疗作用及机理探讨. 长春: 吉林大学, 2012
15 Chen B, Zhou W, Ning M, Wang Z, Zou L, Zhang H, Wang Q. Evaluation of antitumour activity of tea carbohydrate polymers in hepatocellular carcinoma animals. *Int J Biol Macromol* 2012; 50: 1103-1108 [PMID: 22406869 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2012.03.001]
16 Mu X, Zhao T, Xu C, Shi W, Geng B, Shen J, Zhang C, Pan J, Yang J, Hu S, Lv Y, Wen H, You Q. Oncometabolite succinate promotes angiogenesis by upregulating VEGF expression through GPR91-mediated STAT3 and ERK activation. *Oncotarget* 2017; 8: 13174-13185 [PMID: 28061458 DOI: 10.18632/oncotarget.14485]
17 Kim YM, Hwang S, Kim YM, Pyun BJ, Kim TY, Lee ST, Gho YS, Kwon YG. Endostatin blocks vascular endothelial growth factor-mediated signaling via direct interaction with KDR/Flk-1. *J Biol Chem* 2002; 277: 27872-27879 [PMID: 12029087 DOI: 10.1074/jbc.M202771200]
18 Hanai J, Gloy J, Karumanchi SA, Kale S, Tang J, Hu G, Chan B, Ramchandran R, Jha V, Sukhatme VP, Sokol S. Endostatin is a potential inhibitor of Wnt signaling. *J Cell Biol* 2002; 158: 529-539 [PMID: 12147676 DOI: 10.1083/jcb.200203064]
19 MacDonald NJ, Shivers WY, Narum DL, Plum SM, Wingard JN, Fuhrmann SR, Liang H, Holland-Linn J, Chen DH, Sim BK. Endostatin binds tropomyosin. A potential modulator of the antitumor activity of endostatin. *J Biol Chem* 2001; 276: 25190-25196 [PMID: 11335715 DOI: 10.1074/jbc.M100743200]
20 Furumatsu T, Yamaguchi N, Nishida K, Kawai A, Kunisada T, Namba M, Inoue H, Ninomiya Y. Endostatin inhibits adhesion of endothelial cells to collagen I via alpha(2)beta(1) integrin, a possible cause of prevention of chondrosarcoma growth. *J Biochem* 2002; 131: 619-626 [PMID: 11927001 DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a003142]
21 Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy--endostatin and its mechanisms of action. *Exp Cell Res* 2006; 312: 594-607 [PMID: 16376330 DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.11.015]
22 Lee SJ, Jang JW, Kim YM, Lee HI, Jeon JY, Kwon YG, Lee ST. Endostatin binds to the catalytic domain of matrix metalloproteinase-2. *FEBS Lett* 2002; 519: 147-152 [PMID: 12023034 DOI: 10.1016/S0014-5793(02)02742-4]
23 张尚弟. 携带IL-2NK4双基因减毒沙门氏菌DNA疫苗的制备及其抗肿瘤效应研究. 兰州: 甘肃农业大学, 2012
24 Li W, Tian YH, Liu Y, Wang Z, Tang S, Zhang J, Wang YP. Platycodin D exerts anti-tumor efficacy in H22 tumor-bearing mice via improving immune function and inducing apoptosis. *J Toxicol Sci* 2016; 41: 417-428 [PMID: 27193733 DOI: 10.2131/jts.41.417]
25 Date K, Matsumoto K, Shimura H, Tanaka M, Nakamura T. HGF/NK4 is a specific antagonist for pleiotrophic actions of hepatocyte growth factor. *FEBS Lett* 1997; 420: 1-6 [PMID: 9450538 DOI: 10.1016/S0014-5793(97)01475-0]
26 Date K, Matsumoto K, Kuba K, Shimura H, Tanaka M, Nakamura T. Inhibition of tumor growth and invasion by a four-kringle antagonist (HGF/NK4) for hepatocyte growth factor. *Oncogene* 1998; 17: 3045-3054 [PMID: 9881707 DOI: 10.1038/sj.onc.1202231]

27 Kuba K, Matsumoto K, Date K, Shimura H, Tanaka M, Nakamura T. HGF/NK4, a four-kringle antagonist of hepatocyte growth factor, is an angiogenesis inhibitor that suppresses tumor growth and metastasis in mice. *Cancer Res* 2000; 60: 6737-6743 [PMID: 11118060]
28 Parr C, Jiang WG. Hepatocyte growth factor activators, inhibitors and antagonists and their implication in cancer intervention. *Histol Histopathol* 2001; 16: 251-268 [PMID: 11193201]
29 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
30 Corso S, Ghiso E, Cepero V, Sierra JR, Migliore C, Bertotti A, Trusolino L, Comoglio PM, Giordano S. Activation of HER family members in gastric carcinoma cells mediates resistance to MET inhibition. *Mol Cancer* 2010; 9: 121 [PMID: 20500904 DOI: 10.1186/1476-4598-9-121]
31 Lu Z, Bast RC. The tumor suppressor gene ARHI (DIRAS3) inhibits ovarian cancer cell migration through multiple mechanisms. *Cell Adh Migr* 2013; 7: 232-236 [PMID: 23357870 DOI: 10.4161/cam.23648]
32 Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-1907 [PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437]
33 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. Globocan 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no.11[EB/OL]. 2014-01-22. Available from: URL: http: //globocan.iarc.fr.accessed on day/month/year
34 Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL, Darcha C, Jantscheff P, Allez M, Peeters H, Bommelaer G, Desreumaux P, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive E. coli, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 1566-1574 [PMID: 17525800 DOI: 10.1172/JCI30504]
35 Kim KS, Kim JT, Lee SJ, Kang MA, Choe IS, Kang YH, Kim SY, Yeom YI, Lee YH, Kim JH, Kim KH, Kim CN, Kim JW, Nam MS, Lee HG. Overexpression and clinical significance of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2013; 415: 12-19 [PMID: 22975528 DOI: 10.1016/j.cca.2012.09.003]
36 金春晖. 减毒沙门氏菌为载体的CEACAM6联合4-1BBL基因疫苗对大鼠肠癌生长的影响及机制研究. 苏州: 苏州大学, 2015
37 Mukhopadhyay A, Khoury T, Stein L, Shrikant P, Sood AK. Prostate derived Ets transcription factor and Carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6 constitute a highly active oncogenic axis in breast cancer. *Oncotarget* 2013; 4: 610-621 [PMID: 23592399 DOI: 10.18632/oncotarget.934]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1486-1490

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1486

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

PDCA循环护理管理模式在伴有功能性消化不良脑梗死患者中的临床应用

陈赛庆

背景资料

脑梗死是神经系统常见疾病之一, 发病率较高, 约每年(60-80)/10万, 发病后90%的患者会出现不同程度的临床症状, 如偏瘫等, 给患者和家庭带来沉重的经济负担和生活压力.

陈赛庆, 浙江省义乌市中医医院 浙江省义乌市 322000

陈赛庆, 主管护师, 主要从事临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由陈赛庆独立完成.

通讯作者: 陈赛庆, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市北苑街道雪峰西路266号, 浙江省义乌市中医医院.
1025256036@qq.com

收稿日期: 2017-03-27
修回日期: 2017-04-12
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

Clinical application of PDCA cycle to nursing care of cerebral infarction patients with functional dyspepsia

Sai-Qing Chen

Sai-Qing Chen, Yiwu Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhejiang Province, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Sai-Qing Chen, Nurse-in-Charge, Yiwu Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhejiang Province, 266 Xuefeng West Road, Beiyuan Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 1025256036@qq.com

Received: 2017-03-27
Revised: 2017-04-12
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

同行评议者

单信芝, 副主任护师, 青岛大学附属医院消化内科病房; 王红, 副主任护师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

Abstract

AIM

To assess the clinical application of PDCA cycle to nursing care of cerebral infarction patients with functional dyspepsia.

METHODS

Eighty-six cerebral infarction patients with functional dyspepsia were randomly divided into a control group and an observation group, with 43 cases in each group. Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given PDCA cycle based nursing care. Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS) scores, digestive system symptom score, and quality of life score were compared between the two groups.

RESULTS

On admission and at 2 wk after admission, the return rates of questionnaires were both 100%. After treatment, SAS and SDS scores were significantly improved in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group ($P < 0.05$); digestive system symptom scores significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group ($P < 0.05$); the quality of life score significantly increased in both groups ($P < 0.05$), and the increase was more significant in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Nursing care based on PDCA cycle can reduce the negative psychological mood of cerebral infarction patients with functional dyspepsia and improve the digestive system symptoms and quality of life.

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

Key Words: PDCA cycle; Nursing care; Functional dyspepsia; Cerebral infarction; Digestive system symptoms; Quality of life

Chen SQ. Clinical application of PDCA cycle to nursing care of cerebral infarction patients with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1486-1490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1486.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1486

摘要

目的

观察PDCA循环护理管理模式对伴有功能性消化不良脑梗死患者的临床应用.

方法

选取伴有功能性消化不良脑梗死患者86例, 按照就诊顺序编号, 采用随机数字表分为对照组和观察组各43例, 对照组给予常规护理, 观察组在对照组基础上应用PDCA循环管理模式, 观察2组患者焦虑、抑郁评分, 消化系统症状评分, 生活质量评分变化情况.

结果

入院时和入院2 wk时问卷有效回收率均为100%. 护理后2组焦虑自评量表、抑郁自评量表评分均比护理前降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组变化明显低于对照组(P<0.05). 与护理前比较, 2组消化系统症状评分均下降, 差异有统计学意义(P<0.05); 且护理干预后观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 与护理前比较, 2组生活质量评分均升高, 差异有统计学意义(P<0.05); 且护理干预后观察组升高明显于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论

应用PDCA循环护理管理模式能降低伴有功能性消化不良脑梗死患者的负面心理情绪, 改善消化系统症状和提高患者生活质量.

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

关键词: PDCA循环护理管理模式; 功能性消化不良; 脑梗死; 消化系统症状; 生活质量

核心提要: 本研究采用PDCA循环护理模式对伴有功能性消化不良脑梗死患者进行干预, 干预后能降低患者负面心理情绪, 改善消化系统症状和提高患者生活质量.

陈赛庆. PDCA循环护理管理模式在伴有功能性消化不良脑梗死患者中的临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1486-1490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1486.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1486

0 引言

脑梗死是神经系统常见疾病之一, 主要由于局部脑组织血液循环障碍出现缺血、缺氧导致组织坏死[1], 发病率较高, 约每年(60-80)/10万, 发病后90%的患者会出现不同程度的临床症状, 如偏瘫等, 给患者和家庭带来沉重的经济负担和生活压力[2]. 除此之外, 对患者的心理情绪也有一定影响, 严重者会发生功能性消化不良, 对患者的生活质量和疾病的预后有着不利影响. 现在越来越多研究[3]认为, 精神心理因素能通过神经内分泌系统影响胃肠运动功能, 与胃肠疾病的发生发展有密切联系. PDCA循环管理模式是针对患者存在的护理问题进行计划、执行、检查、处理制定的一种护理管理模式, 在临床多种疾病中已经被广泛应用. 但是对伴有功能性消化不良脑梗死患者应用PDCA模式报道较少. 为了更好地提高护理效果和提高患者生活质量, 我们采用PDCA循环护理模式进行干预.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-03/2017-02在浙江省义乌市中医医院住院的86例伴有功能性消化不良脑梗死患者. 按照就诊顺序编号, 采用随机数字表分为对照组与观察组各43例. 对照组男26例, 女17例, 年龄54-76岁, 平均年龄为64.7岁±10.5岁, 病程2-9年, 平均病程为6.3年±2.8年; 梗塞位于基底节者15例, 脑桥12例, 小脑8例, 额叶8例. 观察组男28例, 女15例, 年龄55-78岁, 平均年龄为65.3岁±9.7岁, 病程2.5-10.0年, 平均病程为6.8年±2.9年; 梗塞位于基底节者17例, 脑桥11例, 小脑10例, 额叶5例. 2组性别、年龄、病程及梗塞部位等资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)均符合上述诊断标准者; (2)患者或家属均签署知情同意书; (3)年龄54-78岁; (4)均经医院伦理委员会批准. 排除标准: (1)不伴有功能性消化不良者, 或消化系统有器质性疾病者; (2)有严重心肝肾疾

相关报道
关久利等研究表明, 基于PDCA循环的临床护理路径能提高急性脑梗死患者生活质量, 降低负面情绪.

创新盘点
通过PDCA循环护理模式能降低伴有功能性消化不良脑梗死患者负面心理情绪, 改善消化系统症状和提高患者生活质量, 能进一步丰富护理内容, 临床效果较好, 值得推广应用.

应用要点
应用PDCA循环护理模式能降低伴有功能性消化不良脑梗死患者负面心理情绪，改善消化系统症状和提高患者生活质量.

病者; (3)有严重精神、智力障碍者; (4)有头部外伤、恶性肿瘤、血液系统疾病者; (5)中途退出、或同时参与其他方案者.

1.2.2 诊断标准: 功能性消化不良诊断符合罗马III中的标准[4], 且症状持续>3 mo. 脑梗死诊断符合参照2010年中华医学会神经病学分会脑血管学组制订的“中国急性缺血性脑卒中诊治指南”[5]中的标准.

1.2.3 分组与护理: 对照组: 均给予内科治疗和常规护理, 如心理护理、情志护理、饮食护理、用药护理、功能训练等. 观察组: 在对照组基础上应用PDCA循环护理管理模式, 具体方法如下: (1)计划(plan, P): 护士要正确认识发生功能性消化不良脑梗死疾病的病因病机、诊疗和调护等, 针对患者制定个体化护理方案, 如和精神心理因素、偏瘫运动功能障碍、长期卧床食欲不振、胃肠动力不足、急性应激导致胃黏膜受损、消化功能减退、饮食方式改变等等因素有关问题; (2)执行(do, D): 按照责任到人原则, 每例患者由各自责任护士进行护理管理, 并由护理检查小组进行监督管理. 责任护士将护理方案制成床头卡片, 简要列举护理模式的条目, 方便实施护理干预. 如心理疏导可以使患者心情愉悦, 身心放松, 可降低负面心理; 对于偏瘫运动功能障碍的患者可以改变训练方案以促进偏瘫肢体功能恢复, 增强躯干肢体平衡训练和步行功能, 10-15 min/次; 长期卧床者要及早预防褥疮的发生, 拍打腰背部促进血液循环, 也可在床上可进行简单的训练, 5 min/次; 胃肠动力不足者可顺时针按摩患者腹部, 促进肠道蠕动活跃, 10 min/次; 住院期间要减少各种负面因素的刺激, 以避免消化道应激出血; 尤其是消化功能不良者, 护士首先要保证患者休息充分, 使患者心情舒畅, 同时要求家属针对患者的饮食喜好进行调理, 以清淡为主, 尽可能色香味俱全, 可增进患者食欲, 避免油腻等饮食. 除此, 护士还要对患者进行健康宣教, 讲解疾病的病因, 诊疗和调护等, 使患者能了解自己的病情. 当然用药护理也非常重要, 护士要态度和蔼, 有耐心的指导患者实施管理模式; (3)检查(check, C): 护理小组每天检查责任护士的执行情况和效果, 一定要落实计划, 并对所存在的问题及时整理和更改, 不合理的坚决摈弃. 对患者的反馈意见也要整理分析, 好的意见和建议可以保留, 不好的可以及时改正, 以便更好的完善护理管理模式和丰富护理内容; (4)处理(action, A): 征求每位责任护士的反馈意见, 对护理模式管理内容所存在的问题要及时总结分析, 集中讨论, 对不足之处及时修正和完善, 制定出解决方案, 反馈再改进, 从而提高报告质量. 同时, 对责任护士执行护理管理优秀者, 给予奖励和优秀考评, 对责任心较差的护士可以加强规范化的培训, 提高护理管理技能. 以更好的进入下一PDCA循环护理模式.

1.2.4 观察指标: 在入院当天、入院2 wk分别观察2组患者焦虑、抑郁评分, 消化系统症状评分, 生活质量评分变化情况. 采用Zung焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评定焦虑、抑郁状态[6]. 消化系统症状应用症状评分法[7]评定, 共分早饱、嗳气、腹胀、恶心、食欲下降5个症状, 按照严重程度分消失、轻度、中度、重度, 分别以0-3分计. 0分: 无症状; 1分: 轻微症状, 需仔细注意才能发觉; 2分: 明显症状, 患者可耐受, 工作未受影响; 3分: 症状明显, 且出现十分频繁或者持续性存在, 对工作生活造成一定影响. 生活质量量表采用生活质量综合评定量表评定[8], 问卷评估患者的生活质量, 包括躯体、心理、社会和物质等4项内容, 总分0-100分, 得分越高生活质量越好.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较. $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者问卷调查情况分析 各量表均有护士制定, 在入院时发放各评分量表问卷86份, 回收86份. 干预2 wk发放问卷86份, 回收问卷86例, 问卷有效率达100%.

2.2 2组患者SAS、SDS评分比较 护理后观察组SAS、SDS评分分别为37.81分±5.84分、41.84分±5.26分; 对照组SAS、SDS评分分别为49.56分±6.38分、48.76分±5.53分, 均比护理前降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组明显低于对照组($P<0.05$, 表1).

2.3 2组患者消化系统症状评分比较 与护理前比较, 2组消化系统症状评分均下降, 差异有统计

表 1　2组患者焦虑、抑郁评分比较 (n = 43, mean ± SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	58.67 ± 7.45	49.56 ± 6.38[a]	56.82 ± 6.59	48.76 ± 5.53[a]
观察组	59.23 ± 7.63	37.81 ± 5.84[ac]	56.91 ± 6.71	41.84 ± 5.26[ac]

[a]P<0.05 *vs* 护理前; [c]P<0.05 *vs* 对照组护理后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 2　2组患者消化系统症状评分比较 (n = 43, mean ± SD, 分)

分组	早饱	嗳气	腹胀	恶心	食欲下降
对照组					
护理前	2.35 ± 0.36	2.02 ± 0.26	2.58 ± 0.38	2.34 ± 0.30	2.52 ± 0.29
护理后	1.77 ± 0.27[a]	1.43 ± 0.21[a]	1.92 ± 0.34[a]	1.89 ± 0.28[a]	1.63 ± 0.23[a]
观察组					
护理前	2.36 ± 0.37	2.02 ± 0.25	2.60 ± 0.39	2.35 ± 0.31	2.53 ± 0.30
护理后	1.03 ± 0.19[ac]	1.02 ± 0.16[ac]	1.12 ± 0.27[ac]	1.23 ± 0.25[ac]	1.22 ± 0.19[ac]

[a]P<0.05 *vs* 护理前; [c]P<0.05 *vs* 对照组护理后.

表 3　2组患者干预后生活质量评分比较 (n = 43, mean ± SD, 分)

分组	躯体功能	心理功能	社会功能	物质功能
对照组				
护理前	56.52 ± 6.87	54.36 ± 6.02	53.25 ± 6.08	55.29 ± 6.59
护理后	63.76 ± 5.82[a]	62.84 ± 5.86[a]	61.22 ± 5.71[a]	62.46 ± 5.73[a]
观察组				
护理前	55.46 ± 6.79	54.21 ± 6.24	52.98 ± 6.18	55.16 ± 6.77
护理后	68.73 ± 5.67[ac]	72.45 ± 5.37[ac]	67.18 ± 6.07[ac]	69.45 ± 5.64[ac]

[a]P<0.05 *vs* 护理前; [c]P<0.05 *vs* 对照组护理后.

学意义(P<0.05); 且护理干预后观察组早饱、嗳气、腹胀、恶心、食欲下降评分分别为1.03分±0.19分、1.02分±0.16分、1.12分±0.27分、1.23分±0.25分、1.22分±0.19分, 均明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.4 2组患者生活质量评分比较　与护理前比较, 2组生活质量评分均升高, 差异有统计学意义(P<0.05); 且护理干预后观察组躯体功能、心理功能、社会功能、物质功能评分分别为68.73分±5.67分、72.45分±5.37分、67.18分±6.07分、69.45分±5.64分, 均明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

脑梗死是神经系统常见疾病之一, 随着工作压力的增加, 其发病率逐渐上升. 由于其发病突然, 病程长及肢体出现不同程度运动障碍等均对患者产生焦虑、抑郁等负面情绪, 进而导致患者消化功能减弱, 出现早饱、腹胀、食欲欠佳等症状, 长期下去会营养不良, 免疫力低下, 不利于疾病的恢复. 因此, 除了必要的药物治疗外, 合适的护理干预对提高机体免疫力和树立战胜疾病的信心尤为重要.

PDCA模式是一种有效的护理模式, 即护士按照干预计划、落实计划、检验成效, 反馈再改进4个阶段进行管理, 针对患者发病情况, 从精神心理因素、偏瘫运动功能障碍、长期卧床食欲不振、胃肠动力不足、急性应急导致胃黏膜受损、消化功能减退、饮食方式改变等因素制定针对性强的护理方案, 能体现个性化[9-12]. 同时也能更好地将有经验的护理模式进行延续性护理管理, 从而整理和汇总多种

名词解释

PDCA模式: 一种有效的护理模式, 即护士按照计划、执行、检查、处理4个阶段进行管理, 针对患者制定针对性强的护理方案, 能体现个性化.

同行评价
本文具有非常好的实用价值, 设计合理、数据可信, 对护理人员有一定的借鉴作用.

护理经验, 形成具体的、全面的、完善的护理计划, 积极帮助患者建立良好的生活方式. 也通过护理效果来调动护士工作的积极性, 使护士更好地为患者提供优质服务. 本研究应用PDCA护理模式结果表明, 观察组SAS、SDS评分均明显低于对照组(P<0.05), 且能明显降低患者消化系统症状(P<0.05)和提高患者生活质量(P<0.05). 可见PDCA护理模式中制定规范的生活方式、心理疏导和功能训练等对降低焦虑、抑郁的心理、改善消化不良症状和提高生活质量非常重要. 尤其在饮食方面, 由于患者均有消化不良症状, 所以护士要求患者要多注意饮食, 宜进易消化食物, 避免高脂食物、高热量饮食、浓茶、碳酸饮料等, 或能促进胃肠运动功能的食物. 运用PDCA循环护理干预进行健康教育和功能训练, 使健康教育更科学、全面提升了护理效果, 提高了生活质量[13-15]. 所以, 对伴有功能性消化不良脑梗死患者应用PDCA护理管理模式, 能进一步完善和丰富护理内容, 促进护理学科的发展.

总之, 应用PDCA循环护理管理模式能降低伴有功能性消化不良脑梗死患者的负面心理情绪, 改善消化系统症状和提高患者生活质量.

4 参考文献

1 徐华峰, 刘宏, 邓俊义, 金毅, 陈义鹏, 陈华. 老年急性脑梗死患者感染病原菌分布与对内皮素和脑钠肽水平的调查研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 1333-1335
2 王蓓蓓. 脑梗死患者的康复护理. 中国实用神经疾病杂志 2015; 18: 140-141
3 袁媛, 肖茹萍, 陈阳, 卜平. 胃食管反流病与精神心理, 自主神经功能关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1247-1251
4 罗金燕, 牛春燕. 胃肠动力疾病新概念与功能性胃肠病罗马Ⅱ体系. 中国实用内科杂志 2002; 22: 754-755
5 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010. 中华神经科杂志 2010; 14: 4013-4017
6 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 北京: 中国心理卫生出版社, 1999: 235-237
7 张娇健. 针对性护理干预对功能性消化不良患者症状及睡眠质量的影响. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 1240-1242
8 杨卫琴, 曹奇峰. 综合性心理护理干预对功能性消化不良患者情绪障碍和生活质量的影响. 中国医药导报 2014; 11: 129-131
9 Fukui T. Patient safety and quality of medical care. Editorial: From evidence-based medicine to PDCA cycle. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2012; 101: 3365-3367 [PMID: 23356153 DOI: 10.2169/naika.101.3365]
10 Wang L, Qu X, Yu X. PDCA Applied in Special Rectification of Medical Instrument Clinical Trial. *Zhongguo Yiliao Qixie Zazhi* 2015; 39: 376-379 [PMID: 26904888]
11 葛庆玲. PDCA护理模式对缺血性脑卒中患者生活能力康复的影响. 中国医药指南 2016; 14: 244-245
12 魏艮丽. PDCA循环在脑卒中住院患者康复护理安全管理中应用. 中西医结合护理 2016; 2: 137-138
13 董翠珍, 林效乾, 雷淑琴. 系统化康复管理联合徵调音乐干预对脑卒中伴运动性失语患者负性情绪及语言功能的影响. 内科 2016; 11: 610-613
14 Wang LR, Wang Y, Lou Y, Li Y, Zhang XG. The role of quality control circles in sustained improvement of medical quality. *Springerplus* 2013; 2: 141 [PMID: 23641318 DOI: 10.1186/2193-1801-2-141]
15 Ueda A, Saito T, Ueda M, Ijichi T, Nakatsuka T, Matsumoto J, Yamaga Y, Hishikawa H, Tanaka H, Tanaka Y, Yamamichi K. Introduction and PDCA-Management of a Liaison-Clinical Pathway with Cancer Patients after a Curative Operation. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42: 1197-1201 [PMID: 26489548]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1491-1496

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1491

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

加速康复外科理念在微创食管癌根治术围手术期的应用价值

凌发昱, 熊剑文, 喻东亮, 魏益平, 徐建军, 张文雄, 张五星

凌发昱, 熊剑文, 喻东亮, 魏益平, 徐建军, 张文雄, 张五星, 南昌大学第二附属医院胸外科 江西省南昌市 330006

凌发昱, 在读硕士, 主要从事胸外科疾病的诊治及临床研究.

作者贡献分布: 此研究由凌发昱、喻东亮及徐建军设计; 手术由喻东亮、魏益平、张文雄及凌发昱实施完成; 患者围手术期管理由喻东亮、张文雄及凌发昱完成; 数据收集分析由凌发昱、熊剑文及张五星完成; 本论文写作由凌发昱、熊剑文及喻东亮完成.

通讯作者: 喻东亮, 主任医师, 330006, 江西省南昌市东湖区民德路1号, 南昌大学第二附属医院胸外科.
yudongliangok888@sina.com

收稿日期: 2017-04-04
修回日期: 2017-04-26
接受日期: 2017-04-28
在线出版日期: 2017-06-08

Value of enhanced recovery after surgery in perioperative period of minimally invasive esophagectomy for esophageal carcinoma

Fa-Yu Ling, Jian-Wen Xiong, Dong-Liang Yu, Yi-Ping Wei, Jian-Jun Xu, Wen-Xiong Zhang, Wu-Xing Zhang

Fa-Yu Ling, Jian-Wen Xiong, Dong-Liang Yu, Yi-Ping Wei, Jian-Jun Xu, Wen-Xiong Zhang, Wu-Xing Zhang, Department of Cardiothoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Dong-Liang Yu, Chief Physician, Department of Cardiothoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yudongliangok888@sina.com

Received: 2017-04-04
Revised: 2017-04-26
Accepted: 2017-04-28
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To evaluate the application of enhanced recovery after surgery (ERAS) in perioperative period of minimally invasive esophagectomy for esophageal carcinoma (EC).

METHODS

One hundred patients who would undergo minimally invasive esophagectomy for EC at the Second Affiliated Hospital of Nanchang University from August 2015 to February 2017 were randomly divided into an ERAS group (n = 50) and a control group (n = 50). The ERAS group was perioperatively managed using the ERAS concept, while the control group was routinely managed. Clinical indexes of the two groups were compared.

RESULTS

There were no significant difference in demographic data between the two groups before surgery (P > 0.05). Operative time (312.8 min ± 34.9 min *vs* 310.1 min ± 28.4 min), intraoperative blood loss (175.3 mL ± 30.4 mL *vs* 170.5 mL± 29.8 mL), and postoperative complication rates did not differ between the two groups (P > 0.05). Time to first postoperative exhaust (35.2 h ± 7.0 h *vs* 45.2 h ± 9.1 h), NRS pain score, early postoperative nutritional index (serum total protein and albumin), and postoperative hospital stay (8.2 d ± 2.1 d *vs* 11.1 d ± 4.6 d) were significantly better

背景资料

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念自20世纪90年出现以来, 逐渐在欧美国家兴起并运用于各个外科疾病治疗. 近年来胸外科追求精准、微创、损伤控制的理念为ERAS的实施奠定了基础, 微创外科治疗及ERAS的围手术期处理强强联合, 将会使更多患者获益.

同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科; 刘国龙, 教授, 主任医师, 广东省广州市第一人民医院肿瘤科

研发前沿
本文将ERAS理念运用于微创食管癌(esophageal carcinoma, EC)患者的围术期管理, 探讨术前肠道准备的必要性、术中温度控制的意义, 术后镇痛的价值以及肠内营养的实施等重点问题. 未来需将ERAS围术期措施做到标准化及个体化的统一.

in the ERAS group than in the control group ($P < 0.05$). There were no hospital readmission or resurgery cases in either group within 30 d after surgery.

CONCLUSION
ERAS concept applied in the perioperative period of minimally invasive esophagectomy for EC is safe and effective and can accelerate the postoperative recovery of patients.

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

Key Words: Enhanced recovery after surgery; Minimally invasive esophageal cancer radical surgery; Perioperative protection

Ling FY, Xiong JW, Yu DL, Wei YP, Xu JJ, Zhang WX, Zhang WX. Value of enhanced recovery after surgery in perioperative period of minimally invasive esophagectomy for esophageal carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1491-1496 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1491.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1491

摘要

目的
探讨加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念在微创食管癌(esophageal carcinoma, EC)根治术围手术期的应用价值.

方法
将2015-08/2017-02在南昌大学第二附属医院胸外科收治的100例接受全胸腹腔镜微创EC根治术的患者按随机数字表法分成ERAS组($n = 50$)和对照组($n = 50$), ERAS组采用ERAS理念进行围手术期处理, 对照组采用传统的围手术期处理, 比较2组患者的临床指标.

结果
2组患者术前一般资料无明显差异(均$P>0.05$). 2组患者的手术时间(312.8 min±34.9 min *vs* 310.1 min±28.4 min)、术中出血量(175.3 mL±30.4 mL *vs* 170.5 mL±29.8 mL)、术后并发症发生率均无明显差异(均$P>0.05$). 但ERAS组术后首次排气时间(35.2 h±7.0 h *vs* 45.2 h±9.1 h)、早期NRS疼痛评分、术后营养指标(血清总蛋白、白蛋白)、术后住院时间(8.2 d±2.1 d *vs* 11.1 d±4.6 d)均明显优于对照组(均$P<0.05$). 所有患者无出院30 d再次入院或手术病例.

结论
ERAS理念应用于微创EC患者围手术期的管理安全有效, 能加快患者术后恢复.

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

关键词: 加速康复外科; 微创食管癌根治术; 围手术期保护

核心提要: 结合加速康复理念, 从术前准备、术中麻醉、术后管理入手, 对行全胸腹腔镜食管癌根治术的患者采取精细化的围手术期处理, 能够促进患者康复、提高术后舒适度并缩短住院时间.

凌发昱, 熊剑文, 喻东亮, 魏益平, 徐建军, 张文雄, 张五星. 加速康复外科理念在微创食管癌根治术围手术期的应用价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1491-1496 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1491.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1491

0 引言

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念最初是由外科医生Kehlet等[1]提出, 是指在应用循证医学证据的基础上, 协同手术医生、麻醉医师及护士团队, 优化围手术期的处理, 达到减轻手术应激反应、减少术后并发症、减轻患者痛苦、加速患者术后恢复的目的. 其核心内容包括: (1)术前让患者做好身体及心理上的准备; (2)最大程度地减少治疗所带来的应激反应; (3)术后早期下床活动及进食; (4)提倡使用微创手术治疗等. 近年来, 为减小手术切口、促进患者康复而采用的全胸腹腔镜食管癌(esophageal carcinoma, EC)根治术被认为是安全有效的[2], 这种精准、微创、损伤控制的追求与ERAS理念不谋而合, 在此基础上联合精细化的围手术期处理可以进一步发挥微创的优势, 这也是如今ERAS理念在胸外科领域应用价值的重要体现. 本文选取2015-08/2017-02在南昌大学第二附属收治的100例接受全胸腹腔镜微创EC根治术的患者进行研究分析, 探讨ERAS理念在微创EC根治术围手术期的优越性.

1 材料和方法

1.1 材料 将2015-08/2017-02在南昌大学第二附属医院胸外科收治的100例接受微创EC根治术

相关报道
Scott等通过具体的围术期处理, 多方位体现了加速康复理念的优势; 孙海波等对于禁食及胃管的处理很有创新性, 进一步完善了ERAS于食管外科治疗的措施; 王琪等合理地将ERAS措施运用于微创EC的治疗中, 丰富了ERAS理念的内涵.

表 1 ERAS组和对照组术前一般资料比较

分组	ERAS组(n = 50)	对照组(n = 50)
年龄(mean ± SD, 岁)	56 ± 15	55 ± 14
性别		
男	37	33
女	13	17
肿瘤位置		
颈段	2	3
胸上段	8	6
胸中段	23	26
胸下段	17	15
ASA分级		
Ⅰ级	36	38
Ⅱ级	14	12
基础疾病		
高血压	16	14
糖尿病	8	13
无	26	23

ERAS: 加速康复外科.

的患者按随机数字表法分成ERAS组(n = 50)和对照组(n = 50). 2组患者手术均由同组手术医生完成, 术后采用相同的肠内营养方案. 患者术前一般资料比较, 差异无统计学意义(均P>0.05, 表1).

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)年龄≤75岁; (2)体力状态Karnofsky评分≥80分; (3)术前胃镜活检病理学确诊为食管鳞癌; (4)结合全身骨显像、胸＋上腹部CT、颅脑CT等检查, 综合确定临床分期为$T_{1-3}N_{0-2}M_0$, 并且可手术切除; (5)术前检查无严重心脑血管疾病且未经放化疗, 可耐受手术; (6)美国麻醉医师学会分级为Ⅱ级以上; (7)患者及家属理解并签署知情同意书. 排除标准: (1)肿瘤晚期广泛不可手术EC患者; (2)患者及家属放弃治疗, 拒绝签署知情同意书; (3)糖尿病合并脏器损伤患者; (4)广泛胸膜、腹膜黏连无腔镜条件; (5)术前FEV1<40%, 术后需要呼吸机辅助通气; (6)声带麻痹或其他原因导致呛咳明显, 不能经口进食者; (7)合并心肺功能不全, 不能耐受全身麻醉者.

1.2.2 围手术期处理: ERAS组采用ERAS理念进行围手术期处理, 对照组采用传统的围手术期处理方式, 具体处理方案如表2.

1.2.3 肠内营养方案: 选用南昌大学第二附属医院营养科配置的肠内营养制剂; 纤维性流食500 mL+谷氨酰胺5 g+四联益生菌5 g, 2次/d; 高蛋白型肠内制剂200 mL+乳清蛋白14 g, 1次/d; 滴速为60-100 mL/h, 视患者耐受情况调整. 通过术中留置的鼻空肠管滴注肠内营养制剂.

1.2.4 观察指标: 监测手术时间、术中出血量、术后并发症发生率、术后首次排气时间、术后第1、7天营养指标、术后24、48、72 h NRS评分、术后住院时间.

1.2.5 出院标准: (1)患者生活基本自理, 生命征正常: 连续2 d体温<37.3 ℃; (2)可进半流质饮食; (3)疼痛明显缓解或口服止痛药能控制良好; (4)无需静脉补液; (5)可自由活动; (6)排气排便通畅; (7)切口愈合良好, 无渗出、感染或裂开; (8)患者愿意并希望出院.

统计学处理 采用SPSS21.0统计软件进行分析, 计量资料使用mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 计数资料比较用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者手术时间、术中出血量、术后并发症发生率比较 2组患者的手术时间(312.8 min±34.9 min *vs* 310.1 min±28.4 min)、术中出血量(175.3 mL±30.4 mL *vs* 170.5 mL±29.8 mL)、术后并发症发生率均无明显差异(均P>0.05, 表3, 表4).

2.2 2组患者术后情况比较 2组患者术后首次排气时间、术后住院时间、术后24、48、72 h NRS评分比较, ERAS组均优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表5).

2.3 2组营养指标比较 2组患者营养指标(血清总蛋白及白蛋白)术后第1天差异无统计学意义(P>0.05), 术后第7天比较差异有统计学意义(P<0.05, 表5).

3 讨论

在如今胸外科领域中, 全胸腹腔镜联合EC根治术作为贯彻微创理念最为彻底的术式, 为促进患者康复、减少术后并发症作出了巨大贡献, 但其未能彻底改变EC外科治疗模式存在的围手术期时间长、风险大及术后并发症多的问题[3]. Scott等[4]认为, ERAS通过优化围手术期处理, 运用多模式、多途径、协同联合的方法能有效减少手术创伤带来的生理心理应激反应和重要器官的功能紊乱, 降低术后并发症发

创新盘点

本研究结合患者的实际病情来采取ERAS围术期措施, 主要体现在术前营养支持及禁食方案的调整; 于术后48 h拔除引流管, 但建立在引流量及性质正常的基础上; 同时并未行早期经口进食, 而是提前了肠内营养支持的时间.

应用要点
本文对ERAS理念应用于EC患者的治疗有一定的临床指导意义, 同时也揭示了未来ERAS个体化原则的发展前景.

表 2 ERAS组及对照组围术期处理方案对比

处理	ERAS组	对照组
术前		
术前宣教	是	否
呼吸道、肠道准备	指导患者有效咳嗽排痰, 深呼吸训练, 不进行肠道准备	无呼吸功能锻炼, 术前温水泡服复方聚乙二醇电解质散, 常规灌肠
营养支持	进行营养风险筛查, 营养不良予以营养支持	无特殊处理
禁食	术前1 d正常禁食, 术前2 h 50 g 50%葡萄糖注射液混入400 mL温水口服	术前1 d流质饮食, 禁食12 h、禁饮6 h
预防性抗生素	切开皮肤前0.5–1.0 h或麻醉前应用抗菌药物	术前3 d
术中		
麻醉方法	全身麻醉联合硬膜外麻醉	全身麻醉
体温控制	手术室温度、电热毯、输液加温器	未特别注意
补液	控制性补液≤1500 mL	未控制
术后		
镇痛方法	多模式镇痛(PCA+硬膜外镇痛、NSAIDS贴膜外用)	阿片类止痛药肌注镇痛
早期拔除尿管	是(术后24 h)	否(术后3 d)
早期拔除胸管	引流量及性质无明显异常, 于术后48 h拔除	术后5 d
胃管拔除	术后48–72 h拔除	术后6–8 d拔除
早期肠内营养	是(术后1 d开始)	否(待肠道排气后开始)
早期下床活动	是(术后1 d要求患者主动活动, 逐渐增加)	否(卧床3–4 d)

ERAS: 加速康复外科; PCA: 自控镇痛; NSAIDS: 非甾体类抗炎药.

表 3 ERAS组与对照手术时间及出血量对比 (n = 50)

分组	ERAS组	对照组	t值	P值
手术时间(min)	312.8 ± 34.9	310.1 ± 28.4	0.424	0.672
术中出血量(mL)	175.3 ± 30.4	170.5 ± 29.8	0.797	0.427

ERAS: 加速康复外科.

表 4 ERAS组与对照组术后并发症发生率对比 [n = 50, n(%)]

分组	肺部感染	肺不张	喉返神经麻痹	胃排空障碍
ERAS组	3(6)	2(4)	1(2)	1(2)
对照组	3(6)	3(6)	1(2)	2(4)
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

ERAS: 加速康复外科.

生率, 改善患者的生活质量, 减少住院时间及费用, 达到加速康复的目的, 弥补了单纯术式优化的不足.

EC患者入院前往往已出现进食梗阻数月并伴有体质量下降, 术前营养风险筛查及必要的营养支持, 可避免营养不良导致的患者手术耐受性下降、术后恢复时间延长[5]. ERAS缩短了术前禁饮时间, 较好地调整患者术前代谢状态, 减轻患者术前口渴、饥饿及烦躁感, 减少低血糖及恶心、呕吐的发生[6], 同时又不增加胃潴留及术中误吸和反流的风险[7]. 术前口服泻药或灌肠虽然可以清洁肠道, 预防吻合口瘘及腹腔感染, 但Wille-Jørgensen等[8]指出, 机械性灌肠会增加患者的焦虑感, 甚至引起水电解质紊乱, 干扰肠道内环境, 延缓术后胃肠功能的恢复.

表 5　ERAS组与对照组术后情况及营养指标的对比 (n = 50)

分组	ERAS组	对照组	t值	P值
术后情况				
术后首次排气时间(h)	35.2 ± 7.0	45.2 ± 9.1	−4.363	0.000
术后住院时间(d)	8.2 ± 2.1	11.1 ± 4.6	−3.473	0.001
NRS评分(分)				
术后24 h	2.7 ± 0.7	3.9 ± 0.8	−9.312	0.000
术后48 h	1.8 ± 0.8	3.2 ± 0.9	−8.221	0.000
术后72 h	0.9 ± 0.4	1.7 ± 0.5	−8.834	0.000
营养指标				
血清总蛋白(g/L)				
术后第1天	61.3 ± 9.6	58.7 ± 8.9	1.404	0.163
术后第7天	73.5 ± 9.3	67.4 ± 8.7	3.387	0.001
白蛋白(g/L)				
术后第1天	36.2 ± 6.6	35.6 ± 5.8	0.483	0.630
术后第7天	40.4 ± 6.2	37.3 ± 5.6	2.285	0.024

ERAS: 加速康复外科.

名词解释

全胸腹腔镜EC根治术: 借助胸腔镜及腹腔镜, 游离并处理位于胸腔的食管及腹腔的胃, 并行食管及管胃吻合加淋巴及清扫的术式; NRS评分: 指用0-10代表不同程度的疼痛, 0为无痛, 10为剧痛, 让患者自己圈出一个最能代表疼痛程度的数字, 用做临床疼痛的评估.

术后疼痛是机体对创伤或疾病的应激反应, 是胸外科手术面临的常见问题, 会导致肺部并发症增加、延缓伤口愈合、延长恢复时间[9]. 优化疼痛管理是ERAS的核心之一, 提倡采取多模式镇痛, 在自控镇痛的基础上, 联合硬膜外镇痛及非甾体类抗炎药类镇痛药物, 做到有效镇痛并利于早期下床活动及经口营养[10], 避免了传统阿片类药物所致的恶心呕吐、腹胀等不适[11]. 本研究通过对比ERAS组和对照组术后24、48、72 h的NRS评分, 发现2组术后疼痛评分差异有统计学意义, ERAS组术后疼痛的有效缓解有利于患者术后排痰, 降低肺部并发症的风险; 有利于患者早期下床活动, 防止静脉血栓形成, 从多方面促进患者快速康复.

胸外科由于食管手术的客观性, 需常规放置尿管、胃肠减压管及胸腔引流管, 这些管道均可引起疼痛不适, 加重患者的心理负担, 影响患者早期活动和进食, 从而会延缓术后康复. ERAS对于各种管道的处理, 强调合理性及有选择性的原则, 要求尽早拔除导尿管及胃肠减压管. 既往的研究[12]表明, 尿管停留超过24 h并无益处, 反而会增加尿道并发症. ERAS认为不用或尽早拔出胃肠减压管是安全有益的, 因为他并没有有效减少腹部的并发症[13], 反而使70%的患者感到非常不适[14]. 目前一般认为胸腔引流量<200 mL/d, 且不漏气是拔除胸腔引流管的指征. 但亦有研究[15]显示, 胸腔引流量<450 mL/d拔除胸腔引流管也是安全的. 为了避免引流管留置引起的不适及相关并发症, 促使患者增加下床活动量, ERAS理念希望在引流量及性质无明显异常的情况下, 尽早拔除胸腔引流管. 本研究中ERAS组术后尽早拔除引流管, 但2组的术后并发症发生率无统计学意义, 说明尽早拔除引流管是安全可靠的.

出于对早期管状胃排空延迟会增加呼吸系统并发症以及吻合口瘘[16]的顾虑, 胸外科医生仍坚持EC术后的早期禁食, 并通过静脉或肠内营养的方式进行营养支持, 但有研究[17]认为, 早期经口进食更符合生理状态的营养补充方式, 可加速胃肠功能的恢复并促进吻合口愈合, 且并未增加并发症. 但出于安全考虑, 本研究仅提早肠内营养的时间, 并对比术后第1、7天的营养指标, 发现ERAS组能改善患者术后的营养状态, 这有利于组织修复和伤口愈合, 缩短的患者的住院时间.

总而言之, 微创EC手术联合ERAS是安全有效的[18]. 全胸腹腔镜EC根治术与ERAS理念的围手术期管理能产生协同效应, 进一步降低炎症反应, 减少患者生理及心理的应激反应, 提高患者术后舒适度, 缩短术后住院时间. 然而, ERAS的相关措施应遵循循序渐进的原则, 不能因为追求尽早出院, 而忽略患者的具体病情, 需要在保证医疗安全的前提下, 从个体性、针对性出发, 实现创伤小、恢复快、疗效好的目标. 相信未来ERAS的各项围手术期处

同行评价

本文对比了100例接受全胸腹腔镜微创EC根治术患者的术前资料, 术后恢复情况, 探讨ERAS在微创EC根治术围手术期的应用价值, 有一定临床意义.

理会不断完善, ERAS与微创食管手术的结合将更加合理、更加紧密, 这将成为EC外科发展的新方向, 使更多患者获益.

4 参考文献

1 Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591 DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00866-8]

2 熊剑文, 喻东亮, 魏益平, 张小强, 徐建军, 宋思蓓. 常规吻合器行微创Ivor Lewis中下段食管癌根治术的临床研究. 江西医药 2016; 51: 999-1001

3 傅剑华, 谭子辉. 食管癌外科治疗的现状与未来展望. 中国肿瘤临床 2016; 43: 507-510

4 Scott MJ, Miller TE. Pathophysiology of major surgery and the role of enhanced recovery pathways and the anesthesiologist to improve outcomes. *Anesthesiol Clin* 2015; 33: 79-91 [PMID: 25701930 DOI: 10.1016/j.anclin.2014.11.006]

5 Marin FA, Lamônica-Garcia VC, Henry MA, Burini RC. Grade of esophageal cancer and nutritional status impact on postsurgery outcomes. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 348-353 [PMID: 21225144 DOI: 10.1590/S0004-28032010000400006]

6 Horosz B, Nawrocka K, Malec-Milewska M. Anaesthetic perioperative management according to the ERAS protocol. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016; 48: 49-54 [PMID: 26966110 DOI: 10.5603/AIT.2016.0006]

7 McLeod R, Fitzgerald W, Sarr M. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons evidence based reviews in surgery. 14. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Can J Surg* 2005; 48: 409-411 [PMID: 16248141]

8 Wille-Jørgensen P, Guenaga KF, Matos D, Castro AA. Pre-operative mechanical bowel cleansing or not? an updated meta-analysis. *Colorectal Dis* 2005; 7: 304-310 [PMID: 15932549 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00804.x]

9 Matek J, Michálek P, Trča S, Krška Z. [Management of acute postoperative pain following thoracotomy - state of the art]. *Rozhl Chir* 2016; 95: 217-221 [PMID: 27410754]

10 Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth* 2001; 13: 524-539 [PMID: 11704453 DOI: 10.1016/S0952-8180(01)00320-8]

11 Xu W, Daneshmand S, Bazargani ST, Cai J, Miranda G, Schuckman AK, Djaladat H. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. *J Urol* 2015; 194: 1209-1213 [PMID: 26021824 DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.083]

12 Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 3-4 [PMID: 15635603 DOI: 10.1002/bjs.4841]

13 Nguyen NT, Slone J, Wooldridge J, Smith BR, Reavis KM, Hoyt D. Minimally invasive esophagectomy without the use of postoperative nasogastric tube decompression. *Am Surg* 2009; 75: 929-931 [PMID: 19886137]

14 Koukouras D, Mastronikolis NS, Tzoracoleftherakis E, Angelopoulou E, Kalfarentzos F, Androulakis J. The role of nasogastric tube after elective abdominal surgery. *Clin Ter* 2001; 152: 241-244 [PMID: 11725616]

15 Cerfolio RJ, Bryant AS. Results of a prospective algorithm to remove chest tubes after pulmonary resection with high output. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 269-273 [PMID: 18242249 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.066]

16 付军科, 张勇, 李新举, 陈健, 张广健, 吴齐飞, 王哲, 张小梅. 管状胃在食管贲门癌手术中的临床应用. 现代肿瘤医学 2012; 20: 2072-2074

17 孙海波, 李印, 刘先本, 王总飞, 张瑞祥, 秦建军, 魏秀峰, 冷长森, 朱军伟, 陈先凯, 吴钊, 于永魁, 李浩淼. 食管癌微创手术后不放胃管不禁食的可行性研究. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 898-901

18 王琪, 吴明, 沈钢, 徐小方, 陈刚, 潘赛波. 快速康复外科在微创食管癌切除术中的应用. 中华胸心血管外科杂志 2013; 29: 349-353

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1497-1501

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1497

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

腹部中药外敷结合口香糖对食管癌患者术后消化道功能的影响

马 静, 孔振芳, 汪俏俏, 章一寅

马静, 孔振芳, 章一寅, 宁波第二医院手术介入室 浙江省宁波市 315010

汪俏俏, 宁波第二医院消化内科 浙江省宁波市 315010

马静, 主管护师, 主要从事介入护理的研究.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程及论文写作由马静、孔振芳、汪俏俏及章一寅完成; 数据分析由汪俏俏与章一寅完成.

通讯作者: 马静, 主管护师, 315010, 浙江省宁波市海曙区西北街41号, 宁波第二医院手术介入室.
majingzj2016@ningbohospital.com.cn
电话: 0574-83872896

收稿日期: 2017-04-11
修回日期: 2017-05-02
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-08

Effect of external application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum on gastrointestinal function in patients after surgery for esophageal carcinoma

Jing Ma, Zhen-Fang Kong, Qiao-Qiao Wang, Yi-Yin Zhang

Jing Ma, Zhen-Fang Kong, Yi-Yin Zhang, Department of Surgical Intervention, the Second Hospital of Ningbo, Ningbo 315010, Zhejiang Procinve, China

Qiao-Qiao Wang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Ningbo, Ningbo 315010, Zhejiang Procinve, China

Correspondence to: Jing Ma, Nurse-in-Charge, Department of Surgical Intervention, the Second Hospital of Ningbo, 41 Northwest Street, Haishu District, Ningbo 315010, Zhejiang Procinve, China. majingzj2016@ningbohospital.com.cn

Received: 2017-04-11
Revised: 2017-05-02
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To explore the effect of external application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum on the recovery of gastrointestinal function in patients after surgery for esophageal carcinoma (EC).

METHODS

One hundred and eight patients who underwent surgical treatment for EC at our hospital from March 2014 to August 2016 were selected and randomly divided into an observation group (abdominal application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum) and a control group (routine treatment and nursing care). Clinical efficacy, the recovery of gastrointestinal function and the levels of gastrin and motilin were compared between the two groups.

RESULTS

The effective rate was 94.44% in the observation group and 85.19% in the control group, and there was a significant difference between the two groups ($\chi^2 = 6.635$, $P < 0.05$). Times to first defecation, anal exhaust, and recovery of bowel sounds and hospitalization time were significantly shorter in the observation group

背景资料

手术切除及放化疗是食管癌(esophageal carcinoma, EC)的常用术式, 虽然能够有效控制病情发展, 但会影响患者的胃肠道功能, 因此, 术后胃肠功能的恢复和重建也成了疾病治疗的重要环节之一. 腹部中药外敷采用了多种中药材, 通过加热促进药物起效, 直接影响患者经络、气血. 口香糖咀嚼是一种非营养性咀嚼, 能够通过头-迷走神经反射刺激消化液分泌, 从而提高胃肠动力, 加速胃肠功能恢复. 本研究对腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响进行了探讨.

同行评议者

刘凤斌, 教授, 广州中医药大学第一附属医院消化内科; 梅武轩, 教授, 湖北科技学院临床医学院

研发前沿
腹部中药外敷采用了多种中药材, 通过加热促进药物起效, 直接影响患者经络、气血. 口香糖咀嚼是一种非营养性咀嚼, 能够通过头-迷走神经反射刺激消化液分泌, 从而提高胃肠动力, 加速胃肠功能恢复. 本研究对腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响进行了探讨.

than in the control group (49.27 h ± 4.82 h *vs* 65.83 h ± 5.26 h, 31.45 h ± 3.72 h *vs* 59.26 h ± 4.01 h, 18.43 h ± 2.83 h *vs* 24.05 h ± 3.26 h, 8.72 h ± 1.26 h *vs* 11.45 h ± 2.74 h, $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of gastrin and motilin between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of gastrin and motilin in the observation group were significantly higher than those in the control group (108.24 ng/L ± 21.36 ng/L *vs* 91.38 ng/L ± 22.36 ng/L, 612.79 ng/L ± 42.35 ng/L *vs* 506.23 ng/L ± 51.25 ng/L, $P < 0.05$).

CONCLUSION
Abdominal application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum can significantly improve clinical symptoms and signs and promote the recovery of gastrointestinal function in patients with EC after surgery.

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

Key Words: Abdominal application; Traditional Chinese medicine; Chewing gum; Esophageal cancer; Gastrointestinal function

Ma J, Kong ZF, Wang QQ, Zhang YY. Effect of external application of traditional Chinese medicine combined with chewing gum on gastrointestinal function in patients after surgery for esophageal carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1497-1501 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1497.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1497

摘要

目的
探讨腹部中药外敷结合咀嚼对食管癌(esophageal carcinoma, EC)术后消化道功能恢复的影响.

方法
选取2014-03/2016-08在宁海县第一医院接受手术治疗的EC患者108例, 依据随机数表法分为观察组(腹部中药外敷结合口香糖咀嚼)和对照组(常规治疗、护理), 比较2组患者的疗效、胃肠功能恢复情况及胃泌素、胃动素水平.

结果
观察组54例, 总有效率为94.44%, 对照组54例, 总有效率为85.19%, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.635$, $P<0.05$). 观察组患者的首次排便时间、肛门排气时间、肠鸣音恢复时间及住院时间均明显低于对照组, 差异具有统计学意义(49.27 h±4.82 h *vs* 65.83 h±5.26 h, 31.45 h±3.72 h *vs* 59.26 h±4.01 h, 18.43 h±2.83 h *vs* 24.05 h±3.26 h, 8.72 h±1.26 h *vs* 11.45 h±2.74 h, $P<0.05$). 治疗前, 2组患者的胃泌素、胃动素无显著差异($P>0.05$). 治疗后, 观察组的胃泌素和胃动素均明显高于对照组, 差异具有统计学意义(108.24 ng/L±21.36 ng/L *vs* 91.38 ng/L±22.36 ng/L, 612.79 ng/L±42.35 ng/L *vs* 506.23 ng/L±51.25 ng/L, $P<0.05$).

结论
腹部中药外敷结合口香糖咀嚼能够明显改善EC术后患者临床症状和体征, 促进患者胃肠功能恢复, 值得临床推广.

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

关键词: 腹部应用; 中药; 口香糖; 食管癌; 胃肠功能

核心提要: 通过比较腹部中药外敷结合口香糖咀嚼与常规治疗对食管癌(esophageal carcinoma, EC)术后消化道功能恢复的影响, 探讨腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响.

马静, 孔振芳, 汪俏俏, 章一寅. 腹部中药外敷结合口香糖对食管癌患者术后消化道功能的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1497-1501 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1497.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1497

相关报道
梁领华等采用中药外敷法治疗剖宫产术患者, 发现中药外敷成效显著, 能够促进患者胃肠功能恢复, 有效缓解腹胀; 谢小平等的研究数据显示, 中药外敷能够改善胃癌术后患者的腹胀、恶心、嗳气等症状, 具有安全可靠的特点. 研究对腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响进行了探讨.

0 引言

食管癌(esophageal carcinoma, EC)是一种常见的消化系肿瘤, 发病率和死亡率日趋增长, 已成为威胁人类身体健康的主要恶性肿瘤之一[1,2]. 手术切除及放化疗是EC的常用术式, 虽然能够有效控制病情发展, 但会影响患者的胃肠道功能, 因此, 术后胃肠功能的恢复和重建也成了疾病治疗的重要环节之一. EC术后的常规护理更注重流质食物的摄入, 虽然能够在一定程度上刺激胃肠蠕动, 但效果不佳. 中医认为, 手术能够损伤皮肤、肌肉及筋脉, 导致气滞血瘀, 元气不足, 从而导致胃肠功能紊乱. 腹部中药外敷采用了多种中药材, 通过加热促进药物起效, 直接影响患者经络、气血. 口香糖咀嚼是一种非营养性咀嚼, 能够通过头-迷走神经反射刺激消化液分泌, 从而提高胃肠动力, 加速

表 1　2组患者的疗效比较 (n = 54, %)

分组	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	19	23	9	3	94.44
对照组	10	11	25	8	85.19
χ^2值					6.635
P值					0.010

表 2　2组患者的肠道功能恢复情况比较 (h)

分组	首次排便时间	肛门排气时间	肠鸣音恢复时间	住院时间
观察组	49.27 ± 4.82	31.45 ± 3.72	18.43 ± 2.83	8.72 ± 1.26
对照组	65.83 ± 5.26	59.26 ± 4.01	24.05 ± 3.26	11.45 ± 2.74
t值	2.267	2.330	1.993	2.748
P值	0.025	0.020	0.047	0.007

创新盘点

通过比较腹部中药外敷结合口香糖咀嚼与常规治疗对EC术后消化道功能恢复的影响, 探讨了腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响.

胃肠功能恢复[3,4]. 本研究采用腹部中药外敷结合口香糖咀嚼的模式治疗EC术后患者, 并取得了良好成效, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-03/2016-08在宁海县第一医院接受手术治疗的EC患者108例, 依据随机数表法分为2组. 观察组54例, 其中男36例, 女18例, 年龄34-76岁, 平均年龄为68.2岁±10.2岁, 其中合并高血压11例, 糖尿病4例, 冠心病2例; 对照组54例, 其中男34例, 女20例, 年龄35-78岁, 平均年龄为69.4岁±10.4岁, 其中合并高血压12例, 糖尿病3例, 冠心病1例. 2组患者的性别、年龄、合并症等一般资料的组间差异不具有统计学意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合EC诊断标准; (2)手术耐受; (3)年龄≥18岁; (4)所有患者均签署知情同意书; (5)经宁海县第一医院伦理委员会知情同意. 排除标准: (1)认知障碍或意识障碍; (2)合并其他恶性肿瘤; (3)临床资料不完整; (4)不愿参与研究者.

1.2.2 分组: 对照组: 所有患者均接受常规治疗和护理: 术后禁食, 营养支持(流质饮食), 维持水电解质平衡, 抗感染治疗等. 观察组: 在对照组的基础上实施腹部中药外敷结合口香糖咀嚼: 将20 g莱菔子、20 g吴茱萸、15 g大黄、15 g厚朴、15 g桃仁、15 g芒硝、15 g木香充分研磨混合, 加热至60 ℃左右, 用纱布包裹后热敷于腹部, 30 min/次, 3次/d, 连续使用3 d. 给予口香糖2粒, 每次咀嚼15 min, 3次/d, 连续咀嚼3 d.

1.2.3 观察指标: 疗效评定标准: 临床治愈-临床症状、体征消失; 显效-临床症状、体征基本消失; 有效-临床症状、体征减轻; 无效-临床症状、体征无变化或加重. 观察并记录2组患者的胃肠功能恢复情况, 包括首次排便时间、肛门排气时间、肠鸣音恢复时间及住院时间. 分别于治疗前后采用放射免疫法测定患者的胃泌素和胃动素水平.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计数结果比较采用χ^2检验, 计量结果比较用t检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者的疗效比较 观察组54例, 总有效率为94.44%, 对照组54例, 总有效率为85.19%, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者的肠道功能恢复情况比较 观察组患者的首次排便时间、肛门排气时间、肠鸣音恢复时间及住院时间均明显低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者治疗前后的胃泌素、胃动素比较 治疗前, 2组患者的胃泌素、胃动素无显著差异(P>0.05). 治疗后, 观察组的胃泌素和胃动素均明显高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

EC是一种常见的恶性肿瘤, 发病率和死亡人数居高不下[5,6]. 肠道运动是促进肠道吸收、防止

应用要点
通过比较腹部中药外敷结合口香糖咀嚼与常规治疗对EC术后消化道功能恢复的影响, 探讨腹部中药外敷结合咀嚼对EC术后消化道功能恢复的影响, 旨在为今后临床治疗提供参考依据.

表 3　2组患者治疗前后的胃泌素、胃动素比较 (ng/L)

分组	胃泌素		胃动素	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54.39±5.26	108.24±21.36	85.69±11.36	612.79±42.35
对照组	56.14±5.37	91.38±22.36	87.43±12.29	506.23±51.25
*t*值	1.713	2.079	0.823	2.415
*P*值	0.085	0.041	0.327	0.016

细菌过度繁殖的重要部分, 手术中麻醉药物的使用、暴露胃肠、术中操作牵拉均会对患者的胃肠黏膜屏障功能造成负面影响, 患者胃肠黏膜存在一定的缺血、缺氧问题, 能够损害胃肠黏膜, 从而诱发胃肠道细菌繁殖和移位, 不利于术后患者的康复[7,8]. 目前, EC术后患者的营养支持主要通过流质饮食和鼻饲进行, 虽然能够在一定程度上促进肠道蠕动, 但胃肠功能恢复缓慢, 主要表现为胀气、术后排便、排气延迟、腹痛等. 胃肠功能的恢复能够有效缓解患者的负性情绪, 保证患者摄入足够的营养物质, 对患者的整体康复具有重要意义. 因此, 如何在尽可能快地恢复患者胃肠功能的同时不增加患者的经济负担成了当今医学界的研究重点. 中医认为, 手术损伤气血, 导致气血不畅, 胃肠不顺, 从而导致胃肠动力障碍, 针对该症应当益气活血, 通经活络. 腹部中药外敷能够渗透至皮下组织, 利用经络达到气血失调的部位, 发挥药效. 目前, 中药外敷在临床治疗中的应用已较为广泛, 梁领华等[9]采用中药外敷法治疗剖宫产术患者, 发现中药外敷成效显著, 能够促进患者胃肠功能恢复, 有效缓解腹胀; 谢小平等[10]的研究数据显示, 中药外敷能够改善胃癌术后患者的腹胀、恶心、嗳气等症状, 具有安全可靠的特点. 上述研究报道初步证实了中药外敷对患者脏器和机体内炎性因子具有显著影响, 具有一定的可操作性. 口香糖咀嚼是一种非营养性咀嚼, 能够刺激胃肠运动, 促进胃液分泌. 本研究采用腹部中药外敷联合口香糖咀嚼的方式治疗EC术后患者, 结果如下.

本研究数据显示, 观察组总有效率为94.44%, 对照组总有效率为85.19%, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 提示腹部中药外敷联合口香糖咀嚼在治疗EC术后患者方面具有明显优势. 腹部中药外敷通过加热混合中药(包括莱菔子、吴茱萸、大黄等)达到促进药物起效, 改善患者临床症状的目的. 莱菔子归肺、脾、胃经, 有降气化痰、消食除胀的作用[11], 《纲目》中记载, “莱菔子升则吐风痰, 散风寒, 发疮疹; 降则定痰喘咳嗽, 调下痢后重, 止内痛, 皆是利气之效”. 吴茱萸性热味辛, 主要用于治疗肝胃虚寒、胃脘疼痛等病症[12,13]. 大黄归脾、胃、大肠经, 具有清热泻火、化瘀止血之效[14,15]. 厚朴对腹胀便秘、食积气滞有较好的治疗作用, 且在治疗癌症方面有一定效果. 桃仁具有活血祛瘀、止咳平喘的作用, 《别录》有云: “止咳逆上气, 消心下坚硬, 除卒暴击血, 通月水, 止心腹痛. ”芒硝归胃、大肠经, 主治实热积滞, 大便燥结. 木香味辛, 性温, 入肺、胃、脾经, 有行气止痛、健脾消食的作用. 将上述重要混合加热, 用纱布包裹后热敷于腹部, 能够有效缓解胃肠功能紊乱引起的临床症状. 口香糖咀嚼能够通过促进肠道蠕动、刺激平滑肌纤维加速唾液和消化液形成, 从而加速胃肠功能恢复. 在进一步的研究中, 我们发现观察组患者的首次排便时间、肛门排气时间、肠鸣音恢复时间及住院时间均明显低于对照组, 表明腹部中药外敷联合口香糖咀嚼能够加速患者术后排便、排气, 对胃肠功能恢复和术后康复具有积极作用. 胃泌素是一种胃肠激素, 具有刺激胃壁细胞分泌盐酸、促进胰液和胆汁分泌的作用; 胃动素是一种消化道激素, 能够促进胃肠运动, 加强胃强力收缩, 使肠内容物加速通过. 研究结果显示, 治疗后观察组的胃泌素和胃动素均明显高于对照组, 表明联合疗法能够影响胃肠激素分泌, 从而改善患者胃肠功能.

总之, 腹部中药外敷结合口香糖咀嚼能够明显改善EC术后患者临床症状和体征, 促进患者胃肠功能恢复, 值得临床推广.

4　参考文献

1　Moghtadaei M, Hashemi Golpayegani MR, Almasganj F, Etemadi A, Akbari MR, Malekzadeh R. Predicting the risk of squamous dysplasia and esophageal squamous cell carcinoma using

minimum classification error method. *Comput Biol Med* 2014; 45: 51-57 [PMID: 24480163 DOI: 10.1016/j.compbiomed.2013.11.011]
2 许冰, 吴相稳, 王虎, 李小兵, 师晓天. 食管癌贲门癌围手术期血浆D-二聚体水平变化及其临床意义. 中华实验外科杂志 2015; 32: 1437-1438
3 王宇, 孟一森, 范宇, 谌诚, 虞巍, 郝瀚, 韩文科, 郝金瑞, 金杰, 周利群. 咀嚼口香糖对膀胱全切尿流改道术后肠道康复的影响. 北京大学学报(医学版) 2016; 48: 822-824
4 曹廷宝, 韩晓鹏, 李坤, 冯建宇, 刘宏斌. 咀嚼口香糖对腹腔镜胃癌D2根治术后胃肠功能恢复的疗效观察. 中国现代普通外科进展 2014; 17: 192-195
5 李晓燕, 李林蔚, 王文玉, 高天慧, 周云. 食管癌相关基因4通过p53通路诱导食管癌细胞G1期阻滞. 中华实验外科杂志 2015; 32: 553-555
6 Zhang J, Yang Y, Chen L, Zheng D, Ma J. Overexpression of pituitary tumor transforming gene (PTTG) is associated with tumor progression and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Acta Histochem* 2014; 116: 435-439 [PMID: 24176776 DOI: 10.1016/j.acthis.2013.09.011]
7 邓振华, 常江. 肠易激综合征的治疗进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3009-3017
8 蔺兵虎, 龚明敏, 王建军, 丁汉军, 任俊, 郭瑜. 重组人生长激素对老年急性肠梗阻肠黏膜屏障功能、细菌移位及全身炎症反应的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 643-647
9 梁领华, 廖燕文, 梁志芳, 王燕玲, 朱树芳. 腹部中药外敷联合非营养性咀嚼对剖宫产术后病人胃肠功能的影响. 护理研究 2016; 30: 733-735
10 谢小平, 朱国民, 周良本, 金峰, 赵红达, 揭志刚. 理气健脾中药外敷对胃癌术后胃肠功能快速康复的作用. 中国中西医结合外科杂志 2016; 22: 215-218
11 Kim KH, Moon E, Kim SY, Choi SU, Lee JH, Lee KR. 4-Methylthio-butanyl derivatives from the seeds of Raphanus sativus and their biological evaluation on anti-inflammatory and antitumor activities. *J Ethnopharmacol* 2014; 151: 503-508 [PMID: 24231071 DOI: 10.1016/j.jep.2013.11.003]
12 Schramm A, Hamburger M. Gram-scale purification of dehydroevodiamine from Evodia rutaecarpa fruits, and a procedure for selective removal of quaternary indoloquinazoline alkaloids from Evodia extracts. *Fitoterapia* 2014; 94: 127-133 [PMID: 24561006 DOI: 10.1016/j.fitote.2014.02.005]
13 Cai QY, Li WR, Wei JJ, Mi SQ, Wang NS. Antinociceptive activity of aqueous and alcohol extract of evodia rutaecarpa. *Indian J Pharm Sci* 2014; 76: 235-239 [PMID: 25035536]
14 Gao J, Tao J, Zhang N, Liu Y, Jiang M, Hou Y, Wang Q, Bai G. Formula optimization of the Jiashitang scar removal ointment and antiinflammatory compounds screening by NF-κB bioactivity-guided dual-luciferase reporter assay system. *Phytother Res* 2015; 29: 241-250 [PMID: 25363818 DOI: 10.1002/ptr.5244]
15 Aichner D, Ganzera M. Analysis of anthraquinones in rhubarb (Rheum palmatum and Rheum officinale) by supercritical fluid chromatography. *Talanta* 2015; 144: 1239-1244 [PMID: 26452953 DOI: 10.1016/j.talanta.2015.08.011]

同行评价

本研究对以后的治疗具有较好的指导作用. 同时, 立意新颖, 可行性强, 值得临床推广.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1502-1505

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1502

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

内镜下同步联合对食管胃底静脉曲张患者安全性

黄立江

黄立江, 宁波市第四医院消化内科 浙江省宁波市 315700

黄立江, 主治医生, 主要从事食管胃底静脉曲张消化内镜治疗方面的研究.

基金项目: 宁波市科技计划基金资助项目, No. 2016C51023.

作者贡献分布: 本文由黄立江独立完成.

通讯作者: 黄立江, 主治医生, 315700, 浙江省宁波市象山县东谷路291号, 宁波市第四医院消化内科.
huanglijianghd@ningbonet.com.cn
电话: 0574-65001234

收稿日期: 2017-04-06
修回日期: 2017-04-26
接受日期: 2017-05-11
在线出版日期: 2017-06-08

背景资料
食管胃底静脉曲张在临床中比较常见, 对患者的治疗质量具有重要的影响, 且临床中对于该病的治疗方案也比较多, 如何更好地选择适合食管胃底静脉曲张患者的治疗方案在临床中具有重要的意义.

Efficacy and safety of endoscopic concurrent therapy in patients with esophagogastric varices

Li-Jiang Huang

Li-Jiang Huang, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Ningbo, Ningbo 315700, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Plan Fund of Ningbo, No. 2016C51023.

Correspondence to: Li-Jiang Huang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Ningbo, 291 Donggu Road, Xiangshan County, Ningbo 315700, Zhejiang Province, China. huanglijianghd@ningbonet.com.cn

Received: 2017-04-06
Revised: 2017-04-26
Accepted: 2017-05-11
Published online: 2017-06-08

同行评议者
欧希龙, 副教授, 东南大学中大医院消化科; 阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科; 周谊霞, 副教授, 贵阳医学院护理学院

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy and safety of endoscopic concurrent therapy in patients with esophagogastric varices.

METHODS

From June 2015 to July 2016, 60 patients with esophagogastric varices were divided into a control group (n = 30) and an observation group (n = 30) according to the treatment regimen used. The control group was treated by sequential therapy, and the observation group was treated by endoscopic concurrent therapy. The clinical effects, complication rate, hospitalization rate and mortality rate were compared.

RESULTS

The effective rate was 93.33% in the observation group and 73.33% in the control group, and there was a significant difference between them (P < 0.05). The rates of complications, hospitalization, rebleeding and mortality in the observation group were 20.00%, 23.33%, 6.67% and 10.00%, respectively, all of which were significantly lower than those in the control group (26.67%, 30.00%, 10.00% and 23.33%, respectively; P < 0.05).

CONCLUSION

Endoscopic concurrent therapy for esophagogastric varices is effective and safe.

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

Key Words: Endoscopic synchronization; Concurrent therapy; Esophagogastric varices; Therapeutic effect; Safety

Huang LJ. Efficacy and safety of endoscopic concurrent therapy in patients with esophagogastric varices. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1502-1505 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1502.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1502

摘要

目的

探讨内镜下同步联合治疗在食管胃底静脉曲张患者中的应用效果及安全性.

方法

取2015-06/2016-07医院收治食管胃底静脉曲张患者60例, 根据治疗方案不同分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组采用序贯疗法治疗, 观察组采用内镜下同步联合治疗, 比较2组临床治疗效果、并发症发生率、再次住院率及死亡率等.

结果

观察组疗效率为93.33%, 对照组疗效率为73.33%, 2组疗效率比较差异有统计学意义(P<0.05); 观察组治疗后并发症发生率为20.00%、再次住院率23.33%、再出血率位6.67%及死亡率10.00%, 均低于对照组并发症发生率为26.67%、再次住院率30.00%、再出血率位10.00%及死亡率23.33%(P<0.05).

结论

食管胃底静脉曲张患者采用内镜下同步联合治疗效果理想, 患者治疗安全性较高, 值得推广应用.

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

关键词: 内镜下同步; 联合治疗; 食管胃底静脉曲张; 治疗效果; 安全性

核心提要: 临床中对于食管胃底静脉曲张患者采用内镜下同步联合治疗可以提高其临床治疗有效率. 同时, 该治疗模式的实施能提高护理质量, 临床应用价值高.

黄立江. 内镜下同步联合对食管胃底静脉曲张患者安全性. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1502-1505 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1502.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1502

0 引言

食管胃底静脉曲张是门静脉高压症的临床主要表现形式, 是引起消化道出血的主要原因, 发病后临床上表现为呕血、黑便、心悸、血压下降等, 严重者将威胁患者生命[1]. 数据报道[2]显示: 食管胃底静脉曲张伴有肝硬化患者中其发生率为15%-85%, 而对于肝硬化失代偿引起的食管胃底静脉曲张出血更加严重, 发病早期如果得不到及时有效的治疗, 容易引起多器官衰竭, 威胁患者生命[3]. 目前, 临床上对于食管胃底静脉曲张以序贯疗法为主, 该方法虽然能帮助患者快速止血, 但是长期疗效欠佳, 预后较差. 文献报道[4]显示: 将内镜下同步联合用于食管胃底静脉曲张患者中效果理想, 能在保证患者顺利完成治疗前提下提高治疗安全性, 但是该结论尚未得到证实. 为了探讨内镜下同步联合治疗在食管胃底静脉曲张患者中的应用效果及安全性. 取2015-06/2016-07浙江省宁波市第四医院收治食管胃底静脉曲张患者60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-06/2016-07食管胃底静脉曲张患者60例, 根据治疗方案不同分为对照组和观察组. 对照组30例, 男18例, 女12例, 年龄22-84岁, 平均年龄为46.3岁±3.2岁. 观察组30例, 男19例, 女11例, 年龄23-85岁, 平均年龄为45.7岁±3.1岁. 纳入标准: (1)符合食管胃底静脉曲张临床诊断标准[5]; (2)均经过影像学检查、临床表现及生化指标检查得到确诊; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (2)排除合并严重心、肝、肾功能异常者; (3)排除不愿意接受治疗或经外院治疗者, 2组性别、年龄比较差异无统计学意义(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 入院后完善相关检查, 了解患者病灶位置、病情严重程度, 根据检查结果制定相应的治疗方案. 对照组采用序贯疗法治疗方法: 对于有治疗指证的食管胃底静脉曲张患者同时给予曲张套扎治疗(endoscopic variceal ligation, EVL)或内镜下食管静脉曲张硬化剂治疗(endoscopic treatment of esophageal variceal sclerotherapy, EVS), 患者连续治疗时间间隔为

研发前沿

食管胃底静脉曲张的治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其对肝硬化失代偿期患者的治疗方案的选择存在众多问题, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

相关报道

食管胃底静脉曲张的临床治疗已经有相关的报道, 多数研究均以序贯疗法进行治疗, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用内镜下同步联合治疗效果理想, 能获得更好的护理质量.

创新盘点
本研究对食管胃底静脉曲张患者的治疗方法及治疗效果进行分析, 并且认为内镜下同步联合治疗在整体治疗中具有显著的效果.

表 1　2组一般资料比较 (n = 30)

分组	食管静脉曲张程度		胃底静脉曲张		肝功能分级(Child-Pagh分级)		
	中度	重度	团状	结节状	A	B	C
观察组	8	22	14	16	9	8	13
对照组	9	21	15	15	8	8	14
χ^2值	6.371		5.998		6.127		
P值	>0.05		>0.05		>0.05		

表 2　2组治疗后疗效率比较 [n = 30, n(%)]

分组	显效	好转	无效	疗效率
观察组	23(76.67)	5(16.67)	2(6.67)	28(93.33)
对照组	16(53.33)	6(20.00)	8(26.67)	22(73.33)
χ^2值				6.396
P值				<0.05

表 3　2组治疗后并发症发生率、再次住院率、再出血率及死亡率比较 (n = 30)

分组	并发症发生率	再次住院率	死亡率	再次出血率
观察组	6(20.00)	7(23.33)	2(6.67)	3(10.00)
对照组	8(26.67)	9(30.00)	3(10.00)	7(23.33)
χ^2值	5.961	6.331	5.306	7.161
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

1 wk(1个疗程). 观察组采用内镜下同步联合治疗方法: (1)内镜下食管曲张静脉治疗. 采用COOK公司生产的六连发静脉套扎器, 由齿状线开始从下向上沿静脉纵行逐条结扎; 内镜下较大剂量、少点、快速静滴注射法使用的硬化剂为10 mL聚桂醇[6]; (2)内镜下胃底曲张静脉治疗. 三明治夹心法. 先利用碘化油将注射针充满, 刺入曲张静脉后, 立即推入1 mL后注射组织黏合剂, 观察注射针孔是否存在出血, 无出血后拔出胃镜与注射针[7]; (3)联合治疗. 对于食管胃底静脉曲张患者采用结扎治疗或硬化剂注射治疗的同时联合胶栓塞治疗[8].

1.2.2 疗效标准: 本课题中对患者进行1 mo随访, 对患者临床疗效进行判定. 显效: 症状、体征消失, 患者能自理生活; 好转: 症状、体征得到改善, 患者不能自理生理, 需要家属协助; 无效: 治疗方案无效或需要调整质量方案[9].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对食管胃底静脉曲张患者的临床治疗有显著的指导作用, 且临床中应用内镜下同步联合治疗能取得理想的护理质量, 临床应用前景也比较广泛.

2 结果

2.1 2组治疗效率比较 观察组疗效率为93.33%, 对照组疗效率为73.33%, 2组疗效率比较差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.2 2组治疗后并发症发生率、再次住院率、再出血率及死亡率比较 经比较, 观察组治疗后的并发症发生率(20.00% *vs* 26.67%)、再次住院率(23.33% *vs* 30.00%)、再出血率位(6.67% *vs* 10.00%)及死亡率(10.00% *vs* 23.33%)均低于对照组(P<0.05, 表3).

3 讨论

食管胃底静脉曲张是由于各种原因引起的门脉高压等引起门体侧枝循环, 且在肝硬化患者中发生率较高[10]. 数据报道[11]显示: 40.0%肝硬化患者中伴有食管胃底静脉曲张, 患者中60.0%伴有大出血, 具有出血量大、死亡率高等特点. 常规方法以序贯疗法为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是长期疗效欠佳, 临床死亡率较高, 难以达到预期的治疗效果[12].

近年来, 内镜下同步联合治疗在食管胃

底静脉曲张患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 2组疗效率比较差异有统计学意义(P<0.05). 内镜下同步联合治疗治疗时有其适应指证, 对于符合适应证患者在采用胃镜行EVL或EVS注射治疗时联合组织黏合剂注射治疗, 该方法能有效地减少再次出血、再次住院例数, 并且该治疗方法相对安全, 能降低患者临床死亡率, 延长患者寿命[13]. 同时, 患者采用内镜下同步联合治疗时能有效的阻断血流交通, 能对胃底静脉曲张做出相应的处理, 从而不会增加并发症发生率[14].

本研究中, 观察组治疗后并发症发生率为20.00%、再次住院率23.33%、再出血率为6.67%及死亡率10.00%, 低于对照组并发症发生率为26.67%、再次住院率30.00%、再出血率为10.00%及死亡率23.33%(P<0.05). 但是, 食管胃底静脉曲张患者采用内镜下同步联合治疗时必须严格把握治疗适应证, 根据患者情况调整治疗方案, 使得患者的治疗更具针对性, 促进患者早期恢复[15].

总之, 食管胃底静脉曲张患者采用内镜下同步联合治疗效果理想, 患者治疗安全性较高, 值得推广应用.

4 参考文献

1 别彩群, 俞力, 冀明, 张澍田. 内镜套扎及组织胶栓塞治疗食管胃底静脉曲张出血的疗效观察. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 665-667
2 宋建忠, 高占峰, 苏秉忠, 张海波. 内镜套扎术联合组织胶注射治疗食管胃底静脉曲张破裂出血疗效观察. 临床和实验医学杂志 2013; 12: 429-431
3 赵银彪, 陈平. 内镜下组织黏合剂治疗肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者的预后情况分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 923-926
4 Wang C, Han J, Xiao L, Jin CE, Li DJ, Yang Z. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2015; 9: 120-129 [PMID: 25788386 DOI: 10.1007/s12072-014-9594-9]
5 蔡金伟, 周应生. 组织胶内镜注射联合套扎法治疗重度食管胃底静脉曲张. 中国组织工程研究 2015; 19: 1894-1898
6 Zakaria MS, Hamza IM, Mohey MA, Hubamnn RG. The first Egyptian experience using new self-expandable metal stents in acute esophageal variceal bleeding: pilot study. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 177-181 [PMID: 23828748 DOI: 10.4103/1319-3767.114516]
7 Zhang D, Shi R, Yao J, Zhang R, Xu Z, Wang L. Treatment of massive esophageal variceal bleeding by Sengstaken-Blackmore tube compression and intensive endoscopic detachable mini-loop ligation: a retrospective study in 83 patients. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 77-81 [PMID: 25911872]
8 周年兰, 张明娟, 王盥, 龙爱华, 向晓星. 内镜下套扎硬化剂及组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的近期疗效观察. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 628-630
9 Min YW, Lim KS, Min BH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Rhee PL. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 695-704 [PMID: 25078671 DOI: 10.1111/apt.12875]
10 陈陈翔, 李金辉, 许建荣, 程杰军, 张庆, 吴华伟, 严赟琦, 周孝雯, 曾帅, 马鋆, 陈胜良. 经皮经肝食管胃底曲张静脉栓塞术联合部分脾栓塞术治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血疗效观察. 胃肠病学 2016; 21: 197-201
11 王进广, 孔德润. 内镜干预及联合普萘洛尔预防食管静脉曲张破裂再出血的疗效. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2944-2950
12 张林华, 郭晓明, 郭佳. 食管胃底静脉曲张患者行内镜下静脉曲张套扎术及内镜下组织胶注射术. 现代生物医学进展 2013; 13: 6127-6129
13 张江春, 胡乃毅, 刘怡. 组织胶联合生长抑素在预防食管胃底静脉曲张破裂再出血的应用与护理. 血栓与止血学 2014; 20: 44-45
14 彩群, 俞力, 冀明, 张澍田. 内镜套扎及组织胶栓塞治疗食管胃底静脉曲张出血的疗效观察. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 665-667
15 葛秀珍, 王玉明, 郑忠青, 王涛, 王邦茂. 肝硬化静脉曲张套扎及硬化术后近期不良预后危险因素. 临床荟萃 2015; 30: 250-252, 256

名词解释

食管胃底静脉曲张: 食管胃底静脉曲张是临床上常见的疾病, 是门静脉高压症的临床主要表现形式, 也是引起消化道出血的主要原因, 患者发病后临床上表现为呕血、黑便、心悸、血压下降等.

同行评价

本研究设计合理, 内容实用, 写作规范, 语言流畅, 临床应用价值高.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1506-1510

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1506

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

麻醉老年胃癌手术患者的应激反应

胡伟雄

胡伟雄, 宁海县第一医院麻醉科 浙江省宁海县 315600

胡伟雄, 副主任医师, 主要从事麻醉科方面的研究.

作者贡献分布: 本文由胡伟雄独立完成.

通讯作者: 胡伟雄, 副主任医师, 315600, 浙江省宁海县桃源中路142号, 宁海县第一医院麻醉科.
huweixiong@nx.hospital.net
电话: 0574-65578337

收稿日期: 2017-04-07
修回日期: 2017-05-02
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-08

背景资料
胃癌是我国最为常见的恶性肿瘤之一, 对患者的生活质量造成极大的负面影响, 在临床中一般采取胃癌根治术, 如何更好地选择适合老年胃癌患者的麻醉方案在临床中具有重要的意义.

Stress responses to anesthesia in elderly patients with gastric cancer

Wei-Xiong Hu

Wei-Xiong Hu, Department of Anesthesiology, the First Hospital of Ninghai, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Xiong Hu, Associate Chief Physician, Department of Anesthesiology, the First Hospital of Ninghai, 142 Taoyuan Middle Road, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China. huweixiong@nx.hospital.net

Received: 2017-04-07
Revised: 2017-05-02
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To observe the stress responses to different anesthesia methods in elderly patients with gastric cancer.

METHODS

One hundred and forty elderly patients with gastric cancer who were treated at our hospital from August 2003 to October 2016 were randomly divided into an experimental group and a control group. Patients in the experimental group received epidural anesthesia and the control group received general anesthesia. Pain scores, satisfaction rate to anesthesia, incidence of low blood pressure, and stress responses to anesthesia (norepinephrine, adrenaline levels) before, during and after surgery were compared between the two groups.

RESULTS

There was no significant difference in the pain score between the experimental group and the control group within 1 h after operation ($P > 0.05$), but pain scores at 5, 12 and 24 h were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The satisfaction rate to anesthesia in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of low blood pressure in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Before surgery, there was no significant difference in the levels of norepinephrine and adrenaline between the two groups of patients ($P > 0.05$). During and after surgery, the levels of adrenaline and adrenaline in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The anesthesia effect of epidural anesthesia in

同行评议者
王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科; 许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科; 杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院

elderly patients with gastric cancer is better than that of general anesthesia.

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

Key Words: Anesthesia; Gastric cancer; Stress response

Hu WX. Stress responses to anesthesia in elderly patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1506-1510 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1506.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1506

摘要

目的

对比观察老年胃癌手术患者的麻醉应激反应.

方法

在2013-08/2016-10选取在宁海县第一医院收治的140例老年胃癌手术患者临床资料作为研究对象, 按照数字表法分为实验组与对照组, 每组均为70例. 实验组患者应用硬膜外麻醉方法, 对照组患者应用全身麻醉方法. 采用SPSS20.0统计学软件进行统计学分析2组患者术后不同时间段(术后1、5、12、24 h)疼痛评分、麻醉效果满意率、低血压不良反应发生率以及手术前、手术中和手术后老年胃癌手术患者应激反应情况(去甲肾上激素、肾上腺素水平)等参数指标.

结果

实验组与对照组患者在术后1 h之内的疼痛评分比较无统计学意义(P>0.05), 具有可比性; 实验组与对照组患者在术后5、12、24 h之内的疼痛评分比较有统计学意义(P<0.05). 实验组患者麻醉效果满意率远远高于对照组患者(P<0.05). 实验组患者低血压不良反应发生率远远低于对照组(P<0.05). 手术前, 2组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平比较无统计学意义(P>0.05), 手术中和手术后, 2组老年胃癌手术患者的去去甲肾上激素、肾上腺素水平显著高于手术前, 实验组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平上升幅度显著低于对照组(P<0.05).

结论

硬膜外麻醉方法在老年胃癌患者中的麻醉效果高于全身麻醉方法.

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

关键词: 麻醉; 胃癌; 应激反应

核心提要: 临床中对于老年胃癌患者术后加强营养支持能够显著减少术后切口裂开发生率和术后吻合口瘘. 同时, 在降低胃癌患者的低血压不良反应方面具有显著的优越性.

胡伟雄. 麻醉老年胃癌手术患者的应激反应. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1506-1510 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1506.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1506

0 引言

我国对于老年人群的年龄界限定义为: 大于60岁. 根据相关研究[1,2]资料显示, 我国病发胃癌的人数比例比较高, 并且呈现出逐年上升的趋势. 因此, 对胃癌疾病的诊断迫在眉睫. 为了让患者减轻疼痛, 提高患者的麻醉效果, 我们将根据相关工作经验, 对比观察不同麻醉方法在老年胃癌手术患者中的麻醉效果及对应激反应的影响, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 所有入组患者均在知晓情况下参与本次实验研究且签署相关同意书, 所有患者均经过胃镜检查被确诊为胃癌患者, 所有入组患者均在入院前无免疫系统疾病、内分泌疾病, 心电图未见明显异常; 排除存在严重视觉障碍者、听觉障碍者、运动功能异常者以及中途退出本次实验研究者. 实验组患者中有55例男性, 15例女性患者, 平均年龄为72.25岁±3.52岁, 平均体质量为52.26 kg±13.15 kg. 对照组患者中有54例男性, 16例女性, 平均年龄为71.89岁±3.47岁, 平均体质量为51.95 kg±13.26 kg. 实验组与对照组2组患者在平均年龄、平均体质量以及性别比例等临床资料比较无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 分组: 对照组患者应用全身麻醉方法: 手术前提供阿托品0.02、1.50 mg/kg异丙酚, 气管插管, 再提供2%左右的七氟醚, 保持患者处于麻醉状态直至结束手术. 实验组在对照组基础上应用硬膜外麻醉方法, 加入500 mL平衡液, 硬膜外进行穿刺手术, 置入T_8导管, 应用0.4%比卡因, 在麻醉平面达到T_{10}后进行全麻.

研发前沿
老年胃癌手术患者的治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其对老年胃癌手术患者的麻醉方案的选择存在众多问题, 麻醉用药的整体效果和产生的应激反应等均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

相关报道
对老年胃癌手术患者的麻醉方法已经有相关的报道, 多数研究均以全身麻醉、硬膜外麻醉方法进行治疗, 但是单独麻醉效果不甚理想. 有研究提出, 应用硬膜外麻醉的方法进行治疗能够取得更为满意的治疗效果.

创新盘点
本研究对老年胃癌手术患者的麻醉效果和应激反应进行分析，并且认为硬膜外麻醉治疗的方法具有极为理想的麻醉效果.

表 1　2组患者术后不同时间段疼痛评分 (n = 70, mean ± SD, 分)

分组	1 h	5 h	12 h	24 h
实验组	2.11 ± 0.29	2.96 ± 0.44	1.68 ± 0.51	1.32 ± 0.31
对照组	2.10 ± 0.30	3.47 ± 0.56	3.33 ± 0.66	2.55 ± 0.57
χ^2值	2.21210	5.21366	7.17174	9.32691
P值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组患者麻醉效果满意率、低血压不良反应发生率 [n = 70, n(%)]

分组	麻醉效果满意率	低血压不良反应发生率
实验组	68(97.14)	11(15.71)
对照组	58(82.86)	32(45.71)
χ^2值	2.5544	9.8787
P值	<0.05	<0.05

1.2.2 观察指标: 分析2组患者术后不同时间段疼痛评分: 采用视觉模拟疼痛评分方法(无痛为0分、3分以下为轻微疼痛、4-6分为影响睡眠质量、7-10分为疼痛难忍影响食欲与睡眠)、采取问卷调查方法分析麻醉效果满意率、低血压不良反应发生率以及手术前、手术中和手术后老年胃癌手术患者应激反应(检查胃癌患者血中的儿茶酚胺)情况等参数指标.

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间差异、组内差异采用t检验, 计数资料比较采用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者术后不同时间段疼痛评分 实验组患者在1 h内的疼痛评分为2.11分±0.29分, 对照组患者在1 h内的疼痛评分为2.10分±0.30分, 实验组与对照组患者在术后1 h之内的疼痛评分比较无统计学意义(P>0.05), 具有可比性; 实验组患者在术后5、12、24 h之内的疼痛评分分别为2.96分±0.44分、1.68分±0.51分、1.32分±0.31分, 对照组患者在术后5、12、24 h之内的疼痛评分分别为3.47分±0.56分、3.33分±0.66分、2.55分±0.57分, 实验组与对照组患者在术后5、12、24 h之内的疼痛评分比较有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者麻醉效果满意率、低血压不良反应发生率 实验组患者麻醉效果满意率为97.14%(68/70), 对照组患者麻醉效果满意率为82.86%(58/70), 实验组患者麻醉效果满意率远远高于对照组患者(P<0.05); 实验组患者低血压不良反应发生率为15.71%(11/70), 对照组患者低血压不良反应发生率为45.71%(32/70), 实验组患者低血压不良反应发生率远远低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 手术前、手术中和手术后2组患者的应激反应情况分析 手术前, 2组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平比较无统计学意义(P>0.05), 手术中和手术后, 2组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平显著高于手术前, 实验组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平上升幅度显著低于对照组(P<0.05, 表3).

3 讨论

老年胃癌患者的临床症状不够典型, 其主要表现为以下几个方面: 其一, 上腹部疼痛胀满不适; 其二, 食欲下降; 其三, 便血; 其四, 贫血; 其五, 体质量下降等[3-5]. 由于老年胃癌患者缺乏特异性表现, 所以就诊时间比较晚, 因此, 在确诊时已经是晚期或者中期. 老年胃癌患者的恶性程度比较低且发展速度比较慢, 所以手术切除率比较高[6-9]. 对于早期和中期老年胃癌患者应该进行根治性切除方法, 老年患者的肿瘤生长速度较为缓慢, 手术切除的机会比较多; 对于已经失去根治条件的晚期胃癌患者, 尽量实施姑息性肿瘤病灶切除手术方法, 从而改善患者的生存质量[10-13].

应用要点
本研究在实际的临床麻醉工作中具有较好的指导意义，并且对老年胃癌患者的麻醉方式具有指导作用，能够显著降低患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平，临床应用前景也比较广泛.

表 3　手术前、手术中和手术后2组患者的应激反应情况分析 (n = 70, mean ± SD, mmol/L)

分组	肾上腺素			去甲肾上激素		
	术前	术中	术后	术前	术中	术后
实验组	48.1 ± 13.3	65.7 ± 16.2	42.2 ± 15.0	238.5 ± 22.4	263.7 ± 22.0	251.1 ± 20.3
对照组	47.6 ± 13.4	88.8 ± 18.6	59.9 ± 16.6	237.8 ± 21.7	300.4 ± 24.7	265.5 ± 18.7
χ^2值	10.228	11.144	17.777	10.032	19.635	15.521
P值	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

名词解释

胃癌：胃癌在我国各种恶性肿瘤中位居首位，胃癌的发病具有地域性差别，男性发病率远远高于女性.

本文研究结果显示实验组与对照组患者在术后1 h之内的疼痛评分比较无统计学意义(P>0.05), 具有可比性; 实验组与对照组患者在术后5、12、24 h之内的疼痛评分比较有统计学意义(P<0.05). 硬膜外麻醉方法能够显著降低老年胃癌患者的临床痛苦, 使得患者的麻醉效果更为满意.

应激是免疫和神经等参与的一种合并众多生理机制的情绪反应, 外科创伤的范围以及外科创伤的严重程度时引起应激反应的重要原因. 对应激反应进行相关调控是麻醉的一个重要内容, 麻醉镇痛不全会直接使得患者的肾上激素和血管紧张素系统. 全麻的手术方式可以有效减轻患者的临床痛苦, 但是却无法阻断麻醉刺激, 也会出现低血压不良反应发生率, 导致患者术后的疼痛感增加[14,15]. 硬膜外麻醉的方式对胃癌患者的内脏牵拉具有显著阻碍效果, 本文研究结果显示实验组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平上升幅度显著低于对照组(P<0.05), 手术前, 2组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平比较无统计学意义(P>0.05), 手术中和手术后, 2组老年胃癌手术患者的去去甲肾上激素、肾上腺素水平显著高于手术前, 实验组老年胃癌手术患者的去甲肾上激素、肾上腺素水平上升幅度显著低于对照组(P<0.05). 全麻方法能够阻断大脑皮层边缘系统, 硬膜外麻醉在神经根水平阻断了伤害性刺激的侵入, 从而抑制去甲肾上激素、肾上腺素水平. 现有的静脉麻醉药物: 芬太尼和丙泊酚等药物对机体的免疫系统具有抑制作用. 应激小会使得接受胃癌根治术的患者更为安全的度过围手术期, 从而维护好患者的身体健康和心理健康, 此举对于老年胃癌患者来说尤其重要. 另外, 本文研究结果显示实验组患者麻醉效果满意率远远高于对照组患者(P<0.05), 实验组患者低血压不良反应发生率远远低于对照组(P<0.05).

总之, 硬膜外麻醉方法在老年胃癌患者中的麻醉效果显著高于全身麻醉方法, 具有重要的临床研究价值, 值得广泛推广.

4　参考文献

1 汪雪锋, 方才, 魏昕, 柴小青. 不同麻醉方式对老年胃癌手术患者血浆褪黑素浓度影响及其与苏醒期躁动的关系. 安徽医科大报 2013; 15: 1539-1541
2 李福彬. 不同麻醉方式对老年胃癌合并高血压患者血流动力学的影响观察. 中国实验诊断学 2014; 15: 1356-1357
3 阿布力克木·艾买提, 亚里坤·亚森, 希尔娜衣·艾孜买提. 不同麻醉方式下胃癌根治术后患者疼痛的对比分析. 现代诊断与治疗 2014; 19: 4302-4304
4 王永宏, 崔晓岗, 李斌, 陈海燕. 七氟烷丙泊酚复合麻醉对老年胃癌患者术后早期认知功能的影响. 现代中西医结合杂志 2015; 10: 1230-1232
5 Wang XX, Liu TL, Wang P. Is surgical treatment of cancer of the gastric cardia or esophagus associated with a concurrent major pulmonary operation feasible? One center's experience. *Zhongguo Yikan* 2012; 125: 193-196
6 尤华, 谢灿果. 老年冠心病患者胃癌根治术中七氟醚和丙泊酚麻醉的心肌保护作用对比. 国际医药卫生导报 2015; 21: 1060-1062
7 赵正兰, 方琴, 王炎林. 右美托咪定对腹腔镜下胃癌手术七氟醚用量以及血清学指标的影响. 海南医学院学报 2015; 21: 390-392, 396
8 魏巍, 田松, 杨小华. 不同麻醉方式对胃癌患者术后下呼吸道感染的影响研究. 中华医院感染学杂志 2014; 15: 5634-5636
9 朱民新, 周根荣, 魏玮. 麻醉与镇痛方式对胃癌患者术后下呼吸道感染的影响分析. 中华医院感染学杂志 2015; 17: 427-429
10 占海波, 杨秀兰, 刘兴敏. 3种不同麻醉方式对胃癌根治术患者血浆内皮素和一氧化氮的影响. 实用医学杂志 2010; 26: 3156-3158
11 Jia-Bin W, Chang-Ming H, Chao-Hui Z, Ping L, Jian-Wei X, Jian-Xian L. Laparoscopic spleen-preserving No. 10 lymph node dissection for advanced proximal gastric cancer in left approach: a new operation procedure. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 241 [PMID: 23146045 DOI: 10.1186/1477-7819-10-241]
12 姜云峰, 王冬冬, 范珊珊. 麻醉及镇痛方式对胃癌患者术后下呼吸道感染的影响分析. 中华医院感染学杂志 2015; 18: 3544-3546
13 高峰, 吴震. 不同麻醉方式对胃癌根治术患者Th1/

同行评价
为了让患者减轻疼痛，提高患者的麻醉效果，作者根据相关工作经验，对比观察不同麻醉方法在老年胃癌手术患者中的麻醉效果及对应激反应的影响，有助于硬膜外麻醉方法在老年胃癌患者中的麻醉效果.

Th2平衡的影响. 华中科技大学学报(医学版) 2014; 19: 405-408
14 郑燕国, 陈殷晓, 叶仙华, 郝景宇, 吴熙文. 不同麻醉方法对胃癌患者术后肺部感染的影响. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 1391-1392, 1395
15 杨延超, 吴秀英, 朱俊超. 胃癌根治术行丙泊酚与七氟醚复合麻醉对围术期血清皮质醇含量的影响. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 443-445

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1511-1515

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1511

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

吉西他滨联合强调放疗治疗晚期胰腺癌的效果观察

陈 刚, 许永萍, 孙春华, 邱雨宽

陈刚, 许永萍, 孙春华, 邱雨宽, 武警浙江总队嘉兴医院肿瘤内科 浙江省嘉兴市 314000

陈刚, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的基础与临床研究.

作者贡献分布: 课题由陈刚与许永萍设计; 研究过程由陈刚、许永萍、孙春华及邱雨宽操作完成; 数据分析由许永萍、孙春华及邱雨宽完成; 论文写作由陈刚完成.

通讯作者: 许永萍, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖区南湖路16号, 武警浙江总队嘉兴医院肿瘤内科.
1480644393@qq.com
电话: 0573-82852851

收稿日期: 2017-03-02
修回日期: 2017-04-14
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

Clinical efficacy of gemcitabine combined with intensity modulated radiotherapy in treatment of pancreatic cancer

Gang Chen, Yong-Ping Xu, Chun-Hua Sun, Yu-Kuan Qiu

Gang Chen, Yong-Ping Xu, Chun-Hua Sun, Yu-Kuan Qiu, Department of Oncology, Armed Police Corps of Jiaxing Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yong-Ping Xu, Attending Physician, Department of Oncology, Armed Police Corps of Jiaxing Hospital, 16 Nanhu Road, Nanhu District, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. 1480644393@qq.com

Received: 2017-03-02
Revised: 2017-04-14
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To assess the efficacy and safety of gemcitabine combined with intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of pancreatic cancer.

METHODS

Fifty-three patients with locally advanced pancreatic cancer who underwent liver surgery from January 2012 to January 2015 were randomly divided into two groups: an observation group (n = 27) and a control group (n = 26). The observation group was initially treated with gemcitabine (1000 mg/m^2, intravenous infusion on days 1, 8, and 15, every 28 d) combined with IMRT, and then 2-4 cycles of gemcitabine alone 1 mo after the end of the combination therapy. The control group was treated with gemcitabine alone. Clinical efficacy and safety were than evaluated for the two groups.

RESULTS

The clinical benefit index was significantly higher in the observation group than in the control group (70.37% *vs* 42.31%, χ^2 = 4.251, P = 0.029). The total effective rate and the local control rate were also significantly better in the observation group than in the control group (P < 0.05). Four cases in the observation group and one case in the control group are still alive now. Although the 1-year survival rate was significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05), there was no significant difference between the two groups in the 2-year survival rate (P > 0.05). No grade 4 adverse events occurred in either group.

CONCLUSION

Gemcitabine combined with IMRT is safe and effective in the treatment of pancreatic cancer

背景资料
近年来, 胰腺癌的发病率逐年升高, 但治疗效果一直不能令人满意, 目前临床上将吉西他滨作为治疗胰腺癌的首选, 对于不能耐受吉西他滨的患者改用氟尿嘧啶+甲酰四氢叶酸. 在此基础上, 观察吉西他滨联合强调放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)治疗胰腺癌的疗效和安全性.

同行评议者
陈洪, 教授, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 东南大学附属中大医院消化科; 李成刚, 副教授, 副主任医师, 解放军总医院肿瘤外二科; 袁周, 副主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院

研发前沿
目前胰腺癌治疗仍是医学界难题, 国外研究表明, 同步放化疗治疗胰腺癌疗效优于单纯化疗或单纯放射治疗. 胰腺癌对放射线不敏感, 受周围组织的影响, 剂量无法提高, 故60%以上的患者无法接受放射治疗. 随着放射治疗技术的飞速发展, 强调适行放射治疗实现了靶区非均匀性放疗, 吉西他滨联合强调适行放射治疗将成为胰腺癌治疗的新选择.

and can significantly improve the rate of pain relief and quality of life.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Intensity modulated radiotherapy; Chemotherapy; Efficacy

Chen G, Xu YP, Sun CH, Qiu YK. Clinical efficacy of gemcitabine combined with intensity modulated radiotherapy in treatment of pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1511-1515 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1511.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1511

摘要

目的

观察吉西他滨联合强调放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)治疗晚期胰腺癌的疗效和安全性.

方法

选取2012-01/2015-01武警浙江总队嘉兴医院肝脏外科收治的局部晚期胰腺癌患者53例, 随机分成2组, 观察组(27例)采用吉西他滨(1000 mg/m^2, 第1、8、15天静脉滴注, 28 d为1疗程)化疗, 同步联合IMRT治疗, 同步治疗结束后1 mo用吉西他滨巩固化疗2-4个疗程. 对照组(26例)直接给予吉西他滨(1000 mg/m^2, 第1、8、15天静脉滴注, 28 d为1疗程)化疗.

结果

观察组临床受益指数明显高于对照组(70.37% *vs* 42.31%), 观察组明显高于对照组(χ^2 = 4.251, P = 0.029); 观察组总有效率和局部控制率均明显对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 观察组27例有4例生存至今, 对照组有1例生存至今. 1年生存率观察组明显高于对照组(P<0.05), 2年生存率2组差异无统计学意义(P>0.05); 2组均无1例4级不良反应.

结论

吉西他滨联合IMRT治疗胰腺癌安全有效, 并能显著提高疼痛缓解率, 改善患者生活质量.

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

关键词: 胰腺癌; 强调放疗; 化学治疗; 疗效

核心提要: 吉西他滨为胰腺癌的治疗首选用药, 联合强调放疗治疗局部晚期胰腺癌, 临床效果较好, 不良反应发生率低, 具有一定的价值.

相关报道
一些研究报道, 同步放化疗治疗胰腺癌疗效优于单纯化疗或单纯放射治疗. 同时对多种联合方案进行研究, 但吉西他滨均为首先, 吉西他滨联合IMRT治疗局部晚期胰腺癌, 对于无法手术切除的患者提供新的治疗思路.

陈刚, 许永萍, 孙春华, 邱雨宽. 吉西他滨联合强调放疗治疗晚期胰腺癌的效果观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1511-1515 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1511.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1511

0 引言

胰腺癌是肝脏外科常见的恶性肿瘤, 其发病机制目前尚不明确, 但随着研究的深入发现, 50岁以上, 有慢性胰腺炎, 糖尿病及“三高”饮食习惯的人群是胰腺癌的高危人群. 随着人们生活水平的提高, 其发病率逐年升高. 我国大城市年发病率为5.1/10万, 每年新增患者约5.6万, 而根治者仅占7.5%[1]. 与多数恶性肿瘤一样, 胰腺癌发病早期无典型临床表现[2,3], 多数患者有上腹部不适, 偶有消化不良、黄疸等, 临床上极易漏诊、误诊, 大多数的患者确诊时病情已发展至中晚期. 虽然疗效无法让人满意, 治疗上仍以吉西他滨为主[4,5], 强调适形放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT), 简称强调放疗, 是三维适形放疗的一种, 与传统放射治疗比, 具有靶区体积内剂量分布比三维适形治疗更均匀, 同时又可提高靶区肿瘤放射剂量的优势, 在中晚期胰腺癌的治疗中应用广泛[6]. 武警浙江总队嘉兴医院肝脏外科自2012-01/2015-01采用吉西他滨联合IMRT治疗53例胰腺癌患者, 取得较好的治疗效果, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 2012-01/2015-01武警浙江总队嘉兴医院肿瘤内科收治局部胰腺癌患者53例, 符合纳入标准. 其中男性31例, 女性22例, 年龄为40-65岁, 中位年龄54岁, 肿瘤位于胰腺头部36例, 胰腺体部10例, 胰腺尾部8例. 肿瘤直径2.3-6.2 cm, 平均直径为4.2 cm±1.4 cm. 按照随机数字表法随机分成2组, 观察组27例, 男16例, 女11例, 年龄为40-64岁, 中位年龄为53岁; 对照组26例, 男15例, 女11例, 年龄41-65岁, 中位年龄为55岁, 2组年龄、性别等差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 誉捷(哈尔滨誉衡药业有限公司提供, 国药准字H20040958).

1.1.2 纳入标准: (1)经病理学或细胞学检查证实为局部中晚期胰腺癌($T_{2\text{-}4}N_{0\text{-}1}$); (2) 计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)表现符合

表 1　临床受益反应评估指标标准

指标	阳性	稳定	阴性
疼痛	镇痛剂用量下降≥50%持续4 wk以上	无变化	镇痛剂用量增加, 持续4 wk以上
KPS	上升≥20分持续4 wk以上	无变化	减少≥20分持续 4 wk以上
体质量	体质量增加≥7%并持续4 wk以上(除外第三间隙积液)为阳性, 其他为非阳性.		

KPS: 卡氏评分.

表 2　2组临床受益指数比较 *n*(%)

指标	观察组(*n* = 27)			对照组(*n* = 26)		
	阳性	稳定	阴性	阳性	稳定	阴性
疼痛	14(51.85)	8(29.63)	5(18.52)	10(38.46)	7(26.92)	9(34.62)
KPS	18(66.67)	6(22.22)	3(11.11)	11(42.31)	7(26.92)	8(30.77)
体质量	9(33.33)	11(40.74)	7(25.93)	9(34.62)	8(30.77)	9(34.62)
受益指数		19/27(70.37)[a]			11/26(42.31)[a]	

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. KPS: 卡氏评分.

胰腺癌, 且CA199升高、CT片上有可测量病灶; (3)肝肾功能正常并排除远处转移者; (4)卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS)≥70分; (5)预计生存期3 mo以上. 本研究经伦理委员会批准通过, 所有患者知情同意并签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 化疗: 誉捷1000 mg/m^2, 第1、8、15天静脉滴注, 28 d为1疗程, 同步治疗结束后1 mo, 用吉西他滨巩固化疗2-4个疗程. 化疗期间密切监视患者血常规、血生化和CA199指标, 一旦出现3度以上不良反应, 则将药物减量或停止用药, 至患者恢复正常. 观察组在化疗基础上同步联合IMRT治疗, 对照组只采用相同化疗方案治疗.

1.2.2 IMRT: 患者仰卧位, 采用Philips Briliance 16排大孔径CT扫描定位, 扫描层厚5 mm, 扫描范围为从右侧隔顶至第四腰椎体下缘, 参照国际放射单位计量委员会规定定义计划靶区, 病灶的大体肿瘤靶区的勾画参考CT或MRI进行, 大体肿瘤靶区基础上向外周扩0.5 cm为临床靶体积. 化疗开始同步IMRT放疗治疗, 采用6MV X线照射, 2 Gy/次, 5次/wk, 周一到周五放疗, 周末休息, 放射剂量60 Gy/30次, 6 wk.

1.3 评价标准

1.3.1 临床受收益反应: 主要根据同步放化疗后2 mo患者一般状况、体质量和镇痛剂用量改变来判断患者的临床受益情况(表1). 在镇痛剂用量、KPS和体质量变化3项中无任何1项阴性, 且至少有1项阳性, 则评价为临床受益. 临床受益指数 = (临床受益人数/总数)×100%.

1.3.2 肿瘤退缩情况: 同步放化疗后2 mo行上腹部CT, 并与治疗前CT对比, 观察肿瘤退缩情况. 疗效评定按世界卫生组织实体肿瘤疗效评定标准: 完全缓解(complete response, CR): 肿瘤完全消失至少维持4 wk以上, 无新病灶出现; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤退缩≥50%维持4 wk以上, 同时无新病灶出现; 无变化(stable disease, SD): 肿瘤退缩50%以下或增大<25%, 时间至少维持4 wk以上, 同时没有新病灶出现; 病变进展(progress disease, PD): 肿瘤增大25%以上或出现新的病灶. 有效为CR+PR, 局部控制为CR+PR+SD.

1.3.3 不良反应: 主要从胃肠道反应、血液系统毒性、肝肾功能损伤等方面, 采用美国癌症研究所通用不良反应标准NCI-CTC3.0版, 3、4级为严重不良反应.

1.3.4 生存时间: 从治疗开始之日起计算患者生存时间.

2 结果

2.1 2组患者临床受益指数比较 观察组临床受益指数为70.37%, 对照组为42.31, 观察组明显高于对照组(χ^2 = 4.251, *P* = 0.029, 表2).

创新盘点

本研究采用吉西他滨联合IMRT治疗局部晚期胰腺癌, 充分发挥化疗与放疗的优势, 二者起协同作用, 安全有效, 并能显著提高疼痛缓解率, 改善患者生活质量.

应用要点

吉西他滨联合IMRT治疗胰腺癌总有效率60.4%, 局部控制率94.4%; 1年生存率62.3%, 2年生存率22.6%, 无1例4级不良反应, 严重不良反应发生率9.4%.

名词解释
强调放疗(IMRT): 是在各处辐射野与靶区外形一致的条件下, 针对靶区三维形状和要害器官与靶区的具体解剖关系对束强度进行调节, 单个辐射野内剂量分布是不均匀的但是整个靶区体积内剂量分布比三维适形治疗更均匀.

表 3 2组肿瘤退缩情况比较 *n*(%)

分组	*n*	CR	PR	SD	PD	总有效率	局部控制率
观察组	27	10(37.04)	7(25.93)	8(29.63)	2(7.41)	17(62.96)	25(92.59)
对照组	26	6(23.08)	4(15.38)	5(19.23)	11(42.31)	10(38.46)	15(57.69)
χ^2值						4.105	8.717
*P*值						0.041	0.005

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 无变化; PD: 病变进展.

表 4 2组生存率比较

分组	*n*	中位生存期	1年生存率(%)	2年生存率(%)
观察组	27	14.0(CI: 12.5–16.1)	62.96	25.93
对照组	26	8.0(CI: 6.5–11.4)	34.62	7.41
χ^2值			4.258	2.067
*P*值			0.029	0.075

2.2 2组肿瘤退缩情况比较 治疗结束2 mo后, 53例患者全部行上腹部增强CT检查, 观察组总有效率和局部控制率均明显对照组(均$P<0.05$), 差异有统计学意义(表3).

2.3 2组生存率比较 观察组27例有4例生存至今, 对照组有1例生存至今. 观察组1年生存率明显高于对照组($P<0.05$), 两年生存率观察组高于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$, 表4).

2.4 不良反应 主要不良反应为消化系统症状、骨髓抑制、血液系统不良反应、口腔黏膜炎及肝功能损伤, 2组均无1例4级不良反应.

3 讨论

胰腺癌是肝脏外科常见的恶性肿瘤之一. 随着人们物质生活水平的提高, 胰腺癌的发病率和死亡率也随之逐年升高, 2015年美国肿瘤发病率排行榜中胰腺癌排第10位, 而在肿瘤相关死亡率排行中高居第4位[7]. 近几十年来, 胰腺癌的治疗效果一直不能令人满意, 5年生存率仅为2%-5%[8,9], 所以胰腺癌又有“癌中之王”的称号. 目前, 胰腺癌唯一有望根治的治疗方式是手术切除[10], 但由于胰腺所处位置较深, 发病早期又缺乏典型的临床表现, 至发现确诊85%以上的患者已经无法手术切除. 不能手术切除患者5年生存率不足1%[11]. 局部晚期胰腺癌失败的重要原因是局部控制无效, 往往导致胃十二指肠阻塞、溃疡、出血及弹道阻塞等, 这也是重要致死因素之一[12]. 国外的研究[13]结果表明, 同步放化疗治疗胰腺癌疗效优于单纯化疗或单纯放射治疗. 吉西他滨是二氟核苷类抗代谢物抗癌药, 主要用于不能手术的晚期胰腺癌、肺癌、膀胱癌及乳腺癌的治疗. 既往研究[14,15]提示吉西他滨不良反应较轻、在延长生存率方面具有一定的优势, 目前临床上常将吉西他滨作为首选[10], 对于不能耐受吉西他滨的患者改用氟尿嘧啶+甲酰四氢叶酸.

虽然胰腺癌对放射线不是特别敏感, 但其周围组织器官如肝脏、脊髓对放射线十分敏感, 耐受量较低, 所以常规放疗时受周围组织的影响, 剂量无法提高, 并且放疗的不良反应较大, 故临床约有60%以上的患者无法接受放射治疗. 随着放射治疗技术的飞速发展, 强调适行放射治疗实现了靶区非均匀性放疗, 最大程度地降低了肿瘤周围组织器官的剂量, 同时又可提高靶区肿瘤放射剂量, 从而提高放射治疗的疗效, 并可提高患者生存率和肿瘤局部控制率. 本研究采用吉西他滨联合IMRT的治疗方式, 结果显示, 观察组临床受益指数为70.37%, 对照组为42.31, 观察组明显高于对照组, 提示这种治疗方式可改善患者生活质量, 缓解疼痛症状. 疗效方面, 吉西他滨联合IMRT的治疗方案, 总有效率62.96%, 局部控制率92.59%, 而对照组总有效率为38.46%, 局部控制率57.69%; 1年生存率62.3%, 2年生存率25.93%, 对照组1年生存率34.62%, 2年生存率7.41%. 表明吉西他滨联合IMRT的治疗方案可

明显提高有效率、局部控制率及生存率, 安全方面, 2组均无1例严重不良反应发生.

总之, 吉西他滨联合IMRT治疗胰腺癌安全有效, 并能显著提高疼痛缓解率, 改善患者生活质量.

4 参考文献

1 Kim HW, Lee JC, Paik KH, Kang J, Kim J, Hwang JH. Serum interleukin-6 is associated with pancreatic ductal adenocarcinoma progression pattern. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e5926 [PMID: 28151872 DOI: 10.1097/MD.0000000000005926]

2 Frank C, Sundquist J, Yu H, Hemminki A, Hemminki K. Concordant and discordant familial cancer: Familial risks, proportions and population impact. *Int J Cancer* 2017; 140: 1510-1516 [PMID: 28006863 DOI: 10.1002/ijc.30583]

3 Huguet F, Mukherjee S, Javle M. Locally advanced pancreatic cancer: the role of definitive chemoradiotherapy. *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2014; 26: 560-568 [PMID: 25001636 DOI: 10.1016/j.clon.2014.06.002]

4 Shapiro JP, Komar HM, Hancioglu B, Yu L, Jin M, Ogata Y, Hart PA, Cruz-Monserrate Z, Lesinski GB, Conwell DL. Laser Capture Microdissection of Pancreatic Acinar Cells to Identify Proteomic Alterations in a Murine Model of Caerulein-Induced Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e89 [PMID: 28406494 DOI: 10.1038/ctg.2017.15]

5 郑伟, 聂青, 康静波, 张丽萍. 立体定向放疗联合吉西他滨治疗胰腺癌的临床观察. 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 995-1000

6 潘德键, 王标, 周锡建, 李相勇, 范晓强, 周仁贵, 唐新宇. 盐酸吉西他滨联合伽玛射线立体定向体部放疗治疗局部晚期胰腺癌的临床研究. 现代肿瘤医学 2015; 23: 363-366

7 Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1727-1733 [PMID: 19396496 DOI: 10.1245/s10434-009-0408-6]

8 Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, Veenhof CH, Schneider CJ, Rauws EA, Phoa SS, González González D. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2222-2229 [PMID: 11147592 DOI: 10.1002/1097-0142(20001201)89:11<2222::AID-CNCR10>3.0.CO;2-V]

9 Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 163-172 [PMID: 20101258 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.236]

10 Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagno EP, Burgart LJ, Dahl TR, Foster N, Sargent DJ. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 138: 618-628; discussion 628-630 [PMID: 16269290 DOI: 10.1016/j.surg.2005.06.044]

11 Minsky BD, Hilaris B, Fuks Z. The role of radiation therapy in the control of pain from pancreatic carcinoma. *J Pain Symptom Manage* 1988; 3: 199-205 [PMID: 2461422 DOI: 10.1016/0885-3924(88)90031-0]

12 Montemaggi P, Dobelbower R, Crucitti F, Caracciolo F, Morganti AG, Smaniotto D, Luzi S, Cellini N. Interstitial brachytherapy for pancreatic cancer: report of seven cases treated with 125I and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 451-457 [PMID: 2061121 DOI: 10.1016/0360-3016(91)90795-6]

13 Wang J, Jiang Y, Li J, Tian S, Ran W, Xiu D. Intraoperative ultrasound-guided iodine-125 seed implantation for unresectable pancreatic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 88 [PMID: 19545454 DOI: 10.1186/1756-9966-28-88]

14 Zhongmin W, Yu L, Fenju L, Kemin C, Gang H. Clinical efficacy of CT-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur Radiol* 2010; 20: 1786-1791 [PMID: 20069424 DOI: 10.1007/s00330-009-1703-0]

15 Grahm AL, Andrén-Sandberg A. Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58: 542-549 [PMID: 9438600 DOI: 10.1159/000201499]

同行评价

本文选题紧贴临床, 具有一定的临床应用意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): 1516-1520

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1516

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

临床经验 CLINICAL PRACTICE

消化性溃疡患者行为、运动、饮食及用药方面的评估

王颖瑛, 李素红, 许爱萍

背景资料

消化性溃疡是临床上常见的疾病, 该疾病在老年人群中发病率较高, 且随着人们生活方式的改变, 导致消化性溃疡发生率呈现上升趋势, 严重影响我国老年患者健康, 如何更好地提高患者护理治疗依从性及生活质量在临床中具有重要的意义.

王颖瑛, 李素红, 许爱萍, 松阳县人民医院内二科 浙江省丽水市 323400

王颖瑛, 主管护师, 主要从事临床护理、护理管理方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由王颖瑛完成; 研究过程由王颖瑛、李素红及许爱萍完成; 试剂提供与数据分析由王颖瑛、李素红及许爱萍完成; 本论文写作由王颖瑛完成.

通讯作者: 王颖瑛, 主管护师, 323400, 浙江省丽水市松阳县西屏镇长松东路21号, 松阳县人民医院内二科. wangyingying158@sina.cn

收稿日期: 2017-04-07
修回日期: 2017-04-19
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-08

Effect of evidence-based nursing care on treatment compliance and quality of life in elderly patients with peptic ulcer

Ying-Ying Wang, Su-Hong Li, Ai-Ping Xu

Ying-Ying Wang, Su-Hong Li, Ai-Ping Xu, Second Department of Internal Medicine, Songyang People's Hospital, Lishui 323400, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ying-Ying Wang, Nurse-in-Charge, Second Department of Internal Medicine, Songyang People's Hospital, 21 Changsong East Road, Xiping Town, Songyang County, Lishui 323400, Zhejiang Province, China. wangyingying158@sina.cn

Received: 2017-04-07
Revised: 2017-04-19
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To observe the effect of evidence-based nursing care on treatment compliance and quality of life in elderly patients with peptic ulcer.

METHODS

Two hundred and twenty-eight elderly patients with peptic ulcer admitted from February 2015 to July 2016 were randomly divided into a control group (n = 114) and an observation group (n = 114). Both groups were given conventional nursing care. The observation group was additionally given evidence-based nursing care. Treatment compliance was assessed with regard to behavior, exercise, diet and medication. The World Health Organization quality of life questionnaire was used to assess the patient's quality of life. The nursing effect, treatment compliance, and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

There were no statistically significant differences in treatment compliance in both groups between before and after nursing (P > 0.05). However, the compliance with regard to behavior, exercise, diet, and medication in the observation group was better than that in the control group (P < 0.05). The scores of quality of life in the observation group were higher than those in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Evidence-based nursing care combined with conventional nursing can improve treatment compliance and quality of life in elderly patients with peptic ulcer.

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

同行评议者

成杰, 副主任护师, 河北联合大学附属医院神经外科; 郭会敏, 主管护师, 首都医科大学附属北京佑安医院住院部人工肝病房; 王春英, 副主任护师, 山东省肿瘤医院外三病区

Key Words: Peptic ulcer; Behavior; Exercise; Diet; Medication

Wang YY, Li SH, Xu AP. Effect of evidence-based nursing care on treatment compliance and quality of life in elderly patients with peptic ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(16): 1516-1520 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1516.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1516

摘要

目的

观察老年消化性溃疡患者的护理效果及对治疗依从性、生活质量的影响.

方法

取2015-02/2016-07医院收治的老年消化性溃疡患者228例, 采用随机数字法分为对照组(n = 114)和观察组(n = 114). 对照组采用常规方法护理, 观察组在对照组基础上联合循证护理, 从行为、运动、饮食及用药4方面对患者治疗依从性进行评估, 采用世界卫生组织生活质量问卷调查表对患者躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活质量进行评估, 比较2组护理效果及对治疗依从性、生活质量的影响.

结果

2组护理前行为、运动、饮食及用药治疗依从性比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后行为、运动、饮食及用药治疗依从性高于对照组(P<0.05); 观察组护理后生活质量评分高于对照组(P<0.05); 2组护理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论

老年消化性溃疡患者治疗过程中在常规护理基础上联合循证护理效果理想, 能提高治疗依从性, 改善患者生活质量, 值得推广应用.

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

关键词: 消化性溃疡; 行为; 运动; 饮食; 用药

核心提要: 临床中对于老年消化性溃疡的护理采用循证护理能提高护理治疗依从性, 提高患者生活质量. 同时, 该方法的实施能降低临床复发率, 临床应用价值高.

王颖瑛, 李素红, 许爱萍. 消化性溃疡患者行为、运动、饮食及用药方面的评估. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1516-1520 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1516.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1516

0 引言

消化溃疡是临床上常见的疾病, 主要发生在十二指肠与胃部, 且在老年人群中发生率较高, 患者发病后临床上表现为反酸、恶心呕吐、嗳气等, 影响患者健康和生活[1]. 目前, 临床上对于消化性溃疡以药物治疗为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是部分患者由于年龄较大、对于疾病缺乏了解等, 导致患者预后较差, 难以达到预期的治疗效果[2]. 文献报道[3]显示: 循证护理能有效地改善老年消化性溃疡患者治疗依从性及精神状态, 从而能改善患者生活质量, 但是该结论尚未得到进一步证实[4]. 为了探讨循证护理在老年消化性溃疡患者中的护理效果及对治疗依从性、生活质量的影响. 取2015-02/2016-07医院收治的老年消化性溃疡患者228例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-02/2016-07医院收治的老年消化性溃疡患者228例, 采用随机数字法分为对照组和观察组. 对照组114例, 男58例, 女56例, 年龄为60-87岁, 平均年龄为65.4岁±4.2岁, 病程为4 mo-5年, 平均病程为3.4年±1.2年. 患者中, 35例胃溃疡, 64例十二指肠溃疡, 15例复合型溃疡. 观察组114例, 男60例, 女54例, 年龄为61-89岁, 平均年龄为66.1岁±4.6岁, 病程为5 mo-6年, 平均病程为3.6年±1.4年. 患者中, 37例胃溃疡, 65例十二指肠溃疡, 12例复合型溃疡. 纳入标准: (1)符合老年消化性溃疡临床诊断标准; (2)经过生化指标、胃肠镜检查得到确诊; (3)入院时未见消化道出血、穿孔等并发症. 排除标准: (1)排除不符合纳入标准者; (2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (3)排除合并心脑血管疾病、肺部疾病者. 2组患者性别、年龄、病程及疾病类型比较差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 护理: 2组入院后均给予抗生素、质子泵抑制剂根除*H. pylori*三联疗法治疗, 对照组采用常规方法护理方法: 入院后向患者、家属宣传教育疾病相关知识, 告知患者即将进行的治

研发前沿
老年消化性溃疡的预防一直以来是临床中关注的重点, 尤其对合并多种疾病患者的预防方案的选择存在众多问题, 提高护理依从性及生活质量均是临床护理过程中需要考虑的问题.

相关报道
老年消化性溃疡的预防已经有相关的报道, 常规护理虽然能满足治疗需要, 但是患者护理依从性较差, 患者生活质量较低, 总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 老年消化性溃疡应用循证护理效果理想, 能获得更好的预防效果.

创新盘点
本研究对老年消化性溃疡的护理方法进行分析, 并且认为循证护理在老年消化性溃疡患者护理中具有显著的效果.

表 1　2组护理前、护理后治疗依从性比较 [n = 114, n(%)]

分组	行为		运动		饮食		用药	
	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	74(64.91)	110(96.49)	71(62.28)	112(98.24)	73(64.04)	108(94.73)	72(63.15)	111(97.37)
对照组	72(63.15)	91(79.82)	73(64.04)	101(88.60)	72(63.15)	89(78.7)	74(64.91)	93(81.58)
χ^2值	0.192	6.471	1.204	7.396	0.736	5.216	1.002	6.493
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

疗方法、治疗过程中相关注意点等, 提高患者治疗依从性[5].

观察组在对照组基础上联合循证护理方法: (1)循证问题. a: 老年消化性溃疡患者对于疾病认知水平较差, 导致患者治疗依从性较差, 难以达到预期的治疗效果; b: 老年消化性溃疡患者由于长期受到疾病的困扰, 导致患者生活质量较差; (2)循证支持: 针对循证问题查阅相关资料进行考证, 通过讨论、分析等找出相关的证据及解决方法, 结合每一位患者实际情况制定相应的护理方案[6]; (3)a: 健康教育. 针对老年消化性溃疡患者对疾病缺乏了解, 认知水平相对较差, 入院后护士向患者宣传教育疾病诱发因素, 告知患者发病机制等, 加强患者疾病宣传教育, 让患者保证自觉的纠正不良行为, 叮嘱患者加强锻炼, 提高机体免疫[7]; b: 用药指导. 治疗过程中护士应加强患者用药指导, 告知患者按时、按量用药的重要性, 做好药物使用过程中不良反应的预防护理, 提高患者治疗依从性[8]. 同时, 护士应加强患者心理辅导, 帮助患者树立战胜疾病的信心, 消除内心的负性情绪; c: 饮食护理. 针对循证问题中患者生活质量较低问题, 护士应该加强患者饮食干预, 让患者养成良好的生活习惯, 遵循“细嚼慢咽、多餐少饮”的原则, 患者尽可能饮食营养价值较高的食物[9]; d: 并发症护理. 老年消化性溃疡患者如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发幽门梗阻、消化道出血等并发症, 增加休克、死亡风险. 因此, 治疗期间应密切观察患者生命体征, 动态了解患者病情变化情况, 针对并发症发生特点做好预见性护理[10].

1.2.2 观察指标: (1)护理依从性. 观察2组护理前、后护理依从性情况, 包括: 行为、运动、饮食及用药; (2)SF-36量表评分. 采用SF-36量表对2组治疗前、后生活质量进行评价, 该量表包括8个纬度, 即: 生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能、心理健康, 每项总分100分, 得分越高, 治疗效果越理想[11]; (3)满意度. 采用自拟问卷调查表对2组护理后满意度情况进行评分, 总分100分, 总分100分, 得分≥90分满意, 得分在70-90分一般, 得分<70分不满意[12].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组护理前、护理后治疗依从性比较 2组护理前行为、运动、饮食及用药治疗依从性比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后行为、运动、饮食及用药治疗依从性, 高于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理后生活质量评分比较 2组治疗前SF-36量表评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能以及心理健康评分, 高于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组护理满意度比较 2组护理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

消化性溃疡是临床上常见的疾病, 该疾病在老年人群中发病率较高, 且随着人们生活方式的改变, 导致消化性溃疡发生率呈现上升趋势, 严重影响我国老年患者健康[13]. 目前, 临床上对于老年消化性溃疡以质子泵抑制剂、抗生素等治疗为主, 但是患者治疗过程中由于对疾病缺乏了解, 导致治疗后复发率较高, 影响患者生活质量. 近年来, 循证护理在老年消化性溃疡患者中得到应用, 且效果理想[14]. 本研究

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对老年消化性溃疡的预防具有指导作用, 且临床中应用循证护理效果理想, 能提高治疗依从性, 改善患者生活质量, 临床应用前景也比较广泛.

表 2　2组护理后生活质量评分比较 (n = 70, mean ± SD)

SF-36量表评分	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理功能	67.42 ± 4.63	86.31 ± 5.01	68.19 ± 4.67	79.46 ± 5.04
生理职能	68.19 ± 4.81	89.47 ± 5.74	69.13 ± 4.90	78.41 ± 4.85
躯体疼痛	69.10 ± 4.85	90.01 ± 5.91	67.42 ± 4.79	83.26 ± 5.36
总体健康	66.03 ± 4.61	88.82 ± 6.03	67.17 ± 4.69	81.47 ± 5.21
活力	70.16 ± 4.95	93.26 ± 5.92	69.89 ± 4.98	80.49 ± 4.16
社会功能	71.25 ± 5.08	90.63 ± 5.89	70.94 ± 5.09	84.36 ± 4.74
情感职能	69.75 ± 5.02	94.31 ± 4.87	71.03 ± 5.07	85.16 ± 4.83
心理健康	71.36 ± 4.99	91.46 ± 4.09	72.16 ± 5.92	81.36 ± 4.84

表 3　2组护理满意度比较 (n = 114, n(%))

分组	满意	一般	不满意	满意度
观察组	93(81.58)	18(15.79)	3(2.63)	111(97.37)
对照组	81(71.05)	15(13.16)	18(15.69)	96(84.21)
χ^2值				6.015
P值				<0.05

中, 2组护理前行为、运动、饮食及用药治疗依从性比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后行为、运动、饮食及用药治疗依从性, 高于对照组(P<0.05). 由此看出: 循证护理的实施有助于提高患者治疗依从性, 促进患者早期恢复. 循证护理是20世纪90年代提出的一种新型护理理念, 根据临床患者护理中存在的实际问题, 循证可靠的循证证据, 结合每1例患者护理情况实施相应的护理干预, 从而能达到疾病预防, 提高患者生活质量的目的. 本研究中, 2组治疗前SF-36量表评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能以及心理健康评分, 高于对照组(P<0.05). 由此看出: 循证护理的实施能提高患者的生活质量, 减轻患者疼痛, 促进患者恢复. 临床上, 将循证护理运用于老年消化性溃疡患者中护理效果理想, 不仅能改善患者负性情绪, 还能提高患者治疗依从性, 从而能提高患者生活质量, 能有效地提高患者护理满意度[15]. 本研究中, 2组护理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05). 由此看出: 循证护理的实施能提高护理满意度.

总之, 老年消化性溃疡患者治疗过程中在常规护理基础上联合循证护理效果理想, 能提高治疗依从性, 改善患者生活质量, 值得推广应用.

名词解释

消化溃疡: 消化溃疡是临床上常见的疾病, 主要发生在十二指肠与胃部, 且在老年人群中发生率较高, 患者发病后临床上表现为反酸、恶心呕吐、嗳气等, 影响患者健康和生活.

4　参考文献

1 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX.Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]

2 袁梅, 杨芳, 黄翠红, 唐潘红, 杨梅展. 综合护理干预对慢性胃炎及消化性溃疡患者生活质量的影响. 检验医学与临床 2014; 11: 695-696

3 陈娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘霄妃. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2180-2184

4 刘淑秀. 循证护理在消化性溃疡患者中的应用及临床效果分析. 中国现代医生 2016; 54: 141-143

5 潘先玲. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 28-30

6 Jackson C, Shahsahebi M, Wedlake T, DuBard CA. Timeliness of Outpatient Follow-up: An Evidence-Based Approach for Planning After Hospital Discharge. *Ann Fam Med* 2015; 13: 115-122 [PMID: 25755032 DOI: 10.1370/afm.1753]

7 敖登其木格. 循证护理在消化性溃疡患者中的应用效果. 内蒙古医学杂志 2016; 48: 750-752

8 曹玉洁. 循证护理在提高消化性溃疡患者治疗效果中的应用. 中国现代药物应用 2014; 15: 210-211

9 郝海红, 张素军. 循证护理改善消化性溃疡患者焦虑和抑郁情绪的效果观察. 中国卫生标准管理 2015; 6: 230-232

10 潘先玲. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从

同行评价
本文从一个角度关注患者的反应, 从而进行相关的干预措施, 保障患者诊断前检查的顺利进行, 值得推广.

性及生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 28-30
11 苏玉兰. 循证护理干预对消化性溃疡伴抑郁症患者睡眠质量的影响. 转化医学电子杂志 2014; 1: 134-136
12 刘清娥, 张粉利. 循证护理在老年消化性溃疡患者中的应用方法及临床效果. 山西医药杂志 2015; 44: 2184-2185
13 吕春梅, 师海霞. 循证护理对胃溃疡患者生活质量及并发症的影响. 河北医药 2013; 35: 2395-2396
14 李红玉. 综合护理干预对消化性溃疡患者生活方式和治疗效果的影响. 中国医药指南 2013; 11: 420-421
15 Chayama K, Takahashi S, Toyota J. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012; 55: 742-748 [PMID: 21987462 DOI: 10.1002/hep.24724]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): I-V

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]P<0.05, [b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则[c]P<0.05, [d]P<0.01; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: https://www.baishideng.com. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): I

www.wjgnet.com

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

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年6月8日; 25(16): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

崔立红 教授
海军总医院消化内科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高薇 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

郭强 主任医师
云南省第一人民医院消化内科

郭晓钟 教授
沈阳军区总医院消化内科

何清 主任医师
深圳市第三人民医院肝病Ⅱ科

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院消化内科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

李勇 教授
河北医科大学第四医院普外科

李正荣 主任医师
南昌大学附属第一医院胃肠外科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗和生 教授
武汉大学人民医院消化内科

马大烈 教授
上海市长海医院病理科

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

毛华 教授
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院消化内科

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

钦丹萍 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

曲兴龙 副主任医师
复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤外科

宋艳燕 副主任护师
黑龙江省哈尔滨市哈尔滨医科大学附属第二医院

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

田华 副教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

庹必光 教授
遵义医学院附属医院消化科

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王永兵 教授
上海市浦东新区人民医院普外科

尉继伟 教授
大同大学附属医院胸外科

魏睦新 教授
南京医科大学第一附属医院

吴焕淦 教授
上海市针灸经络研究所

许翠萍 主任医师
山西医科大学第一医院消化内科

姚登福 教授
南通大学附属医院

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张彩云 副教授
兰州大学第一医院护理部

张德奎 主任医师
兰州大学第二医院消化内科

张锦生 教授
复旦大学上海医学院

张小晋 主任医师
北京积水潭医院消化内科

张雅丽主任医师
黑龙江省中医药科学院消化科

张志宏 副主任医师
人民医院消化内科

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

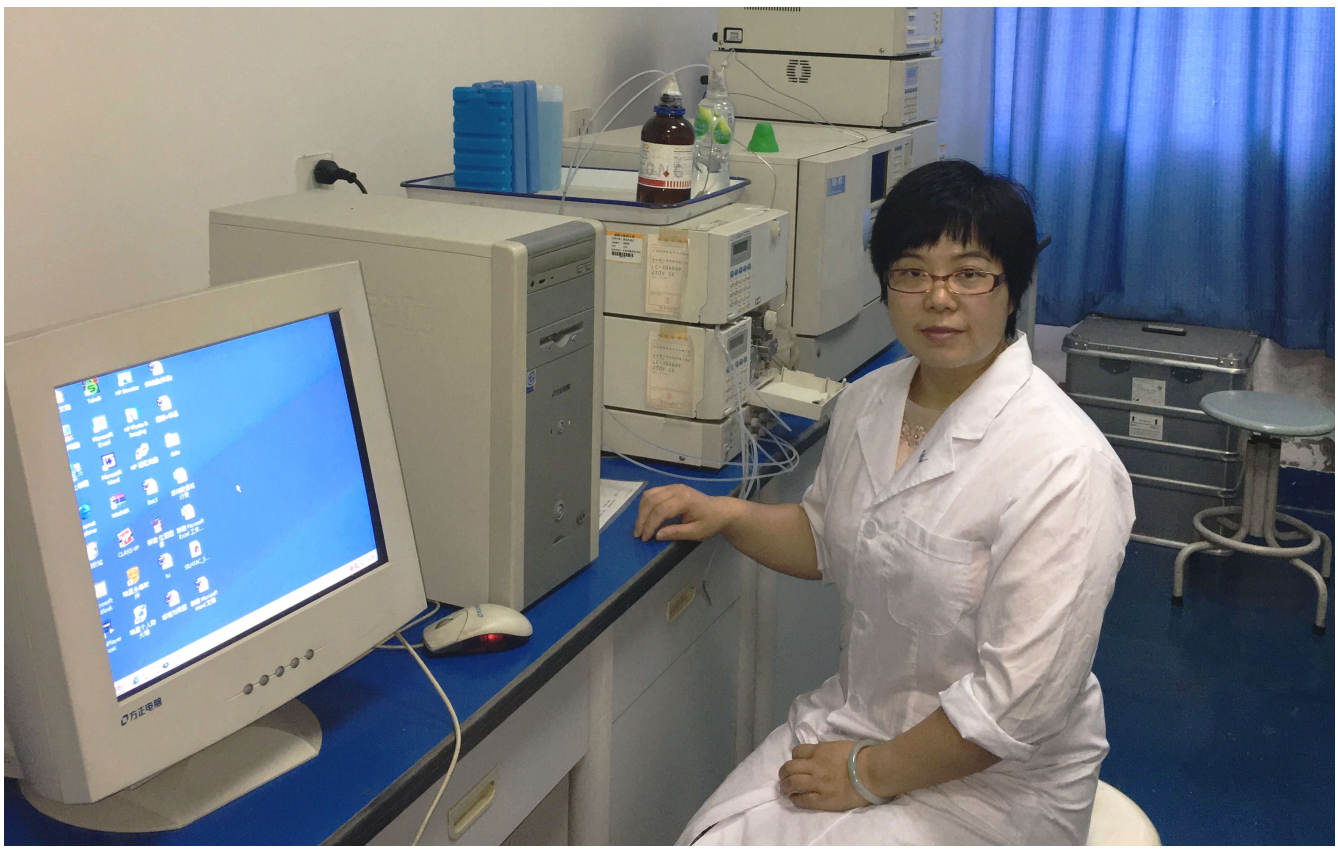
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 6 月 18 日　第 25 卷　第 17 期　(Volume 25 Number17)



17/2017

ISSN 1009-3079
17>
9 771009 307056

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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一七年六月十八日 第二十五卷 第十七期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成．其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位．

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

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授
戴二黑教授
丁惠国教授

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年6月18日 第25卷 第17期 (总第565期)

述评

1521 蛋白修饰与炎症性肠病

赵娜, 黄彪, 吴巧凤, 唐勇, 余曙光

1528 肠道真菌菌群和炎症性肠病

李亚周, 江慧琴, 秦阳华

1536 BCAT1促进肿瘤发生发展的研究进展

赖爱军, 谢斌辉

基础研究

1543 MNNG在大鼠胃癌前期病变造模中的量效关系

吴娟, 王婷, 魏睦新

1553 电针对功能性消化不良大鼠胃窦ghrelin及mTOR的影响

康朝霞, 张红星, 徐派的, 王计雨, 韩永丽

文献综述

1558 食管胃底静脉曲张破裂出血的内镜循证治疗进展

徐华兵, 安振涛, 宣佶, 文卫

1564 RNA-Seq技术及其在胃肠肿瘤研究中的应用现状

江海丽, 李平, 张梅, 张锋利, 苏丽

1572 Smads蛋白在TGF-β1/Smads通路介导上皮间质转化中的作用

李涛, 周竞, 吴焕淦, 施茵

研究快报

1579 护理干预和常规护理在胆结石合并胃溃疡患者中的护理效果对比观察及对表皮生长因子的影响

戴敏

1583 中医护理对尿毒症合并胃炎患者护理质量的影响

吴静芳, 董虹丽

1587 肠溶片治疗胆道结石术后消化不良影响

李道快

1591 PDCA循环模式对消化系肿瘤癌痛患者口服止痛药依从性的影响

唐富平, 赵红艳, 范葵钰

临床经验

1597 十二指肠乳头旁憩室合并胆胰疾病ERCP手术风险分析

陈峭峰, 唐志华, 余兴元, 刘志坚, 李国华, 周小江, 陈幼祥, 周晓东

1605 加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍

高建新, 路夷平

1610 中医特色护理在小儿便秘中的护理效果及对抗腹泻功能因子的影响研究

沈彦艳

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

1527　《世界华人消化杂志》修回稿须知
1535　《世界华人消化杂志》栏目设置
1542　《世界华人消化杂志》参考文献要求
1552　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1563　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1596　《世界华人消化杂志》外文字符标准
1609　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 吴巧凤, 研究员, 硕士生导师, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. 主要从事胃肠道疾病的代谢免疫机制及传统中医学的干预作用方面的研究. 第14届霍英东青年教师基金、2014年四川省青年科技基金获得者, 第5批四川省中医药管理局学术和技术带头人后备人选. 作为负责人先后主持国家自然科学基金2项, 部省级课题2项, 厅局级课题5项; 作为研究骨干承担了国家973计划项目课题3项, 国家自然科学基金重点项目1项, 国家自然科学基金面上项目4项, 四川省科技厅项目3项, 四川省教育厅课题2项等. 公开发表学术论文70余篇, 其中SCI收录11篇, 编写出版教材、专著5部. 获得四川省科技进步二等奖和国家科技进步二等奖各1项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-06-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 17 June 18, 2017

EDITORIAL

1521 Protein modifications and inflammatory bowel disease

Zhao N, Huang B, Wu QF, Tang Y, Yu SG

1528 Gut fungal microorganisms and inflammatory bowel disease

Li YZ, Jiang HQ, Qin YH

1536 Role of BCAT1 in tumor occurrence and development

Lai AJ, Xie BH

BASIC RESEARCH

1543 Dose-effect correlation of *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine in inducing gastric precancerous lesions in rats

Wu J, Wang T, Wei MX

1553 Influence of electro-acupuncture on ghrelin and mTOR expression in the gastric antrum of rats with functional dyspepsia

Kang ZX, Zhang HX, Xu PD, Wang JY, Han YL

REVIEW

1558 Evidence-based endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding

Xu HB, An ZT, Xuan J, Wen W

1564 RNA-Seq technology and its application in research of gastrointestinal tumors

Jiang HL, Li P, Zhang M, Zhang FL, Su L

1572 Roles of Smads in regulating epithelial mesenchymal transition mediated by TGF-β1/Smads pathway

Li T, Zhou J, Wu HG, Shi Y

RAPID COMMUNICATION

1579 Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing care in gallstone patients with gastric ulcer: Nursing effects and impact on epidermal growth factor level

Dai M

1583 Chinese medicine-based nursing in uremia patients with gastritis: Nursing effect and impact on nursing quality

Wu JF, Dong HL

1587 Compound azintamide enteric-coated tablets for treatment of gastrointestinal dyspepsia after gastrointestinal surgery

Li DK

1591 Effect of PDCA intervention on compliance of patients receiving oral analgesic medication for gastrointestinal cancer pain

Tang FP, Zhao HY, Fan KY

CLINICAL PRACTICE

1597 Impact of periampullary diverticula on technical success and complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Chen QF, Tang ZH, Yu XY, Liu ZJ, Li GH, Zhou XJ, Chen YX, Zhou XD

1605 Modified Sanxiang Xiaopi decoction improves gastrointestinal dysfunction in patients after surgery for colon cancer

Gao JX, Lu YP

1610 Traditional Chinese medicine-based nursing care in children with constipation: Nursing effect and impact on anti-diarrhea factors

Shen YY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 17 June 18, 2017

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Qiao-Feng Wu, Researcher, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi'erqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

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

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 18, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1521-1527

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1521

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

述评 EDITORIAL

蛋白修饰与炎症性肠病

赵 娜, 黄 彪, 吴巧凤, 唐 勇, 余曙光

赵娜, 黄彪, 吴巧凤, 唐勇, 余曙光, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

吴巧凤, 研究员, 主要从事胃肠道疾病的机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373737, 81330087; 四川省科技厅课题基金资助项目, No. 2015JQO058; 教育部霍英东青年基金资助项目, No. 141041.

作者贡献分布: 本文的撰写由赵娜与吴巧凤完成; 文献收集资料查询由赵娜与黄彪共同完成; 此文章设计与审稿由吴巧凤、唐勇及余曙光共同完成.

通讯作者: 吴巧凤, 研究员, 硕士生导师, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. 20052023@cdutcm.edu.cn

收稿日期: 2017-03-31
修回日期: 2017-04-11
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-18

Protein modifications and inflammatory bowel disease

Na Zhao, Biao Huang, Qiao-Feng Wu, Yong Tang, Shu-Guang Yu

Na Zhao, Biao Huang, Qiao-Feng Wu, Yong Tang, Shu-Guang Yu, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737 and No. 81330087; Youth Fund of Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2015JQO058; Fok Ying-Tong Education Foundation, No. 141041.

Correspondence to: Qiao-Feng Wu, Researcher, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi'erqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. 20052023@cdutcm.edu.cn

Received: 2017-03-31
Revised: 2017-04-11
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-18

Abstract

In recent years, the incidence of inflammatory bowel disease (IBD) has risen, but the cause and mechanism of IBD are not clear. Evidence shows that abnormal expression of proteins in the intestine is associated with the pathogenesis of IBD. Protein modifications refer to post-translational modifications that can change the spatial conformation, activity, and stability of proteins as well as their interactions with other molecules, which participate in many biological processes. Although protein modifications do not change the DNA sequence, they can affect the expression of related genes. Studies have shown that diet, environment, intestinal microbes and other factors can alter protein modifications to affect the pathogenesis of IBD. This article reviews the role of protein modifications in the pathogenesis of IBD.

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

Key Words: Protein modification; Inflammatory bowel disease; Acetylation; Ubiquitylation; Methylation; Phosphorylation

Zhao N, Huang B, Wu QF, Tang Y, Yu SG. Protein modifications and inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1521-1527 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1521.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1521

背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组慢性、免疫介导性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 其发病原因较多、病情比较复杂, 但其发病机制尚不明确, 新进的研究发现, IBD的发病过程中伴随着蛋白修饰的异常, 而蛋白修饰的异常也可能导致IBD的发生发展, 深入研究蛋白修饰在IBD中的作用将为IBD的临床诊断治疗提供更多的潜在标识和靶点.

同行评议者

崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院; 范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科

研发前沿

多项研究发现, 肠道内蛋白质的异常表达或蛋白修饰的异常与IBD的发病有关, 尤其在IBD发病过程中更明显, 目前很多报道都集中在表观遗传学与IBD的研究中, 而关于蛋白修饰与IBD相关的报道还比较少, 因此对蛋白修饰与IBD的相关研究和临床运用还有待进一步探讨.

摘要

近年来炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率明显呈持续上升趋势, 越来越多的证据表明, 肠道内蛋白质的异常表达或蛋白修饰的异常与IBD的发病有关. 蛋白修饰是指蛋白质通过翻译后修饰改变自身的空间构象、活性、稳定性及与其他分子相互作用等方面的性能, 从而参与调节机体多样化的生命过程. 虽然蛋白修饰不会改变DNA的序列, 但可以影响相关基因的表达. 研究显示, 蛋白修饰可能通过患者的饮食、环境及肠道微生物等多方面影响基因表型从而参与IBD的发病过程. 本文就蛋白修饰在IBD发病过程中所起的作用做一综述.

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

关键词: 蛋白修饰; 炎症性肠病; 乙酰化; 泛素化; 甲基化; 磷酸化

核心提要: 近年来炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率明显呈持续上升趋势, 越来越多的证据表明, 肠道内蛋白质的异常表达或蛋白修饰的异常与IBD的发病有关. 本文结合文献研究, 对蛋白修饰在IBD中的作用进行了综述, 对揭示IBD的发病机制、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面都有重要意义及参考价值.

赵娜, 黄彪, 吴巧凤, 唐勇, 余曙光. 蛋白修饰与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1521-1527 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1521.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1521

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组慢性、免疫介导性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其发病原因较多、病情比较复杂, 发病机制尚不明确[1-3]. 当前普遍认为IBD的发生与遗传因素、环境因素和异常肠道微生物免疫反应等多种因素之间的相互作用密切相关[4,5]. 新近研究[6]显示, 蛋白修饰的异常是IBD发病的又一重要因素. 随着高通量测序技术的发展(如同位素亲和标签定量技术、细胞培养条件下稳定同位素标记技术、质谱多反应监测技术、同位素标记相对和绝对定量和串联质量标签等), IBD中越来越多的异常蛋白修饰被发现, 许多重要的生命活动、疾病发生不仅与蛋白质的丰富相关, 更重要的是被各类蛋白修饰所调控. 因此深入研究蛋白修饰对揭示IBD的机制、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面都有重要意义. 本文将就蛋白修饰组学及其在IBD中目前的研究进展作一总结综述, 以期为后来者提供有益借鉴.

1 蛋白修饰

蛋白修饰是指蛋白质通过翻译后修饰改变自身的空间构象、活性、稳定性及与其他分子相互作用等方面的性能, 从而参与调节机体多样化的生命过程[7]. 目前, 已发现20多种蛋白修饰方式, 常见的蛋白修饰方式有: 乙酰化、泛素化、甲基化、磷酸化等; 还有一些特殊的翻译后修饰如巴豆酰化、戊二酰化、丙酰化、琥珀酰化、ADP-核糖基化、*N*-糖基化、*O*-糖基化等也都在生物过程中起到重要的作用[8-10]. 此外这几种蛋白修饰之间并不是孤立存在的, 他们之间存在着密切的联系. 目前, 蛋白修饰已成为生物学及基础医学的研究热点, 也取得了很多成果. 本文着重介绍一下: 乙酰化、泛素化、甲基化、磷酸化与IBD之间的研究进展.

1.1 乙酰化修饰 乙酰化修饰是对组蛋白尾部进行染色质重塑过程中一种非常重要的作用模式, 他改变了染色质的构型, 使染色质结构趋向松散, 产生一个更加开放的染色质环境[11]. 早在1964年Allfrey等[12]就发现, 高乙酰化的组蛋白通常表达在转录活跃的染色质区域, 而转录沉默的区域通常组蛋白的乙酰化水平也较低, 后续其他研究也发现类似现象, 因此推测, 核心组蛋白N-端尾部的乙酰化和去乙酰化与转录活性密切相关, 与真核细胞基因的表达密切相关, 是基因转录调控的重要机制之一[13]. 一旦乙酰化修饰发生异常, 机体就会产生病变, 甚至导致癌症的发生. 但也有研究认为组蛋白尾部的乙酰化修饰不能改变核小体的构型, 而是通过乙酰化作用改变了某种因子的生物学特性, 进而提高了靶因子与DNA序列之间的亲和力[14]. 目前发现, 四种核心组蛋白(H2A、H2B、H3和H4)的赖氨酸残基均可发生乙酰化修饰[15], 其中H3乙酰化通过多种机制调控依赖ATP的染色质重塑, 并参与炎症反应. 乙酰化修饰由两类酶构成, 即组蛋白乙酰转移酶(histone

acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs), 他们之间的作用是可逆的, 通过互相制约与平衡对机体基因的正常表达起着重要的作用[16].

1.2 泛素化 泛素化修饰是一个或多个泛素分子在一系列酶(如泛素激活酶E1、泛素结合酶E2、泛素连接酶E3和去泛素化酶DUB)的作用下与蛋白质共价结合的过程[17]. 同时泛素化修饰也是一种重要的蛋白修饰, 并在蛋白修饰中占据着重要的地位. 在蛋白质泛素化修饰过程中, 泛素连接酶E3起到特异性的识别底物并催化底物发生泛素化的作用, 其中FBXW7是E3泛素连接酶复合物中F-box蛋白中的一种, 研究[18,19]发现E3泛素连接酶FBXW7在肿瘤的发生、发展、细胞的分化增殖、血管生成以及在炎症的调控中都起到了十分重要的作用. 目前发现, 在真核生物中80%以上的蛋白质降解是来源于泛素蛋白酶体系统. 泛素化修饰作用不仅参与了蛋白质的降解, 还参与调控诸多细胞活动过程, 如细胞周期转录调控、细胞凋亡、DNA损伤修复及信号通路传导等, 而泛素化修饰的异常与诸多疾病相关, 如癌症、神经退行性疾病和炎症性疾病等[20,21].

1.3 甲基化 甲基化是从活性甲基化合物(如S-腺苷基甲硫氨酸)上催化其甲基转移到其他化合物的过程, 也是一种重要的蛋白质和核酸修饰, 并且他还调节基因的表达与关闭, 是最常见的蛋白修饰之一[22]. 目前研究[23]发现, 蛋白质甲基化能调节目标蛋白质分子内或分子间的相互作用, 并影响他们与RNA的亲和力, 从而影响多种细胞变化, 如细胞定位、转录调节、核糖体装配、RNA加工等. 人们逐渐鉴定出了甲基化修饰类型以及他的修饰位点. 甲基化一般发生在精氨酸(R)和赖氨酸(K)残基上, 如在精氨酸发生单甲基化、对称二甲基化和非对称二甲基化[24], 该修饰位点通常发生在组蛋白H3精氨酸2位、8位、17位、26位残基(H3R2、H3R8、H3R17、H3R26), 及组蛋白H4精氨酸3位残基上(H4R3); 而赖氨酸则发生单甲基化、二甲基化和三甲基化, 该修饰位点通常发生在组蛋白H3赖氨酸4位、9位、27位、36位、79位残基(H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、H3K79)以及组蛋白H4 20位赖氨酸残基(H4K20)上; 此外, 甲基化修饰还能发生在氧和硫中心原子上[25,26], 但目前对其相关的研究还比较少. 近年来, 由于甲基化修饰在表观遗传调控中的重要作用, 该修饰类型受到越来越多的关注, 相关的分析方法和技术也取得了显著的成效, 如甲基化赖氨酸结合结构域的亲和力方法已成功的运用到甲基化蛋白质组的研究中, 主要用于赖氨酸甲基化蛋白质的分离. Liu等[27]利用HP1β的染色质域对赖氨酸甲基化修饰的蛋白质进行分离, 发现了一个高质量的HP1β蛋白质组数据集, 这一研究不仅扩展了已知的甲基化修饰位点数据集, 还加深了我们对甲基化介导的相互作用网络的理解.

1.4 磷酸化 蛋白质磷酸化修饰是最常见的蛋白修饰方式之一, 也是原核和真核生物中最重要的调控修饰形式, 在调控信号转导、基因表达、细胞周期等诸多细胞过程中起着至关重要的作用[28]. 鉴于磷酸化修饰在生命活动中所具有的重要意义, 探索磷酸化修饰过程的奥秘及其对功能的影响, 已成为众多蛋白质组学家和生物化学家所关心的内容. 近年来, 磷酸化修饰一直被生物学家看作是一种动态的生物调节过程, 细胞中约有1/3的蛋白质被认为是磷酸化修饰过的; 在酵母基因组中约有40个磷酸酶基因和120个激酶基因; 在人类基因组中约有2%的基因编码了100种磷酸酶和500种激酶基因[29]. 目前研究[30,31]发现, tau蛋白是一种微管相关蛋白, 可与微管相结合并保持微管的稳定性, 主要分布在中枢和外周神经的神经元轴突内, 同时tau蛋白也是一种磷蛋白, tau蛋白正常磷酸化是其行使生物学功能的必要条件, 而过度磷酸化的tau蛋白常被认为与神经毒性相关. 目前, 已经知道有许多人类疾病是由于磷酸化修饰异常所引起, 而有些磷酸化修饰却是某种疾病所导致的后果如IBD.

相关报道 目前有少部分报道从乙酰化、泛素化、甲基化修饰的角度对IBD的发病机制进行了研究和探讨, 磷酸化修饰在IBD中的报道不多. 相关中文综述尚未检索到.

2 蛋白修饰与IBD

2.1 乙酰化与IBD 研究[32]发现, HATs的增加将激活肠道NOD2的表达, 同时还可促进肠道碱性磷酸酶的产生, 对肠道细菌产生的脂多糖具有很好的解毒作用, 组蛋白乙酰化还能促进抗菌β蛋白防御素的产生, 维持肠道内环境稳态. 临床研究中, CD患者的活检标本中均发现, 在集合淋巴结和炎性组织中组蛋白H4(赖氨酸残基8和12位点)存在高乙酰化[33]. 并且在结肠黏膜发炎部位存在着组蛋白H4K8和K12位乙酰

创新盘点

本文在大量阅读近年最新文献的基础上, 对蛋白修饰与IBD进行了全面细致的总结. 同时又对蛋白修饰方式及在IBD中重要作用进行深入了解, 以期为IBD的治疗和预防提供一定的参考价值.

化异常升高[34]. 动物实验研究中发现, 敲除大肠上皮细胞的HDACs基因后, UC模型小鼠体内H3K9乙酰化水平明显提高, 小鼠的体质和重量明显下降, 结直肠出现了明显的炎症损害, 表明HDACs在UC疾病中占据着重要的作用[35]. 此外, 还有研究发现赖氨酸乙酰转移酶2B的下调促进组蛋白脱乙酰化, 导致CD和UC小鼠模型中白介素-10(interleukin-10, IL-10)受到抑制, 这一发现为IBD发病机制中染色质调控的作用提供了新的见解[36]. 有研究发现, HDAC抑制剂可以作为IBD的治疗性化合物. HDAC抑制剂通过增加乙酰化的组蛋白H3和H4, 以细胞特异性和基因特异性的方式调节基因表达. HDAC抑制剂具有结肠特异性抗炎作用, 表明组蛋白H3的高乙酰化与小鼠实验性结肠炎的改善有关, 但仅表现在炎性反应部位[37]; 而Glauben等[38]指出在IBD模型中, HDAC的抑制是通过靶向IL-6途径引导T辅助细胞的极化, 从而发挥抗炎的作用, 这些结果表明HDAC抑制剂有可能成为IBD的一种有效的治疗方法.

2.2 泛素化与IBD 目前研究泛素化与IBD的关系, 主要有以下三种泛素连接酶(锌指蛋白A20、E3泛素连接酶FBXW7和RNF183). 首先, 研究[39]发现锌指蛋白A20又称肿瘤坏死因子α诱导蛋白3, 是一种重要的泛素修饰酶, 他具有泛素剪切酶和泛素连接酶的双重活性作用, 能调控多种信号传导并参与炎症反应, 尤其在IBD的发生、进展和转归中发挥着十分重要的作用. 临床研究中, Bruno等[40]对69例CD患者的调查发现, CD患者非炎症部位结肠黏膜组织中A20 mRNA表达水平明显低于健康对照组. 动物实验研究中发现, DSS诱导的小鼠结肠炎模型的结肠上皮细胞中A20的表达水平明显升高[41], 敲除肠上皮细胞中A20基因的小鼠对DSS诱导的结肠炎模型易感性增加, 且结肠炎症表现更加严重, 停用DSS后结肠部位的炎症也不能恢复[42]. 因此推测IBD的发生和发展可能与A20表达水平的异常有关. 其次, E3泛素连接酶FBXW7在DSS诱导的小鼠肠道炎症中发挥的作用进行研究, 实验结果表明, 在髓系细胞中特异性敲除FBXW7的小鼠($Lysm^{+}FBXW7^{f/f}$)可以缓解由DSS诱导的肠道炎症(如肠道黏膜和肠道上皮屏障损伤减轻), 并加快肠道炎症的恢复过程. 当有外源性的抗原等物质刺激时, FBXW7基因在小鼠体内发挥一定的促炎作用[43], 证明了FBXW7具有正向调控炎症的作用, 在DSS诱导的肠道炎症中表现出促进炎症发生发展的功能. 最后, 核转录因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)是免疫系统中研究较为广泛的信号通路之一, 同时也是免疫应答最早的启动因素之一, NF-κB主要依赖于蛋白的泛素化, 参与调节各种生理和病理过程如炎症反应(尤其是IBD)、细胞细胞存活和免疫应答等[44]. Yu等[45]研究发现, RNF183作为一种新型的E3泛素连接酶, 通过增加IκBα的泛素化和降解来促进肠道的炎症反应, 从而导致NF-κB途径的二次激活, 而miR-7是一种RNF183表达的抑制剂, 他能促使NF-κB活化和调节肠道的功能. 这种新的途径被TNF阻断所抑制, 构成了IBD中抗TNF治疗的迄今尚未报道的作用模式. miR-7/RNF183途径的表观遗传扰动, 有可能为治疗IBD患者提供新的思路和理论依据.

2.3 甲基化与IBD 目前, 甲基化修饰在IBD中的作用机制已被广泛研究, 通常认为该过程与基因沉默相关, 而去甲基化则使相关基因活化[46]. 临床研究中, Nimmo等[47]利用IBD相关全表观基因组甲基化关联研究策略对女性和儿童CD患者的外周血样本进行了分析, 结果发现与正常对照比较, IBD患者有50个基因具有不同的甲基化程度, 其中以免疫系统激活基因(如MAPK、RPI3K和IL21R)为主, 还涉及免疫应答、宿主对细菌的免疫反应等免疫相关经典通路也与IBD的发病相关. 还有研究[48]发现在UC患者N-33和ESR-1基因的启动子区域发生了甲基化, 特别在N-33基因还处于高甲基化状态, 这可能加速了UC患者结直肠组织缩短或老化. 动物实验研究中发现, 在DSS诱导的模拟人IBD的结肠炎模型中, 发现炎症发生时, 结肠内皮细胞的多基因位点发生异常的H3K27甲基化修饰[49]. 由此可以看出, 甲基化修饰在IBD发病过程中扮演着十分重要的地位.

2.4 磷酸化与IBD 磷酸化与IBD之间的关系主要集中在tau蛋白的异常磷酸化上. 赵廷坤等[50]研究发现, 三硝基苯磺酸乙醇诱导的IBD模型大鼠结肠黏膜下神经元tau蛋白Thr231和Ser262磷酸化程度明显升高, 表明tau蛋白高度磷酸化与IBD大鼠结肠黏膜下神经元减少有关. 并推测激活tau蛋白的磷酸化酶或抑制去磷酸化酶, 使tau蛋白高度磷酸化, 微管稳定性, 神

经元变性, 最终导致神经元数量减少.

3 结论与展望

IBD的发病过程中伴随着蛋白修饰的异常, 而蛋白修饰的异常也可能导致IBD的发生发展, 深入研究蛋白修饰在IBD中的作用将为IBD的临床诊断治疗提供更多的潜在标识和靶点. 随着我们对以上蛋白修饰(乙酰化、泛素化、甲基化及磷酸化等)的进一步探索与研究, 以及对一些特殊的翻译后修饰如巴豆酰化、戊二酰化, 丙二酰化, 琥珀酰化等的进一步研究, 许多未知的面纱终将逐步被揭开. 同时, 也需要我们将蛋白修饰与其他与IBD发病有关的机制和生物分析模式相结合, 如转录组学、糖蛋白组学和代谢组学等, 以期为IBD的治疗和预防做出重要的贡献.

应用要点

本文就IBD、蛋白修饰类型以及各蛋白修饰类型在IBD发病过程中扮演的角色分别进行论述, 对了解IBD的发病机制和预防治疗有一定的指导作用.

4 参考文献

1 张夏璐, 李冶夫, 周平. 炎症性肠病肠外临床表现及对应治疗策略的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 894-901

2 Uniken Venema WT, Voskuil MD, Dijkstra G, Weersma RK, Festen EA. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J Pathol* 2017; 241: 146-158 [PMID: 27785786 DOI: 10.1002/path.4817]

3 高树娟, 施瑞华. 炎症性肠病治疗的新进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3742-3747

4 张静之, 包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴璐一, 吴焕淦. 肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4505-4513

5 Iida T, Onodera K, Nakase H. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1944-1953 [PMID: 28373760 DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1944]

6 Yu C, Huszagh A, Viner R, Novitsky EJ, Rychnovsky SD, Huang L. Developing a Multiplexed Quantitative Cross-Linking Mass Spectrometry Platform for Comparative Structural Analysis of Protein Complexes. *Anal Chem* 2016; 88: 10301-10308 [PMID: 27626298 DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03148]

7 Lu H, Li G, Zhou C, Jin W, Qian X, Wang Z, Pan H, Jin H, Wang X. Regulation and role of post-translational modifications of enhancer of zeste homologue 2 in cancer development. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 2737-2754 [PMID: 28042497]

8 Rothbart SB, Strahl BD. Interpreting the language of histone and DNA modifications. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839: 627-643 [PMID: 24631868 DOI: 10.1016/j.bbagrm.2014.03.001]

9 Grabsztunowicz M, Koskela MM, Mulo P. Post-translational Modifications in Regulation of Chloroplast Function: Recent Advances. *Front Plant Sci* 2017; 8: 240 [PMID: 28280500 DOI: 10.3389/fpls.2017.00240]

10 童明霞, 缪应雷. 蛋白质组学在炎症性肠病研究中的应用. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2333-2338

11 Gil J, Ramírez-Torres A, Encarnación-Guevara S. Lysine acetylation and cancer: A proteomics perspective. *J Proteomics* 2017; 150: 297-309 [PMID: 27746255 DOI: 10.1016/j.jprot.2016.10.003]

12 Allfrey VG, Faulkner R, Mirsky AE. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of rna synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1964; 51: 786-794 [PMID: 14172992 DOI: 10.1073/pnas.51.5.786]

13 Cress WD, Seto E. Histone deacetylases, transcriptional control, and cancer. *J Cell Physiol* 2000; 184: 1-16 [PMID: 10825229 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200007)184:1<1::AID-JCP1>3.0.CO;2-7]

14 Dekker FJ, van den Bosch T, Martin NI. Small molecule inhibitors of histone acetyltransferases and deacetylases are potential drugs for inflammatory diseases. *Drug Discov Today* 2014; 19: 654-660 [PMID: 24269836 DOI: 10.1016/j.drudis.2013.11.012]

15 王秀莉. 组蛋白乙酰转移酶p300对人p16-(INK4a)基因表达调控的影响及其分子机制研究. 长春: 东北师范大学, 2007

16 Simon RP, Robaa D, Alhalabi Z, Sippl W, Jung M. KATching-Up on Small Molecule Modulators of Lysine Acetyltransferases. *J Med Chem* 2016; 59: 1249-1270 [PMID: 26701186 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01502]

17 Jennissen HP. Ubiquitin and the enigma of intracellular protein degradation. *Eur J Biochem* 1995; 231: 1-30 [PMID: 7628459 DOI: 10.1111/j.1432-1033.1995.tb20665.x]

18 Kourtis N, Strikoudis A, Aifantis I. Emerging roles for the FBXW7 ubiquitin ligase in leukemia and beyond. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 37: 28-34 [PMID: 26426760 DOI: 10.1016/j.ceb.2015.09.003]

19 Cao J, Ge MH, Ling ZQ. Fbxw7 Tumor Suppressor: A Vital Regulator Contributes to Human Tumorigenesis. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e2496 [PMID: 26886596 DOI: 10.1097/MD.0000000000002496]

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

21 de Almagro MC, Goncharov T, Izrael-Tomasevic A, Duttler S, Kist M, Varfolomeev E, Wu X, Lee WP, Murray J, Webster JD, Yu K, Kirkpatrick DS, Newton K, Vucic D. Coordinated ubiquitination and phosphorylation of RIP1 regulates necroptotic cell death. *Cell Death Differ* 2017; 24: 26-37 [PMID: 27518435 DOI: 10.1038/cdd.2016.78]

22 Walsh CT, Garneau-Tsodikova S, Gatto GJ. Protein posttranslational modifications: the chemistry of proteome diversifications. *Angew Chem Int Ed Engl* 2005; 44: 7342-7372 [PMID: 16267872 DOI: 10.1002/anie.200501023]

23 Bedford MT, Richard S. Arginine methylation an emerging regulator of protein function. *Mol Cell* 2005; 18: 263-272 [PMID: 15866169 DOI: 10.1016/j.molcel.2005.04.003]

24 Evich M, Stroeva E, Zheng YG, Germann MW. Effect of methylation on the side-chain pKa value of arginine. *Protein Sci* 2016; 25: 479-486 [PMID: 26540340 DOI: 10.1002/pro.2838]

25 Grillo MA, Colombatto S. S-adenosylmethionine

名词解释

蛋白修饰: 指蛋白质通过翻译后修饰改变自身的空间构象、活性、稳定性及与其他分子相互作用等方面的性能, 从而参与调节机体多样化的生命过程.

and its products. *Amino Acids* 2008; 34: 187-193 [PMID: 17334902 DOI: 10.1007/s00726-007-0500-9]

26 宋博研, 朱卫国. 组蛋白甲基化修饰效应分子的研究进展. 遗传 2011; 33: 285-292

27 Liu H, Galka M, Mori E, Liu X, Lin YF, Wei R, Pittock P, Voss C, Dhami G, Li X, Miyaji M, Lajoie G, Chen B, Li SS. A method for systematic mapping of protein lysine methylation identifies functions for HP1β in DNA damage response. *Mol Cell* 2013; 50: 723-735 [PMID: 23707759 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.04.025]

28 Yang C, Zhong X, Li L. Recent advances in enrichment and separation strategies for mass spectrometry-based phosphoproteomics. *Electrophoresis* 2014; 35: 3418-3429 [PMID: 24687451 DOI: 10.1002/elps.201400017]

29 Mann M, Ong SE, Grønborg M, Steen H, Jensen ON, Pandey A. Analysis of protein phosphorylation using mass spectrometry: deciphering the phosphoproteome. *Trends Biotechnol* 2002; 20: 261-268 [PMID: 12007495 DOI: 10.1016/S0167-7799(02)01944-3]

30 Mondragón-Rodríguez S, Perry G, Luna-Muñoz J, Acevedo-Aquino MC, Williams S. Phosphorylation of tau protein at sites Ser(396-404) is one of the earliest events in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40: 121-135 [PMID: 24033439 DOI: 10.1111/nan.12084]

31 Heinisch JJ, Brandt R. Signaling pathways and posttranslational modifications of tau in Alzheimer's disease: the humanization of yeast cells. *Microb Cell* 2016; 3: 135-146 [PMID: 28357346 DOI: 10.15698/mic2016.04]

32 Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011; 60: 1739-1753 [PMID: 21300624 DOI: 10.1136/gut.2009.199679]

33 Tsaprouni LG, Ito K, Powell JJ, Adcock IM, Punchard N. Differential patterns of histone acetylation in inflammatory bowel diseases. *J Inflamm* (Lond) 2011; 8: 1 [PMID: 21272292 DOI: 10.1186/1476-9255-8-1]

34 Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, Yasuda K, Tanaka Y, Kumagai Y, Miyake T, Matsushita K, Okazaki T, Saitoh T, Honma K, Matsuyama T, Yui K, Tsujimura T, Standley DM, Nakanishi K, Nakai K, Akira S. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat Immunol* 2010; 11: 936-944 [PMID: 20729857 DOI: 10.1038/ni.1920]

35 Alenghat T, Osborne LC, Saenz SA, Kobuley D, Ziegler CG, Mullican SE, Choi I, Grunberg S, Sinha R, Wynosky-Dolfi M, Snyder A, Giacomin PR, Joyce KL, Hoang TB, Bewtra M, Brodsky IE, Sonnenberg GF, Bushman FD, Won KJ, Lazar MA, Artis D. Histone deacetylase 3 coordinates commensal-bacteria-dependent intestinal homeostasis. *Nature* 2013; 504: 153-157 [PMID: 24185009 DOI: 10.1038/nature12687]

36 Bai AH, Wu WK, Xu L, Wong SH, Go MY, Chan AW, Harbord M, Zhang S, Chen M, Wu JC, Chan MW, Chan MT, Chan FK, Sung JJ, Yu J, Cheng AS, Ng SC. Dysregulated Lysine Acetyltransferase 2B Promotes Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis Through Transcriptional Repression of Interleukin-10. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 726-734 [PMID: 26802082 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw020]

37 Glauben R, Siegmund B. Inhibition of histone deacetylases in inflammatory bowel diseases. *Mol Med* 2011; 17: 426-433 [PMID: 21365125 DOI: 10.2119/molmed.2011.00069]

38 Glauben R, Sonnenberg E, Wetzel M, Mascagni P, Siegmund B. Histone deacetylase inhibitors modulate interleukin 6-dependent CD4+ T cell polarization in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2014; 289: 6142-6151 [PMID: 24421314 DOI: 10.1074/jbc.M113.517599]

39 李蓉, 吴焕淦, 施茵. 锌指蛋白A20对炎症反应和细胞凋亡的调控作用及其在炎症性肠病中的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 508-514

40 Bruno ME, Rogier EW, Arsenescu RI, Flomenhoft DR, Kurkjian CJ, Ellis GI, Kaetzel CS. Correlation of Biomarker Expression in Colonic Mucosa with Disease Phenotype in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2976-2984 [PMID: 25956706 DOI: 10.1007/s10620-015-3700-2]

41 Oshima N, Ishihara S, Rumi MA, Aziz MM, Mishima Y, Kadota C, Moriyama I, Ishimura N, Amano Y, Kinoshita Y. A20 is an early responding negative regulator of Toll-like receptor 5 signalling in intestinal epithelial cells during inflammation. *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 185-198 [PMID: 19912257 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04048.x]

42 Vereecke L, Sze M, Mc Guire C, Rogiers B, Chu Y, Schmidt-Supprian M, Pasparakis M, Beyaert R, van Loo G. Enterocyte-specific A20 deficiency sensitizes to tumor necrosis factor-induced toxicity and experimental colitis. *J Exp Med* 2010; 207: 1513-1523 [PMID: 20530205 DOI: 10.1084/jem]

43 何佳. E3泛素酶FBXW7正向调控小鼠炎症性肠病和CX3CR1int炎性巨噬细胞的聚集. 杭州: 浙江大学, 2016

44 张善金, 李弼民. NF-κB信号通路与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2011; 19: 505-509

45 Yu Q, Zhang S, Chao K, Feng R, Wang H, Li M, Chen B, He Y, Zeng Z, Chen M. E3 Ubiquitin ligase RNF183 Is a Novel Regulator in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 713-725 [PMID: 26818663 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw023]

46 Kang K, Bae JH, Han K, Kim ES, Kim TO, Yi JM. A Genome-Wide Methylation Approach Identifies a New Hypermethylated Gene Panel in Ulcerative Colitis. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1291 [PMID: 27517910 DOI: 10.3390/ijms17081291]

47 Nimmo ER, Prendergast JG, Aldhous MC, Kennedy NA, Henderson P, Drummond HE, Ramsahoye BH, Wilson DC, Semple CA, Satsangi J. Genome-wide methylation profiling in Crohn's disease identifies altered epigenetic regulation of key host defense mechanisms including the Th17 pathway. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 889-899 [PMID: 22021194 DOI: 10.1002/ibd.21912]

48 Arasaradnam RP, Khoo K, Bradburn M, Mathers JC, Kelly SB. DNA methylation of ESR-1 and N-33 in colorectal mucosa of patients with ulcerative colitis (UC). *Epigenetics* 2010; 5: 422-426 [PMID: 20505342 DOI: 10.4161/epi.5.5.11959]

49 Fang TC, Schaefer U, Mecklenbrauker I, Stienen

A, Dewell S, Chen MS, Rioja I, Parravicini V, Prinjha RK, Chandwani R, MacDonald MR, Lee K, Rice CM, Tarakhovsky A. Histone H3 lysine 9 di-methylation as an epigenetic signature of the interferon response. *J Exp Med* 2012; 209: 661-669

50 [PMID: 22412156 DOI: 10.1084/jem.20112343]
赵廷坤, 王志东, 刘风娇, 曲梅花, 高志芹. TNBS诱导炎症性肠病大鼠结肠神经元tau蛋白磷酸化以及COX-2表达的变化. 中国病理生理杂志 2015; 31: 1125-1129

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

同行评价
本文结合文献研究, 对蛋白修饰在IBD中的作用进行了综述, 对揭示IBD的发病机制、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面都有重要意义及借鉴参考. 该文观点明确新颖, 论述思路清晰, 引用文献为较新研究, 写作流畅, 可读性好.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1528-1535

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1528

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

肠道真菌菌群和炎症性肠病

李亚周, 江慧琴, 秦阳华

背景资料
真菌是人类肠道微生物中的重要组成成员, 近年来随着分子生物学技术特别是二代测序技术的飞速发展, 人们对消化道中真菌的认识取得了很大的进展, 对于真菌的研究逐渐重视起来. 研究表明, 真菌在消化道中存在正常定植, 而真菌的分布异常也可能参与了肠道炎性反应的发生或者加重, 炎性真菌与抗炎真菌在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生过程中有着不一般的作用.

李亚周, 江慧琴, 秦阳华, 上海长海医院实验诊断科 上海市 200433

秦阳华, 主治医师, 讲师, 主要从事临床微生物方面的研究.

基金项目: 上海市浦江人才计划基金资助项目, No. 16PJD001.

作者贡献分布: 本文由李亚周与江慧琴综述; 秦阳华审校修订.

通讯作者: 秦阳华, 主治医师, 讲师, 200433, 上海市长海路168号, 上海长海医院实验诊断科.
qinyanghua@smmu.edu.cn
电话: 021-31162076

收稿日期: 2017-03-19
修回日期: 2017-04-13
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-06-18

Gut fungal microorganisms and inflammatory bowel disease

Ya-Zhou Li, Hui-Qin Jiang, Yang-Hua Qin

Ya-Zhou Li, Hui-Qin Jiang, Yang-Hua Qin, Department of Laboratory Medicine, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Supported by: Shanghai Pujiang Program, No. 16PJD001.

Correspondence to: Yang-Hua Qin, Attending Physician, Lecturer, Department of Laboratory Medicine, Changhai Hospital, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. qinyanghua@smmu.edu.cn

Received: 2017-03-19
Revised: 2017-04-13
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-06-18

Abstract

The development of inflammatory bowel disease (IBD) is associated with genetic, environmental, immune, and intestinal microflora. It has been found that IBD is closely related to fungal microflora. Fungi colonizing in the normal intestine are an important component of intestinal microorganisms. IBD patients have imbalanced microbial flora, and abnormal distribution of fungi may be involved in the occurrence or progression of IBD. Stool microbial transplantation and micro-ecological agents have been shown to be effective in the treatment of IBD. However, it is still unclear whether the change of gut fungal microflora in patients with IBD is a secondary event to the imbalance of intestinal bacteria or an independent etiological factor. Here we review the recent progress in the research of the impact of fungal microorganisms on the development of IBD and the potential value of microbial ecological agents in the treatment of IBD.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fungal flora; Inflammatory bowel disease; Microorganism imbalance; Microecological preparations

Li YZ, Jiang HQ, Qin YH. Gut fungal microorganisms and inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1528-1535 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1528.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1528

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生受到遗传、环境、免疫、肠道

同行评议者
缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科; 刘文天, 教授, 天津医科大学总医院消化科

内微生物群的影响. 研究发现IBD与真菌微生物群存在密切关系: (1)真菌在肠道中正常定植, 是肠道微生物的重要组成成员; (2)IBD患者存在微生物群失调, 真菌分布异常可能参与IBD发生或者进展; (3)粪便微生物移植、微生态制剂等在IBD治疗中已有初步疗效; (4)IBD患者肠道内真菌群落的改变是继发于肠道细菌群落的失衡还是IBD的独立病原学因素, 有待进一步的研究. 本文就近年来人们对真菌菌群在IBD进展中的作用的研究性进展与微生态制剂在IBD治疗进展中的潜在应用价值进行简要的综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 真菌菌群; 炎症性肠病; 微生物群失调; 微生态制剂

核心提要: 真菌是人类肠道微生物中的重要组成部分, 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者存在肠道微生态失衡, 真菌的异常定植参与了IBD的发生或疾病进展, 关注肠道微生态, 通过微生态制剂等干预手段恢复肠道真菌菌群平衡将为IBD等相关疾病的治疗提供新的治疗手段.

李亚周, 江慧琴, 秦阳华. 肠道真菌菌群和炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1528-1535 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1528.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1528

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)从广义上来讲是以肠道炎症为主要表现的不同疾病的总称, 如感染性肠炎、中毒性肠炎、放射性肠炎、自身免疫性肠炎及慢性非特异性肠炎等; 而狭义上的IBD是一种病因不明的慢性肠道炎症性疾病, 只包括两个独立的疾病, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 由于二者具有共同的流行病学特征, 都有慢性、自发性、间歇发作的病程和某些相同或相近的发病机制, 故一般将他们统称为IBD. IBD虽属于“罕见病”范畴, 但近年来UC和CD都是呈明显的逐年直线增长的趋势[1], 统计数据显示, 全球范围内至少有五百万IBD. 在中国, 近10年间IBD总病例约35万, 值得注意的是, IBD患者数还在逐年增加, 与前10年相比, 近10年IBD总病例数增长约超过24倍, 其中, CD患者数量增长也超过15倍, 这些数字为我们敲响了警钟, IBD应尽早得到关注和重视.

CD和UC这两种疾病主要影响肠道黏膜, 导致肠道出现炎症、糜烂、溃疡和出血, 通常以持续性肠道非特异性炎症为特征, 临床表现为腹痛、腹泻和便血等, 目前临床仍无特效的治愈手段. 目前来说, IBD的病因还不是很清楚, 随着分子生物学、分子遗传学、现代免疫学与现代微生物学的飞速发展, 人们对IBD的认识不断增加, 有关IBD发病机制的研究也在不断地完善更新, 不再单纯认为其发病是单一的因素即免疫反应异常, 还可能涉及环境、感染、遗传、肠道微生态、免疫等各种因素[2-4], 这些因素共同参与或者促进了肠道炎症、黏膜损害和影响后续的黏膜修复. 在环境因素方面, IBD发病率存在明显的地区性差异, 也有研究表明吸烟可以增加患CD的风险, 却对UC患者起着保护作用. 在感染因素方面, 有学者认为微生物引起的感染可以作为一个引发肠道炎症反应的触发点. 在遗传因素方面, IBD发病存在种族差异、家族聚集现象以及单卵双胞胎的高共患率, IBD是多基因疾病, 目前公认的IBD易感基因有*NOD2/CARD15*基因、*ATG16L*基因、*IRGM*基因以及*IL-23R*基因[5]. 免疫因素被公认是IBD发病机制中极为重要的一个因素, 正常人肠道中有两道屏障: 黏膜上皮屏障和天然/获得性免疫屏障, 而IBD患者这两屏障功能出现异常导致无法抵御肠道致病微生物而引发炎症反应. 同时越来越多证据[6-8]表明, 肠道微生物群落也参与IBD的发病机制, 动物模型显示, 特发性慢性结肠炎可能完全是因为肠内菌群失调而致, 大多数动物在无菌环境中不发生结肠炎, 但是当肠道菌群内环境发生改变时会迅速发生. 肠道微生物群落对IBD发病不可或缺; IBD患者肠道菌群多样性与健康人存在差异; 真菌的分布异常也可能是参与了IBD的发生或者疾病进展[9]; 真菌微生物可以作为治疗IBD的指标, 其中粪便微生物移植、微生态制剂等在IBD治疗中已有初步疗效. 因此, 有关真菌菌群与IBD的相互作用的研究, 不仅可以增加或完善IBD的发病与进展机制, 还可以为其治疗寻找新的途径与防治.

真菌是一种真核生物, 最常见的真菌是各类蕈类, 也包括霉菌和酵母. 现在已经发现

研发前沿

微生态疗法是否可以作为IBD预防策略或者改善结肠炎、肠道真菌群落的丰度性特征及功能等是该领域亟待研究的问题.

创新盘点

更多的研究需要进一步探究真菌与细菌之间的相互影响以及如何合理用药防治菌群失衡进而导致肠道炎性的加重. 利用益生菌的生物活性拮抗致病菌为IBD的治疗提供了一种新的思路. 除此之外, 随着高通量测序和生物信息分析技术的发展, 宏基因组学应用于探究IBD相关肠道真菌分布特征及功能.

了7万多种真菌, 估计只是所有存在的一小半. 真菌是人类肠道微生物中的重要组成成员, 近年来随着分子生物学技术特别是二代测序技术的飞速发展, 人们对消化道中真菌的认识取得了很大的进展, 对于真菌的研究逐渐重视起来. 研究[10,11]表明, 真菌在消化道中存在正常定植, 而真菌的分布异常也可能参与了肠道炎性反应的发生或者加重, 炎性真菌与抗炎真菌在IBD的发生过程中有着不一般的作用. 另外, 人们对于真菌在IBD中的诊断与治疗方面所发挥的作用也进行了大量的探索及研究. 本文就IBD与肠道真菌菌群的相关领域研究所取得的进展进行简要概述, 希望能够增强人们对于该领域的研究兴趣及推动IBD相关真菌研究的进展.

1 肠道菌群与IBD

长久以来, IBD的发病机制一直困扰着人们. 多种因素综合分析已经成为目前研究的一种趋势[12-14]. 虽然, 最初关注的主要是环境、遗传和免疫因素对于IBD发生的作用, 但是也没有忽略感染、肠道菌群对于肠病炎症性反应所发挥的作用. 随后的研究也逐渐证实, 肠道菌群的平衡对于维持人体的健康很重要, 其在IBD疾病的发生、进展、治疗中有着极其重要的意义.

以前认为, 胎儿肠道内是无菌的, 出生后才有细菌在其肠道定植生长. 而近年来有研究[15]表明, 在健康新生儿的脐带血与孕鼠的羊水中分离出含量较低、种类单一的细菌, 这给了我们提示胎儿体内并不是完全无菌, 可能已经有来自母体的细菌定植. 人体肠道内存在由细菌、真菌、病毒、寄生虫及其他真核生物等组成的庞大而复杂的微生物群落. 肠道的菌群主要可以分为生理性细菌、条件致病菌、病原菌. 生理状态下, 正常成人肠道内含有近500多种细菌, 主要是由厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌组成[16]. 实验性结肠炎动物模型均是在有肠道细菌时发生的, 转基因或者敲除基因方法造成免疫缺陷的IBD动物模型, 在肠道无菌环境下不会发生肠道炎症, 但如果重新恢复肠道的正常菌群状态, 则可出现肠道炎症, 这可以说明肠道菌群成分的存在对IBD的发病有着不可或缺的影响. 有研究[17,18]认为回肠黏膜上皮侵袭性大肠杆菌及副结核分枝杆菌定植与CD存在密切关系, 但仅具有相似的肠炎症状, 相关研究结论也并不一致; 也有分析表明, 较低水平杆菌与IBD有关, 尤其是在疾病活动期.

IBD住院患者与门诊艰难梭菌感染患者都较常见, 而IBD与艰难梭菌感染性腹泻都具有腹痛、腹泻及低热等相似的肠炎症状, 但是二者是怎样的因果关系尚无定论. 目前认为, 肠道菌群可能参加了IBD的发生或者复发的风险[19]. 近年来, 也有许多学者更加关注肠道菌群的失衡在IBD患者中所表现的特征[20]. 在过去几年中, 人类微生物组项目和人体肠道宏基因组研究计划等相关研究组建立了一个关于肠道微生物群的目录, 该目录目前包括6000万条预测基因, 600个微生物参考基因组, 有学者[21]通过16S rRNA高通量测序等方法对IBD患者体内细菌进行鉴定, 与健康对照组相比得出IBD患者体内菌群多样性显著减少. Manichanh[22-24]等发现恢复期CD患者较健康人群粪便菌落中硬壁菌门多样性降低, 以柔嫩梭菌最为显著. 华大基因研究院通过对欧洲124个成人个体肠道宏基因组进行测序, 也证实了IBD患者与健康个体间粪便细菌丰度存在差异. 另外, 有研究报道, 肠道菌群及代谢产物对于IBD也有重要的影响, 表现为UC患者肠道内柔嫩酸梭菌、球形梭菌等产丁酸细菌含量降低, 产短链脂肪酸的相关细菌种属含量下降、而硫酸盐还原菌的含量增加. Madsen[25]探讨了先天性白介素-10(interleukin-10, IL-10)缺陷小鼠肠道通透性增高与肠道炎症的关系, 提示先天性IL-10缺陷小鼠对肠道菌群的黏膜免疫反应先于肠道炎症反应发生异常, 提示肠道菌群对肠道通透性改变有影响. 总体来说, 肠道菌群的失调可能是IBD的触发点[26]. 诱发肠道炎性反应的因素有: (1)肠道致病菌分泌肠毒素使得肠上皮通透性增加; (2)致病菌分泌免疫抑制蛋白引起肠道黏膜免疫失调; (3)致病菌对肠上皮细胞的持续损伤. 肠道菌群的生物学功能包括维持肠道的正常结构和生理功能, 拮抗病原微生物的定植和入侵, 还有通过感染或刺激调控人体的免疫功能.

2 IBD的治疗新进展

近年来, IBD在我国的发病率逐年上升, 对于患者的生活质量造成了严重的影响, 但是目前尚无特效的方法治愈此病. 传统的IBD治疗方案[27]是建立在糖皮质激素、氨基水杨酸制

剂、免疫抑制剂的基础上. 随着对IBD机制的深入研究, 多种生物制剂及小分子药物得到研发, 为IBD的治疗提供了新思路新方法[28]. 治疗IBD的生物制剂主要包括抗炎细胞因子、促炎细胞因子抑制剂、细胞黏附分子抑制剂、T细胞抗体等. 抗肿瘤坏死因子-α抗体是目前应用最多、最广的治疗IBD的生物制剂, 其中在英夫利西单抗应用的基础上又研发出人源化的阿达木单抗、戈利木单抗. 近期研究[29]表明, 阿达木单抗对传统治疗无应答的中重度CD患者可以有效地减少其术后复发. 研究[30]表明, 中重度UC患者对于黏附分子抑制剂有良好的耐受性. 另外, IBD患者还可以接受IL-1、IL-2、IL-6等受体抗体的治疗. 例如, UC患者在接受IL-2受体抗体治疗后, 其临床症状、内镜下表现及生活质量均有所改善. 最近研究[31]进展表明, 粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)对于IBD治疗具有很高的有效率, 也有实验表明[32]艰难梭菌感染的IBD患者在采用FMT治疗后病情有所控制. 但FMT因在制备与移植途径还面临着许多问题, 所以还有待进一步的研究及推广. 除上述的治疗方式之外, 高压氧、干细胞移植、微生态制剂、中医中药治疗等也逐渐成为了IBD治疗中的研究热点. 新制剂的出现及新方法、新理念的提出虽然提供了更多选择, 但药物、手术治疗仍然是主体, 联合用药及适合特定人群的个体化治疗也逐渐成为趋势.

3 肠道真菌与IBD的联系

真菌是人类肠道微生物的重要组成成员, 分为共生真菌与寄生真菌两类, 不同真菌对宿主健康的影响也不同. IBD患者结肠黏膜均可以检测到真菌序列, 但其在肠道微生物群落的比重非常低(0.1%左右), 但真菌群落构成变化明显, 多样性显著增高. 随着二代测序技术的发展, 人们以分子生物学为手段, 对真菌18S rRNA和内转录间隔区进行扩增、测序与比对等, 证实正常真菌在肠道的定植表现为从回肠、盲肠、近端结肠至远端结肠依次递增的趋势. Schulze与Sonnenborn[33]的研究显示, 绝大部分健康人群可以在肠道检测到真菌. Sokol等[34]通过观察235名IBD患者与38名健康者的粪便微生物群的细菌与真菌组成, 发现IBD患者担子菌门与子囊菌门的比例增加, 其中促炎真菌如白色念珠菌占比增加, 抗炎真菌如酵母菌占比减少. 临床研究[35]显示, IBD患者肠黏膜真菌的定植密度高于健康人群. Iliev等[36]的动物实验也证实, 葡聚糖硫酸钠诱导的肠炎小鼠肠道中致病真菌念珠菌属与毛孢子菌属的数量明显增加, 而非致病真菌数量明显较少, 提示真菌的分布异常也可能参与了肠道炎性反应的发生或者进展. 同时也有实验[37]论证, IBD患者在接受激素、免疫抑制剂、生物制剂等药物治疗中, 肠道内或外的真菌分布也会发生相应的继发性改变. 目前有证据表明真菌及其菌落可能参与IBD, 特别是CD的发病机制. 虽然有动物模型研究[38]证实白色念珠菌可加重结肠炎鼠类模型的肠道炎症反应, 但是以白色念珠菌为代表的肠道单个真菌种属还无法完全解释IBD的发病, 肠道真菌群落的整体变化可能参与了IBD的发病机制.

真菌菌群失调的研究也包括酵母样真菌, 酵母样真菌在人类胃肠系统中也广泛存在. 与其他酵母品种不同, 酿酒酵母细胞壁的抗体主要存在于CD患者血清中, 可以区分CD与UC. 酿酒酵母因不能分解嘌呤而导致肠道累积尿酸, 进而加重了CD炎症. 犹他大学科学家使用小鼠研究[39]表明, 酵母样真菌可能加重IBD的症状. 研究者将每种类型的酵母给予已经用化学物质处理以诱导IBD样症状的小鼠, 发现喂食了酿酒酵母的IBD小鼠症状恶化. 肠道中含有的共生霉菌可能参与IBD的发生发展, 霉菌细胞壁成分β-葡聚糖可以影响肠道组织相关炎症因子表达. 研究人员通过采用dnTGFβRII肠炎小鼠模型及野生型小鼠给予β-葡聚糖灌胃给药, 发现霉菌细胞壁成分β-葡聚糖可加重dnTGFβRII肠炎小鼠模型中肠道炎症及相关炎症因子的表达, 而对野生型小鼠肠道炎症无明显影响[40], 提示其在CD发病机制中可能发挥重要作用.

4 肠道真菌在IBD诊断与治疗情况

临床研究[41,42]证实那些对常规药物疗效不佳的IBD发生与*Dectin-1*基因表达的单核苷酸多态性显著相关, 提示Dectin-1在抵抗肠道炎性反应中扮演着重要作用, Dectin-1的蛋白质, 由白细胞产生并被免疫系统用于检测和杀死真菌. 在该疾病的动物模型中, 研究人员发现该蛋白质对于防止由本地真菌引起的炎症是重要的.

应用要点
抗酵母属抗体、微生态制剂对IBD及其并发症的治疗具有潜在的应用前景.

同行评价
该述评对肠道真菌在IBD发病的作用机制、诊断及治疗价值进行了较为全面和系统的回顾和分析. 目前, 许多研究表明肠道微生态与IBD的发病有着较为密切的关系, 大多数的研究是有关肠道细菌的研究, 而作为其中的重要组成部分真菌的研究并不是很多, 因此该综述的系统分析和论述对今后开展深入的研究具有实际价值和意义. 对肠道真菌在IBD的作用机制的认识和治疗提供新的途径.

并且这种抗炎作用很可能是通过抗真菌感染而实现的. 白色念珠菌是哺乳动物胃肠道中含量最多的一种真菌, 有小鼠实验提示白色念珠菌的致炎作用更可能发生在肠道黏膜损伤之后. Sokol等[34]的研究结果表明, 真菌微生物可以辅佐IBD的治疗, 为了恢复肠道平衡, 可以将促炎真菌作为指标, 或者为患者补充抗炎真菌. 也有研究[43]表明真菌可能影响人源性抗IL-17A多克隆抗体对CD的治疗.

目前国外已把抗酵母属Cerevisiae抗体(anti-sacchromyces cerevisia antibody, ASCA)相关研究应用于CD临床检测, 但国内的研究还比较稀少. ASCA可直接作用于酵母属细胞壁磷肽甘露聚糖部分, 包括IgG、IgA是临床上诊断CD患者的一类重要的血清学标志物[44], 其与抗白色念珠菌抗体效价有明显的正相关. 也有学者认为, 白色念珠菌细胞壁上有与酿酒酵母菌类似的低聚甘露糖结构, 因而ASCA的产生可能是起源于白色念珠菌的刺激[45]. 有研究发现患有活动性和新诊断的CD患者的粪便ASCA水平较高. 粪便ASCA检测具有很好的辅助诊断和判断病情的潜在价值, 研究数据[46]表明粪便ASCA水平可以作为评估疑似或已知IBD的患者的新型非侵入性生物标志物, ASCA的检测可以更好地识别儿童和青少年CD患者对治疗的反应.

微生态制剂主要包括益生菌、益生元和合生元三大类. 许多益生菌最初是从胃肠道分离出来的, 益生菌制剂作为临床上治疗IBD应用最为广泛的微生态制剂, 其主要作用是促进有益微生物的生长, 改善IBD相关肠道炎症及微生态失调. 常用的益生菌制剂有乳酸杆菌类、多菌株混合制剂及布拉氏酵母菌等. Cuslandi等[47]使用恢复真菌菌群平衡治疗UC, 对于激素治疗无效的患者在使用美沙拉嗪的同时使用酵母菌, 治疗的24例患者中17例获得了临床缓解, 提示恢复真菌菌群平衡能有效治疗UC.

酵母是一种真菌, 其生物学特性与细菌完全不同. 布拉酵母菌是目前认为唯一对人体有益的肠道真菌, 其制剂已经应用于临床治疗. 布拉酵母菌并非常驻菌群, 需要每天用药才能维持其在肠道中的稳定存在. 有研究[48]报道, 布拉酵母菌可以抑制病原微生物在肠道的定植、改善肠道屏障与通透性、阻止致病菌的定植与入侵、免疫调节分泌抗炎因子(IL等), 提示益生真菌可以改善IBD患者的肠道炎症反应. 布拉酵母菌是一种生理性真菌制剂, 不会将耐药基因传递给致病菌, 其对酸碱度有较强的耐受性, 能够很快地在肠道内达到有效浓度, 是安全的微生态制剂[49]. 布拉氏酵母有提高肠黏膜营养的作用, 能合成维生素B、过氧化氢、细菌素等某些代谢产物, 布拉氏酵母对胃酸、胆汁、抗生素等耐受, 其通常被用来治疗或辅佐治疗胃肠相关疾病[50].

5 肠道真菌与IBD的研究前景

通过研究宿主微生物群中真菌的成分作用还有其与肠道细菌的相互作用, 将有益于制定一个合适的针对真菌微生物群的治疗策略. 当前研究[34]已经证实IBD患者肠道中真菌分布异常, 有肠道炎性真菌, 也有肠道抗炎真菌. 但是还不清楚肠道真菌的改变是在肠道炎性反应中原发形成的, 还是继发于肠道细菌等其他菌群的改变. 真菌及其分泌产物是否能促进耐受性宿主的免疫应答? 宿主细胞与自吞噬作用对细胞内病原体的反应在CD的发病过程中起着怎样的作用? 随着高通量测序和生物信息分析技术的发展, 宏基因组学在探究IBD相关肠道真菌分布特征及功能具有很好的研究前景[51,52], 对人类挖掘具有应有潜力的肠道新基因资源具有重要的理论意义和现实意义. IBD与真菌的关系值得深入研究, 未来有望发现IBD相关真菌靶向治疗的新分子.

微生态疗法是否可以作为IBD预防策略或者改善结肠炎? 目前健康及疾病状态下肠道真菌群落的丰度、多样性特征及功能远不及细菌菌落研究的透彻. 更多的研究需要进一步探究真菌与细菌之间的相互影响以及如何合理用药防治菌群失衡进而导致肠道炎性的加重. 利用益生菌的生物活性拮抗致病菌为IBD的治疗提供了一种新的思路, ASCA IgG、IgA与CD疾病发病年龄及活动度相关性, 能否为CD临床亚型提供分类指标, 为IBD发展及预后有所提示, 布拉酵母菌的独特生物学特性显示了更好的应用前景[53]. 益生真菌制剂作为一种安全有效、无不良反应的治疗方法, 尽管还缺乏大样本、随机、双盲、对照的临床实验, 但其应用于临床治疗IBD的前景充满着希望. 真菌对肠道炎性反应起到促进或者抑制的作用, 虽然

尚不清楚肠道真菌与炎性肠病的因果关系[54], 但是, 真菌在缓解肠道炎症反应, 维持肠道健康所起的作用还有待进一步挖掘.

6 结论

近年来关于真菌菌群参与肠道炎症性反应、真菌异常分布、肠道微生态失调、益生菌、微生态制剂等知识的研究不断深入. 益生真菌如布拉酵母菌可以抑制病原微生物在肠道的定植、改善肠道屏障与通透性、阻止致病菌的定植与入侵、免疫调节分泌抗炎因子(IL等), 从而改善IBD患者的肠道炎症反应, 为IBD的治疗提供了一种新的思路. 而深入认识IBD的发病机制及其与真菌之间的相互影响将可以为IBD的诊断与治疗带来新的希望[55].

7 参考文献

1 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]

2 艾静, 王承党. 遗传与环境因素在炎症性肠病发病机制中的作用研究. 国际消化病杂志 2014; 34: 110-113

3 Miyoshi J, Chang EB. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Transl Res* 2017; 179: 38-48 [PMID: 27371886 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.06.002]

4 Tomkovich S, Jobin C. Microbiota and host immune responses: a love-hate relationship. *Immunology* 2016; 147: 1-10 [PMID: 26439191 DOI: 10.1111/imm.12538]

5 曾骏成, 岑俊威, 周宇. 炎症性肠病易感基因单核苷酸多态性的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 465-467

6 Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhya I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1192-1210 [PMID: 24574795 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1192]

7 王子恺, 杨云生, 孙刚, 彭丽华. 肠道微生物群落与炎症性肠病关系研究进展. 中国微生态学杂志 2013; 25: 1360-1363

8 Peloquin JM, Nguyen DD. The microbiota and inflammatory bowel disease: insights from animal models. *Anaerobe* 2013; 24: 102-106 [PMID: 23603043 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2013.04.006]

9 Richard ML, Lamas B, Liguori G, Hoffmann TW, Sokol H. Gut fungal microbiota: the Yin and Yang of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 656-665 [PMID: 25545379 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000261]

10 Standaert-Vitse A, Sendid B, Joossens M, François N, Vandewalle-El Khoury P, Branche J, Van Kruiningen H, Jouault T, Rutgeerts P, Gower-Rousseau C, Libersa C, Neut C, Broly F, Chamaillard M, Vermeire S, Poulain D, Colombel JF. Candida albicans colonization and ASCA in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1745-1753 [PMID: 19471251 DOI: 10.1038/ajg.2009.225]

11 Parfrey LW, Walters WA, Knight R. Microbial eukaryotes in the human microbiome: ecology, evolution, and future directions. *Front Microbiol* 2011; 2: 153 [PMID: 21808637 DOI: 10.3389/fmicb.2011.00153]

12 余世界, 董卫国. 炎症性肠病发病机制的研究新进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 124-126

13 Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 313-323 [PMID: 19343057 DOI: 10.1038/nri2515]

14 Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]

15 任亚方, 王琍琍. 新生儿肠道细菌定植研究进展. 国际儿科学杂志 2010; 37: 101-103

16 杜慧真. 肠道微生态与人体健康. 第四届全国中西医结合营养学术会议, 2013. 中国海南海口, 2013: 4

17 Ellingson JL, Cheville JC, Brees D, Miller JM, Cheville NF. Absence of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis components from Crohn's disease intestinal biopsy tissues. *Clin Med Res* 2003; 1: 217-226 [PMID: 15931311 DOI: 10.3121/cmr.1.3.217]

18 Dalton JP, Desmond A, Shanahan F, Hill C. Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in patients with Crohn's disease is unrelated to the presence of single nucleotide polymorphisms rs2241880 (ATG16L1) and rs10045431 (IL12B). *Med Microbiol Immunol* 2014; 203: 195-205 [PMID: 24522266 DOI: 10.1007/s00430-014-0332-7]

19 闫一帆, 姜敏, 孙明军. 炎症性肠病与肠道菌群. 国际消化病杂志 2015; 35: 84-87

20 杨文静, 刘占举. 肠道菌群失衡在炎症性肠病中的作用. 胃肠病学 2015; 20: 691-694

21 Walker AW, Martin JC, Scott P, Parkhill J, Flint HJ, Scott KP. 16S rRNA gene-based profiling of the human infant gut microbiota is strongly influenced by sample processing and PCR primer choice. *Microbiome* 2015; 3: 26 [PMID: 26120470 DOI: 10.1186/s40168-015-0087-4]

22 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]

23 Pascal V, Pozuelo M, Borruel N, Casellas F, Campos D, Santiago A, Martinez X, Varela E, Sarrabayrouse G, Machiels K, Vermeire S, Sokol H, Guarner F, Manichanh C. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 813-822 [PMID: 28179361 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313235]

24 Panda S, Guarner F, Manichanh C. Structure and functions of the gut microbiome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014; 14: 290-299 [PMID: 25022563 DOI: 10.2174/1871530314666140714120744]

25 Madsen KL, Malfair D, Gray D, Doyle JS, Jewell LD, Fedorak RN. Interleukin-10 gene-deficient mice develop a primary intestinal permeability

defect in response to enteric microflora. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 262-270 [PMID: 10579119 DOI: 10.1097/00054725-199911000-00004]
26 Sun L, Nava GM, Stappenbeck TS. Host genetic susceptibility, dysbiosis, and viral triggers in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 321-327 [PMID: 21483258 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834661b4]
27 周星璐, 潘文胜. 炎症性肠病内科治疗进展. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 1214
28 牛小娟, 许静涌, 宋京海. 炎症性肠病生物治疗的进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3514-3519
29 Hussey M, Mc Garrigle R, Kennedy U, Holleran G, Kevans D, Ryan B, Breslin N, Mahmud N, McNamara D. Long-term assessment of clinical response to adalimumab therapy in refractory ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 217-221 [PMID: 26587866 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000515]
30 Wei X, Kenny JR, Dickmann L, Maciuca R, Looney C, Tang MT. Assessment of Disease-Related Therapeutic Protein Drug-Drug Interaction for Etrolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 693-704 [PMID: 26412221 DOI: 10.1002/jcph.649]
31 Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, Sokol H, Arkkila P, Pintus C, Hart A, Segal J, Aloi M, Masucci L, Molinaro A, Scaldaferri F, Gasbarrini G, Lopez-Sanroman A, Link A, de Groot P, de Vos WM, Högenauer C, Malfertheiner P, Mattila E, Milosavljević T, Nieuwdorp M, Sanguinetti M, Simren M, Gasbarrini A. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66: 569-580 [PMID: 28087657 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017]
32 Fischer M, Kao D, Kelly C, Kuchipudi A, Jafri SM, Blumenkehl M, Rex D, Mellow M, Kaur N, Sokol H, Cook G, Hamilton MJ, Phelps E, Sipe B, Xu H, Allegretti JR. Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory Clostridium difficile Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2402-2409 [PMID: 27580384 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000908]
33 Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(51-52): 837-842 [PMID: 20062581 DOI: 10.3238/arztebl.2009.0837]
34 Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, Liguori G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Langella P, Skurnik D, Richard ML, Beaugerie L. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2016 Feb 3 *[Epub ahead of print]* [PMID: 26843508 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310746]
35 Ivanov II, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe* 2012; 12: 496-508 [PMID: 23084918 DOI: 10.1016/j.chom.2012.09.009]
36 Iliev ID, Funari VA, Taylor KD, Nguyen Q, Reyes CN, Strom SP, Brown J, Becker CA, Fleshner PR, Dubinsky M, Rotter JI, Wang HL, McGovern DP, Brown GD, Underhill DM. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science* 2012; 336: 1314-1317 [PMID: 22674328 DOI: 10.1126/science.1221789]
37 Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1133-1139 [PMID: 20145610 DOI: 10.1038/ajg.2010.9]
38 Mason KL, Erb Downward JR, Mason KD, Falkowski NR, Eaton KA, Kao JY, Young VB, Huffnagle GB. Candida albicans and bacterial microbiota interactions in the cecum during recolonization following broad-spectrum antibiotic therapy. *Infect Immun* 2012; 80: 3371-3380 [PMID: 22778094 DOI: 10.1128/IAI.00449-12]
39 Chiaro TR, Soto R, Zac Stephens W, Kubinak JL, Petersen C, Gogokhia L, Bell R, Delgado JC, Cox J, Voth W, Brown J, Stillman DJ, O'Connell RM, Tebo AE, Round JL. A member of the gut mycobiota modulates host purine metabolism exacerbating colitis in mice. *Sci Transl Med* 2017; 9: pii eaaf9044 [PMID: 28275154 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf9044]
40 刘倩. 霉菌细胞壁β-葡聚糖对溃疡性结肠炎肠道粘膜免疫的影响. 上海: 上海交通大学, 2014
41 Marakalala MJ, Kerrigan AM, Brown GD. Dectin-1: a role in antifungal defense and consequences of genetic polymorphisms in humans. *Mamm Genome* 2011; 22: 55-65 [PMID: 20700596 DOI: 10.1007/s00335-010-9277-3]
42 de Vries HS, Plantinga TS, van Krieken JH, Stienstra R, van Bodegraven AA, Festen EA, Weersma RK, Crusius JB, Linskens RK, Joosten LA, Netea MG, de Jong DJ. Genetic association analysis of the functional c.714T> G polymorphism and mucosal expression of dectin-1 in inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2009; 4: e7818 [PMID: 19915667 DOI: 10.1371/journal.pone.0007818]
43 Colombel JF, Sendid B, Jouault T, Poulain D. Secukinumab failure in Crohn's disease: the yeast connection? *Gut* 2013; 62: 800-801 [PMID: 23232049 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304154]
44 Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, Liu Z. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis* 2016; 34: 90-97 [PMID: 26982193 DOI: 10.1159/000442934]
45 Standaert-Vitse A, Jouault T, Vandewalle P, Mille C, Seddik M, Sendid B, Mallet JM, Colombel JF, Poulain D. Candida albicans is an immunogen for anti-Saccharomyces cerevisiae antibody markers of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1764-1775 [PMID: 16697740 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.009]
46 Tang V, Valim C, Moman R, Richman A, Zhou J, Ramgopal V, Albert R, Boone JH, Rufo PA. Assessment of Fecal ASCA Measurement as a Biomarker of Crohn Disease in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 248-253 [PMID: 27111346 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001244]
47 Guslandi M. Role of Probiotics in Crohn's Disease

and in Pouchitis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 Suppl 1: S46-S49 [PMID: 26447964 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000351]
48 Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005; 94: 44-47 [PMID: 15858959 DOI: 10.1080/08035250410022521]
49 郑翠芳, 黄瑛. 布拉酵母对炎症性肠病的治疗作用. 微生物与感染 2009; 4: 191-192
50 姬劲峰, 熊丽丽. 布拉氏酵母菌应用于肠内营养治疗的效果观察. 数理医药学杂志 2015; 28: 1060-1061
51 叶丹丹, 樊萌萌, 关琼, 陈红菊, 马占山. 宏基因组研究的生物信息学平台现状. 动物学研究 2012; 33: 574-585
52 Dinwiddie DL, Bracken JM, Bass JA, Christenson K, Soden SE, Saunders CJ, Miller NA, Singh V, Zwick DL, Roberts CC, Dalal J, Kingsmore SF. Molecular diagnosis of infantile onset inflammatory bowel disease by exome sequencing. *Genomics* 2013; 102: 442-447 [PMID: 24001973 DOI: 10.1016/j.ygeno.2013.08.008]
53 楚杰, 郭刚, 刘可春. 布拉酵母菌防治肠道疾病的研究进展. 中国微生态学杂志 2013; 25: 482-484
54 Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 2017; 152: 327-339.e4 [PMID: 27769810 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.012]
55 Chehoud C, Albenberg LG, Judge C, Hoffmann C, Grunberg S, Bittinger K, Baldassano RN, Lewis JD, Bushman FD, Wu GD. Fungal Signature in the Gut Microbiota of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1948-1956 [PMID: 26083617 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000454]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1536-1542

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1536

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

BCAT1促进肿瘤发生发展的研究进展

赖爱军, 谢斌辉

背景资料

恶性肿瘤对人类的威胁日益突出, 其发病率和死亡率逐年上升, 已成为目前最常见的死亡原因之一. 尽管采取综合治疗方式虽可以提高部分患者生存率, 但是仍不能有效降低其复发率. 明确恶性肿瘤的发生、发展机制可为靶向药物治疗提供靶点.

赖爱军, 赣南医学院 江西省赣州市 341000

谢斌辉, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科 江西省赣州市 341000

赖爱军, 在读硕士, 主要从事消化系疾病的研究.

作者贡献分布: 文献收集与写作由赖爱军完成; 谢斌辉负责审校.

通讯作者: 谢斌辉, 主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科.
xiebinhui2008@163.com
电话: 0797-8283906

收稿日期: 2017-03-21
修回日期: 2017-04-13
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-06-18

Role of BCAT1 in tumor occurrence and development

Ai-Jun Lai, Bin-Hui Xie

Ai-Jun Lai, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Bin-Hui Xie, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Bin-Hui Xie, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. xiebinhui2008@163.com

Received: 2017-03-21
Revised: 2017-04-13
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-06-18

Abstract

Branched chain amino transaminase 1 (BCAT1) is a key enzyme that catalyzes the metabolism of branched chain amino acid. Research has proven that BCAT1 is highly expressed in a variety of malignant tumors, and closely related to tumor cell proliferation, metastasis and invasion. In this article, we will review the physical and chemical properties and biological functions of BCAT1 as well as its role in tumor occurrence and development.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Malignant tumor; Branched chain amino acid transaminase 1; Branched chain amino acids

Lai AJ, Xie BH. Role of BCAT1 in tumor occurrence and development. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1536-1542 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1536.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1536

摘要

支链氨基酸转移酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)是催化支链氨基酸代谢的关键酶. 国内外研究已证实BCAT1在多种恶性肿瘤中呈现高表达, 并提示与肿瘤细胞增殖、转移及侵袭密切相关. 本文拟就BCAT1的理化性质、生物学功能及其与肿瘤发生、发展的相关研究进行简要综述, 为进一步研究BCAT1与恶性肿瘤的关系提供线索.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 恶性肿瘤; 支链氨基酸转移酶1; 支链氨基酸

同行评议者

陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 赵鹏伟, 讲师, 内蒙古医科大学基础医学院

核心提要: 支链氨基酸转移酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)是催化支链氨基酸代谢的关键酶之一, 发现可促进多种类型的肿瘤进展, 已经有研究探索以BCAT1为靶点, 作用于脑恶性肿瘤的靶向抑制剂. 希望通过本文综述, 能让更多的学者致力于BCAT1与肿瘤的研究.

赖爱军, 谢斌辉. BCAT1促进肿瘤发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1536-1542 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1536.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1536

0 引言

恶性肿瘤是临床常见疾病, 进入新世纪以来随着环境污染的加剧、人口老龄化进程加快及现代生活方式的改变等因素影响, 我国恶性肿瘤发病率和死亡率越来越高. 据中国癌症中心报告2015年约430万新增癌症病例和约280万癌症死亡病例[1]. 恶性肿瘤严重威胁患者健康和生命, 正成为中国乃至全球首要的死亡原因和重要的公共卫生问题. 因此针对恶性肿瘤发病机制的研究始终是医学研究的热点问题.

肿瘤基因组学和蛋白质组学发现了很多类型肿瘤的特定生物标志物. 研究发现支链氨基酸转移酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)作为催化支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAA)代谢的关键酶[2], 被证实在多种恶性肿瘤中呈现高表达; 同时, 相关体外实验显示BCAT1能促进癌细胞增殖、侵袭及转移. 本文将就BCAT1在促进相关肿瘤发生、发展过程的研究做一简要综述, 并分析探讨BCAT1可能的致癌机制, 及其作为潜在的早期临床辅助诊断标记或治疗靶点的运用价值.

1 BCAT1的理化性质及生物学功能

BCAA包括L-缬氨酸(L-valine)、L-亮氨酸(L-leuine)和L-异亮氨酸(L-isoleuine), 因其疏水脂质链都具有分支的甲基基团, 又称之为分支链氨基酸[3]. Wang等[4]指出: 这3种氨基酸并非在同一时期被发现的, 亮氨酸是Proust于1819年首先从奶酪中分离出来的, 其化学结构为α–氨基异己酸, 并命名为亮氨酸. 异亮氨酸是Ehrlich于1904年首先从甜菜糖浆中分离出的; 后来又从多种蛋白质的胰酶水解物中制得, 并发现其化学组成与亮氨酸相同, 但理化性质各异, 故命名为异亮氨酸. 缬氨酸是1906年由Fisher分析出其结构为α-氨基异戊酸. BCAA作为人体必需氨基酸, 不仅是蛋白质的合成原料, 而且还具有特殊的生理和生物学功能, 亦可作为生物体能源[5].

*BCAT1*基因, 又名*ECA39*基因, 位于12p12-11区段, mRNA全长8191bp, 含11个外显子, 编码641个氨基酸, 其首先在畸胎瘤胞系中被发现[6]. 正常机体内, BCAT1位于胞质中, 主要表达于脑组织、脊髓及外周神经元等组织[7]. 与其对应的同工酶BCAT2常存在于线粒体中, 在人体各组织中均有表达[8]. BCAA分解代谢的第一步过程是通过胞质内的BCAT1或线粒体中的BCAT2同工酶将α-氨基转移至α-酮戊二酸盐, 产物为谷氨酸盐和相应的支链酮酸. 所生成的支链酮酸可进一步代谢成乙酰辅酶A和琥珀酰辅酶A, 进入三羧酸循环, 生成其他生物大分子合成所需的前体并为线粒体ATP的合成提供能量[9].

上世纪九十年代, Eden[10-12]研究指出BCAT1为c-MYC直接调控的作用靶点, 其在进化过程中高度保守, 并参与酵母细胞周期调控; 在活体小鼠实验中发现BCAT1能够诱导哺乳动物细胞凋亡. 近几十年来研究逐渐发现BCAT1在肥胖[13]、糖尿病[14]、非酒精性脂肪性肝炎[15,16]及阿尔茨海默症[17,18]等非肿瘤性疾病中高表达, 并提示参与疾病进展. 在对先天性再生障碍性贫血患者的研究中发现[19], 因类原始淋巴细胞基因突变导致BCAT1转录受阻, 进而引起造血不足, 由此得知BCAT1对维持造血细胞正常的增殖能力具有重要作用.

2 BCAT1促进肿瘤发生发展的相关研究

随着对BCAT1相关研究的不断发展, 越来越多的发现在恶性肿瘤中, BCAT1均呈现高表达, 并提示其在促进肿瘤细胞增殖、侵袭及转移发挥重要作用, 可能是相关肿瘤潜在临床辅助诊断生物标记或治疗靶点.

2.1 脑胶质瘤 脑胶质瘤是来自神经系统胶质细胞和神经元细胞, 也称神经上皮组织肿瘤, 是颅内最常见的恶性肿瘤, 占颅内原发肿瘤的35.26%-60.96%[20]. BCAA经BCAT转氨基作用为人体合成非必需氨基酸提供了重要的氮源, 而下调BCAA的分解代谢常导致神经功能障碍[21].

研发前沿

目前, 研究发现支链氨基酸转移酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)与肿瘤细胞增殖、转移及侵袭密切相关, 但其中具体的促癌机制尚未被完全认识, 有待进一步去探索. 后续展望包括基因敲除动物模型的建立, 信号通路关联的研究, 靶向药物的开发等可为明确恶性肿瘤的发生机制及治疗奠定基础.

相关报道
温州医科大学的专家研究发现过表达的BCAT1促进肝癌细胞的增殖, 提示较差的临床预后, 并且可通过引起自体吞噬, 增强了肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)对顺铂类的药物抗性. 为进一步研制相关HCC治疗药物提供了新思路.

由此可见BCAA对于维持正常神经功能起重要作用.

国外学者Tönjes等[21]研究发现, BCAT1在携带野生型IDH(IDH^{wt})的脑胶质瘤高表达, 而在突变型IDH(IDH^{mut})脑胶质瘤及正常脑组织中表达却并未明显升高. 德国癌症中心在尝试研制关于脑肿瘤治疗药物的系列研究发现: 相比较于IDH^{mut}脑胶质瘤, IDH^{wt}脑胶质瘤的一个重要区别即在于BCAT1的过量表达. 由此, 与通常使用的IDH1-R132H染色相似, BCAT1染色亦可用于相关脑脑胶质瘤的鉴别诊断; 在脑胶质瘤细胞系中, BCAT1的表达水平不仅有赖于其底物α-酮戊二酸的浓度, 而且过表达IDH^{mut}可以抑制BCAT1的表达; 同时, 在体外实验中发现抑制BCAT1在脑胶质瘤细胞的表达直接导致谷氨酸盐生成减少, 并且细胞的增殖与侵袭能力也随之下降; 不仅如此, 在运用脑胶质瘤移植小鼠模型中也发现, 在抑制BCAT1表达的情况下, 移植肿瘤的生长也显著受限[22]. 近年, 国内研究者[23]利用实时荧光定量PCR检测神经胶质瘤标本, 结果显示BCAT1与神经胶质瘤恶性程度呈正相关, 恶性程度越高其BCAT1表达水平越高. 基于以上研究发现, BCAT1的表达可作为脑胶质瘤诊断评估及治疗靶点的新颖标志物.

2.2 鼻咽癌 鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南方和东南亚地区最常见的肿瘤之一[24]. 流行病学调查及病因学研究[25]发现, NPC的发生发展与遗传因素、EB病毒和环境因素密切相关. 在对NPC发病机制的研究中发现, 以扩增为主的+12p12-11为NPC的早期事件, 并对NPC的发展起到至关重要的作用. 无独有偶, *BCAT1*基因即位于12p12-11区段.

国内学者周文等[26]系列研究指出: 利用半定量RT-PCR法对12p12-11区中与NPC可疑相关的候选基因进行检测中发现, BCAT1显著过表达. 进一步利用免疫组织化学法对BCAT1蛋白在鼻咽正常上皮、增生活跃、轻中度、重度增生和NPC组织中表达情况分析发现, BCAT1高表达在NPC轻度增生早期病理改变时就已出现. 在NPC组织中发现c-Myc和BCAT1的mRNA与蛋白呈现一个共表达的现象, 在敲除*c-Myc*基因的细胞系中发现BCAT1mRNA也随之下降; 提示c-Myc对*BCAT1*基因的表达具有调控作用. 不仅如此, 研究人员利用RNAi干扰NPC细胞内BCAT1表达后发现, 细胞增殖速度、运动能力及侵袭能力均不同程度下降[27]. 这些研究预示着BCAT1可能作为早期诊断NPC或进一步研制治疗药物的新分子靶点.

2.3 肝癌 肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)近年来发病率逐渐上升, 且是世界第 3位的肿瘤致死原因[28], 我国亦是肝癌高发地区[29]. 全球每年死于肝癌的患者高达75万余, 尽管HCC的疗效在近年有所提高, 但是由于大部分患者未能得到早期诊断, 且肝癌高复发率和早期转移, 肝细胞癌患者的预后仍然很差[30]. 对于HCC发生发展的分子机制的研究始终是世界各大肝病中心的研究重点.

早期国内学者Wang等[31]探讨了BCAT1蛋白在肝癌组织中的表达及与肝癌预后的相关性, 研究中收集了行肝癌切除术的患者标本51例, 对肝癌组织和癌旁组织采用免疫组织化学法检测BCAT1蛋白的表达并术后随访4.8-7年. 结果却并未发现BCAT1在肝癌中高表达. 然而近年最新文献已报道[32], 应用RT-qPCR与免疫蛋白印迹法检测BCAT1表达情况发现: 与HCC细胞相比, BCAT1在正常肝细胞L-02中表达量显著下降. 同样的, HCC细胞中BCAT1的表达量显著高于其在非肿瘤性肝组织中. 为进一步分析BCAT1表达在肝癌患者中的临床意义, 该研究选取部分肝癌患者探究BCAT1表达水平与性别、年龄、AFP水平、肿瘤大小、肿瘤数目、是否合并肝硬化、有无血管侵犯、 有无包膜形成及TMN分期等相关关系. 结果显示, BCAT1表达水平与肿瘤数目、血管侵犯和TNM分期密切相关. 并且术后随访发现, BCAT1高表达的往往提示肝癌预后不良. 进一步研究发现, 在肝癌细胞系中BCAT1表达与c-Myc表达呈正相关, 并且敲除c-Myc亦可下调BCAT1的表达. 结合活体实验, 同样在干扰BCAT1表达后, HCC细胞转移和侵袭能力也随之下降. 这些研究结果支持BCAT1为HCC细胞转移和侵袭关键分子的假说, 提示BCAT1是HCC诊断与治疗的潜在生物标志物. 后续的研究[33]发现, BCAT1表达通过引起自体吞噬, 增强了HCC对顺铂类的药物抗性. 为进一步研制相关HCC治疗药物提供了新思路.

2.4 结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤[34], 据全球癌症流

行病学数据库的数据分析, CRC整体发病率和死亡率基本稳定, 但其占全球恶性肿瘤发病、死亡比例却有所增加[35]. CRC除了首选手术切除治疗外, 结合病理结果常常需要术后辅助化疗, 而在结直肠联合化疗常常加用云芝多糖(coriolus versicolor polysaccharide, PSK)以延长其生存期. 国外学者在研究PSK在预测CRC远处转移及临床结局的潜在生物标记中发现[36], 比起没有远处转移的CRC, BCAT1在远处转移的CRC中显著高表达; 且BCAT1表达能够可靠的预测CRC是否发生远处转移. 该研究结果表明, BCAT1可作为预测晚期CRC是否远处转移的生物标记, 但是对是否可作为早期诊断标记却并未阐明. Mitchell等[37]在筛选CRC诊断的生物标记时发现, BCAT1在结直肠组织中多呈现甲基化.

Pedersen等[38]和Young等[39]指出, 甲基化的BCAT1和IKZF1在CRC中明显增多, 如此便在血浆里可能出现游离循环DNA. Pedersen在研究中收集了2015份计划行结肠镜检查或者行结肠手术等志愿者血样, 拟从中提取出循环DNA, 以此评价这一新型血液化验的准确性. 结果表明, 关于这两种生物标记的血液化验对于CRC的筛选实验是合理可行的, 并且鉴于高标的标志物在手术切除肿瘤后反而下降的现象, 这一血液化验亦可应用于监测CRC的复发情况[40]. 后续研究再次对比了该血液化验与癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)在监测CRC复发的作用时发BCAT1/IKZF1试验对于复发性结直肠的检出率两倍于CEA试验, 进一步证实了该血液化验在监测CRC复发的作用[41].

2.5 卵巢癌 卵巢恶性肿瘤是女性生殖器常见的三大恶性肿瘤之一, 由于卵巢位于盆腔深部, 早期症状隐匿, 鉴别诊断困难, 导致超过70%的患者就诊时已为晚期, 因此卵巢癌致死率居妇科恶性肿瘤首位[42]. 资料显示, FIGO Ⅰ期或Ⅱ期的卵巢癌患者5年生存率为70%-90%, 其中许多患者仅通过外科手术便可治愈, 而FIGOⅢ期或Ⅳ期的卵巢癌患者的5年生存率仅为20%[43]. 因此, 早期诊断对卵巢癌的预后有重要影响.

Wang等[44]指出*BCAT1*基因在低度恶性潜能肿瘤和高度恶性浆液性卵巢上皮肿瘤中呈现过量表达, 并提示BCAT1的表达与*BCAT1*基因显著低甲基化密切相关. 其后续研究进一步验证利用shRNA-BCAT1转染下调BCAT1表达是否会引起任何致癌效应的实验中发现, 在卵巢上皮癌细胞(epithelial ovarian cancer, EOC)中低表达的BCAT1减弱细胞增殖、转移及侵袭, 并抑制细胞循环周期; 而且, 抑制BCAT1导致脂质合成与蛋白质合成下降, 进一步代谢物组学分析显示更多的氨基酸和鞘质类物质被消耗, 提示BCAT1在EOC细胞新陈代谢过程中起重要作用. 为早期诊断和治疗EOC提出了新思路.

2.6 其他恶性肿瘤 在非精原细胞瘤[45]和成神经管细胞瘤[46]均有发现高表达的BCAT1mRNA或蛋白. 早期相关研究已证实*c-Myc*是BCAT1上游调控基因, 而最近研究发现在乳腺癌细胞系中Dot1L组蛋白甲基转移酶可作用调控BCAT1的表达, 并促进细胞增殖与转移[47].

创新盘点

以往的研究提示, 高表达的BCAT1与人类多种类型肿瘤的细胞增殖、侵袭与转移等密切相关, 但是关于其可能的促癌机制报道较少. 本文总结既往研究, 对BCAT1潜在的促癌机制进行分析; 为明确BCAT1与恶性肿瘤的关系提供了较为全面的理论依据.

3 BCATI潜在的致癌作用机制

如上所示, 在多种恶性肿瘤中均有发现高表达的BCAT1, 并提示参与了肿瘤发生发展过程. 综合现有研究, 提出以下几点BCAT1可能的潜在致癌机制: (1)BCAT1催化BCAA分解代谢为肿瘤提供能量; (2)BCAT1可协调某些癌基因的表达; (3)BCAT1引起肿瘤细胞对化疗的化学抗性或降低化学敏感性.

肿瘤引起恶病质, 与机体竞争营养素底物, 尤其是对氨基酸的利用, 故而引起机体氨基酸平衡紊乱, 因此肿瘤也被称为“氮陷井”[48]. Warburg effect描述肿瘤细胞对于葡萄糖的利用倾向于有氧酵解, 产生乳酸, 同时导致肿瘤细胞增加谷氨酸的代谢. 谷氨酸进入肿瘤细胞后, 炭链进入三羧酸循环, 或合成核苷酸, 氨基被用来合成其他的氨基酸; 而BCAT1催化BCAA分解代谢产物之一既是谷氨酸, 且可为细胞合成ATP提供能量[10]. 国内学者Zhang等[49]研究发现, 在乳腺癌细胞中, BCAT1可促进细胞线粒体生物合成作用和ATP生产, 为细胞提供充足的能量. 此外, 在对IDH野生型胶质瘤[21]和卵巢上皮癌[44]的研究中都发现参与BCAA分解代谢的下游酶过表达.

CD147在乳腺癌等肿瘤中的明确起促癌作用[50]. 然而有相关研究发现: 抑制乳腺癌细胞中BCAT1的表达后, CD147的表达也随之下降. 提示在乳腺癌中BCAT1可能通过调控

应用要点

BCAT1与恶性肿瘤的细胞增殖、侵袭、转移等生物学行为存在明显的相关性, 因此抑制BCAT1及明确BCAT1促癌机制将为恶性肿瘤的治疗提供新方向.

CD147的表达而起作用[51]. 顺铂类药物是肿瘤化疗中常见的药物, 然而在针对BCAT1与肝癌的研究中发现, BCAT1可诱导肝癌细胞对顺铂的化学抗性[33].

4 结论

随着近年来关于BCAT1与各种类型肿瘤的关系的研究增多, 对于BCAT1在促进肿瘤发生发展过程中的作用得到了新的认识, 为进一步探索肿瘤早期诊断、治疗和预防提供了新的方向.

5 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

2 Eden A, Benvenisty N. Involvement of branched-chain amino acid aminotransferase (Bcat1/Eca39) in apoptosis. *FEBS Lett* 1999; 457: 255-261 [PMID: 10471790 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)01054-6]

3 Bonnefoy M, Laville M, Ecochard R, Jusot JF, Normand S, Maillot S, Lebreton B, Jauffret M. Effects of branched amino acids supplementation in malnourished elderly with catabolic status. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 579-584 [PMID: 20818474 DOI: 10.1007/s12603-010-0090-1]

4 Wang L, Liu R, Lin F, Lin F, Liu J, Xia Z. Research Progress in Effect of Branched-chain Amino Acids on Exercise. *Amino Acids & Biotic Resources* 2015; 1

5 Tom A, Nair KS. Assessment of branched-chain amino Acid status and potential for biomarkers. *J Nutr* 2006; 136: 324S-330S [PMID: 16365107]

6 Niwa O, Kumazaki T, Tsukiyama T, Soma G, Miyajima N, Yokoro K. A cDNA clone overexpressed and amplified in a mouse teratocarcinoma line. *Nucleic Acids Res* 1990; 18: 6709 [PMID: 2251142 DOI: 10.1093/nar/18.22.6709]

7 Hull J, Hindy ME, Kehoe PG, Chalmers K, Love S, Conway ME. Distribution of the branched chain aminotransferase proteins in the human brain and their role in glutamate regulation. *J Neurochem* 2012; 123: 997-1009 [PMID: 23043456 DOI: 10.1111/jnc.12044]

8 Mayers JR, Vander Heiden MG. BCAT1 defines gliomas by IDH status. *Nat Med* 2013; 19: 816-817 [PMID: 23836221 DOI: 10.1038/nm.3263]

9 Chen CX, Zhang HH. The Progress of BCAA in Sports Field. *Tangshan Shifan Xueyuan Xuebao* 2014; 36: 81-84

10 Schuldiner O, Eden A, Ben-Yosef T, Yanuka O, Simchen G, Benvenisty N. ECA39, a conserved gene regulated by c-Myc in mice, is involved in G1/S cell cycle regulation in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7143-7148 [PMID: 8692959 DOI: 10.1073/pnas.93.14.7143]

11 Eden A, Simchen G, Benvenisty N. Two yeast homologs of ECA39, a target for c-Myc regulation, code for cytosolic and mitochondrial branched-chain amino acid aminotransferases. *J Biol Chem* 1996; 271: 20242-20245 [PMID: 8702755 DOI: 10.1074/jbc.271.34.20242]

12 Ben-Yosef T, Eden A, Benvenisty N. Characterization of murine BCAT genes: Bcat1, a c-Myc target, and its homolog, Bcat2. *Mamm Genome* 1998; 9: 595-597 [PMID: 9657861 DOI: 10.1007/s003359900825]

13 Viguerie N, Montastier E, Maoret JJ, Roussel B, Combes M, Valle C, Villa-Vialaneix N, Iacovoni JS, Martinez JA, Holst C, Astrup A, Vidal H, Clément K, Hager J, Saris WH, Langin D. Determinants of human adipose tissue gene expression: impact of diet, sex, metabolic status, and cis genetic regulation. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002959 [PMID: 23028366 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002959]

14 Grimm CH, Rogner UC, Avner P. Lrmp and Bcat1 are candidates for the type I diabetes susceptibility locus Idd6. *Autoimmunity* 2003; 36: 241-246 [PMID: 14563018 DOI: 10.1080/08916930310001141068]

15 Greco D, Kotronen A, Westerbacka J, Puig O, Arkkila P, Kiviluoto T, Laitinen S, Kolak M, Fisher RM, Hamsten A, Auvinen P, Yki-Järvinen H. Gene expression in human NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1281-G1287 [PMID: 18388185 DOI: 10.1152/ajpgi.00074.2008]

16 Mardinoglu A, Agren R, Kampf C, Asplund A, Uhlen M, Nielsen J. Genome-scale metabolic modelling of hepatocytes reveals serine deficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014; 5: 3083 [PMID: 24419221 DOI: 10.1038/ncomms4083]

17 Kingwell K. Alzheimer disease: CSF levels of mitochondrial DNA-a new biomarker for preclinical Alzheimer disease? *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 420 [PMID: 23835537 DOI: 10.1038/nrneurol.2013.134]

18 Hull J, Patel V, El Hindy M, Lee C, Odeleye E, Hezwani M, Love S, Kehoe P, Chalmers K, Conway M. Regional Increase in the Expression of the BCAT Proteins in Alzheimer's Disease Brain: Implications in Glutamate Toxicity. *J Alzheimers Dis* 2015; 45: 891-905 [PMID: 25633671 DOI: 10.3233/JAD-142970]

19 Pereboom TC, Bondt A, Pallaki P, Klasson TD, Goos YJ, Essers PB, Groot Koerkamp MJ, Gazda HT, Holstege FC, Costa LD, MacInnes AW. Translation of branched-chain aminotransferase-1 transcripts is impaired in cells haploinsufficient for ribosomal protein genes. *Exp Hematol* 2014; 42: 394-403.e4 [PMID: 24463277 DOI: 10.1016/j.exphem.2013.12.010]

20 Gupta K, Salunke P. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1971-1981 [PMID: 23052697 DOI: 10.1007/s00432-012-1323-y]

21 Tönjes M, Barbus S, Park YJ, Wang W, Schlotter M, Lindroth AM, Pleier SV, Bai AH, Karra D, Piro RM, Felsberg J, Addington A, Lemke D, Weibrecht I, Hovestadt V, Rolli CG, Campos B, Turcan S, Sturm D, Witt H, Chan TA, Herold-Mende C, Kemkemer R, König R, Schmidt K, Hull WE, Pfister SM, Jugold M, Hutson SM, Plass C, Okun JG, Reifenberger G, Lichter P, Radlwimmer B. BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1. *Nat Med* 2013; 19: 901-908 [PMID:

23793099 DOI: 10.1038/nm.3217]
22 Radlwimmer B, Tönjes M, Barbus S, Lichter P. Inhibitors of branched-chain-aminotransferase-1 (bcat1) for the treatment of brain tumors. wo, us 20130310545 a1[p]. 2013
23 张国滨, 张晋, 徐恒周, 周益强, 程森, 刘福生. 支链氨基酸氨基转移酶1在恶性胶质瘤中的表达及意义. 中华神经外科杂志 2015; 31: 1259-1262
24 Kamran SC, Riaz N, Lee N. Nasopharyngeal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24: 547-561 [PMID: 25979399 DOI: 10.1016/j.soc.2015.03.008]
25 黄仲曦. 生物信息学初步探索鼻咽癌发病机理. 广州: 第一军医大学, 2003
26 Zhou W, Feng X, Li H, Wang L, Li H, Zhu B, Zhang H, Yao K, Ren C. Functional evidence for a nasopharyngeal carcinoma-related gene BCAT1 located at 12p12. *Oncol Res* 2007; 16: 405-413 [PMID: 18074675]
27 Zhou W, Feng X, Ren C, Jiang X, Liu W, Huang W, Liu Z, Li Z, Zeng L, Wang L, Zhu B, Shi J, Liu J, Zhang C, Liu Y, Yao K. Over-expression of BCAT1, a c-Myc target gene, induces cell proliferation, migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Cancer* 2013; 12: 53 [PMID: 23758864 DOI: 10.1186/1476-4598-12-53]
28 Bertuccio P, Turati F, Carioli G, Rodriguez T, La Vecchia C, Malvezzi M, Negri E. Global Trends and Predictions in Hepatocellular Carcinoma Mortality. *J Hepatol* 2017 Mar 20 *[Epub ahead of print]* [PMID: 28336466 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.011]
29 Wei KR, Peng XB, Liang ZH. Liver Cancer Epidemiology Worldwide. *China Cancer* 2015; 8 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.08.A001]
30 Borzio M, Fornari F, De Sio I, Andriulli A, Terracciano F, Parisi G, Francica G, Salvagnini M, Marignani M, Salmi A, Farinati F, Carella A, Pedicino C, Dionigi E, Fanigliulo L, Cazzaniga M, Ginanni B, Sacco R. Adherence to American Association for the Study of Liver Diseases guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: results of an Italian field practice multicenter study. *Future Oncol* 2013; 9: 283-294 [PMID: 23414477 DOI: 10.2217/fon.12.183]
31 Wang HG, Xie R, Shen P, Huang XD, Ji GZ, Yang XZ. BCAT1 expression in hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: e55-e56 [PMID: 27137984 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.03.003]
32 Xu M, Liu Q, Jia Y, Tu K, Yao Y, Liu Q, Guo C. BCAT1 promotes tumor cell migration and invasion in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2016; 12: 2648-2656 [PMID: 27698837 DOI: 10.3892/ol.2016.4969]
33 Zheng YH, Hu WJ, Chen BC, Grahn TH, Zhao YR, Bao HL, Zhu YF, Zhang QY. BCAT1, a key prognostic predictor of hepatocellular carcinoma, promotes cell proliferation and induces chemoresistance to cisplatin. *Liver Int* 2016; 36: 1836-1847 [PMID: 27246112 DOI: 10.1111/liv.13178]
34 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017 Mar 1 *[Epub ahead of print]* [PMID: 28248415 DOI: 10.3322/caac.21395]
35 Zhu J, Tan Z, Hollis-Hansen K, Zhang Y, Yu C, Li Y. Epidemiological Trends in Colorectal Cancer in China: An Ecological Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 235-243 [PMID: 27796769 DOI: 10.1007/s10620-016-4362-4]
36 Yoshikawa R, Yanagi H, Shen CS, Fujiwara Y, Noda M, Yagyu T, Gega M, Oshima T, Yamamura T, Okamura H, Nakano Y, Morinaga T, Hashimoto-Tamaoki T. ECA39 is a novel distant metastasis-related biomarker in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5884-5889 [PMID: 17007058 DOI: 10.3748/wjg.v12.i36.5884]
37 Mitchell SM, Ross JP, Drew HR, Ho T, Brown GS, Saunders NF, Duesing KR, Buckley MJ, Dunne R, Beetson I, Rand KN, McEvoy A, Thomas ML, Baker RT, Wattchow DA, Young GP, Lockett TJ, Pedersen SK, Lapointe LC, Molloy PL. A panel of genes methylated with high frequency in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 54 [PMID: 24485021 DOI: 10.1186/1471-2407-14-54]
38 Pedersen SK, Symonds EL, Baker RT, Murray DH, McEvoy A, Van Doorn SC, Mundt MW, Cole SR, Gopalsamy G, Mangira D, LaPointe LC, Dekker E, Young GP. Evaluation of an assay for methylated BCAT1 and IKZF1 in plasma for detection of colorectal neoplasia. *BMC Cancer* 2015; 15: 654 [PMID: 26445409 DOI: 10.1186/s12885-015-1674-2]
39 Young GP, Pedersen SK, Dekker E. 228 Evaluation of a 2-Gene (IKZF1 and BCAT1) DNA Blood Test for Detection of Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy* 2014; 79: S56-S57 [DOI: 10.1016/j.gie.2014.02.068]
40 Symonds EL, Young GP, Osborne JM, Cole SR. Mo1943 Comparison of a Methylated Two-Gene (BCAT1-IKZF1) Blood Test to FIT for Detection of Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology* 2015; 148: S746-S746 [DOI: 10.1016/S0016-5085(15)32552-X]
41 Young GP, Pedersen SK, Mansfield S, Murray DH, Baker RT, Rabbitt P, Byrne S, Bambacas L, Hollington P, Symonds EL. A cross-sectional study comparing a blood test for methylated BCAT1 and IKZF1 tumor-derived DNA with CEA for detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer Med* 2016; 5: 2763-2772 [PMID: 27726312 DOI: 10.1002/cam4.868]
42 La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26: 55-62 [PMID: 26731563 DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000217]
43 Nguyen L, Cardenas-Goicoechea SJ, Gordon P, Curtin C, Momeni M, Chuang L, Fishman D. Biomarkers for early detection of ovarian cancer. *Womens Health* (Lond) 2013; 9: 171-185; quiz 186-187 [PMID: 23477323 DOI: 10.2217/whe.13.2]
44 Wang ZQ, Faddaoui A, Bachvarova M, Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Guillemette C, Gobeil S, Macdonald E, Vanderhyden B, Bachvarov D. BCAT1 expression associates with ovarian cancer progression: possible implications in altered disease metabolism. *Oncotarget* 2015; 6: 31522-31543 [PMID: 26372729 DOI: 10.18632/oncotarget.5159]
45 Rodriguez S, Jafer O, Goker H, Summersgill BM, Zafarana G, Gillis AJ, van Gurp RJ, Oosterhuis JW, Lu YJ, Huddart R, Cooper CS, Clark J, Looijenga LH, Shipley JM. Expression profile of

名词解释

自体吞噬: 指细胞将自己细胞质的一部分(如线粒体和内质网)包围起来形成液包(自体吞噬泡), 再依靠初级溶酶体供应的水解酶将其消化;

Dot1L组蛋白甲基转移酶: 是一个在进化上保守的蛋白, 可将组蛋白甲基化, 这是一种在组蛋白上重要的共价修饰, 在染色质结构和基因表达的调控过程中起重要作用.

同行评价
本文就BCAT1对癌症的关系进行综述, 总体较为合理.

genes from 12p in testicular germ cell tumors of adolescents and adults associated with i(12p) and amplification at 12p11.2-p12.1. *Oncogene* 2003; 22: 1880-1891 [PMID: 12660824 DOI: 10.1038/sj.onc.1206302]
46 de Bont JM, Kros JM, Passier MM, Reddingius RE, Sillevis Smitt PA, Luider TM, den Boer ML, Pieters R. Differential expression and prognostic significance of SOX genes in pediatric medulloblastoma and ependymoma identified by microarray analysis. *Neuro Oncol* 2008; 10: 648-660 [PMID: 18577562 DOI: 10.1215/15228517-2008-032]
47 Oktyabri D, Ishimura A, Tange S, Terashima M, Suzuki T. DOT1L histone methyltransferase regulates the expression of BCAT1 and is involved in sphere formation and cell migration of breast cancer cell lines. *Biochimie* 2016; 123: 20-31 [PMID: 26783998 DOI: 10.1016/j.biochi.2016.01.005]
48 Medina MA, Márquez J, Núñez de Castro I. Interchange of amino acids between tumor and host. *Biochem Med Metab Biol* 1992; 48: 1-7 [PMID: 1524866 DOI: 10.1016/0885-4505(92)90041-V]
49 Zhang L, Han J. Branched-chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) promotes the growth of breast cancer cells through improving mTOR-mediated mitochondrial biogenesis and function. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 486: 224-231 [PMID: 28235484 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.101]
50 Zheng M, Zhang X, Guo H, Fan C, Chen Z, Zhu P. [Highly expressed CD147 on CD4$^+$ tumor infiltrating lymphocytes promotes the progress of breast cancer]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2015; 31: 961-964 [PMID: 26146069]
51 Papathanassiu AE, Hong AV. Abstract 2683: Inhibition of BCAT1 suppresses the expression of pro-metastatic proteins and reduces cancer metastasis. *Cancer Research* 2014; 74: 2683-2683 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2014-2683]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1543-1552

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1543

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

MNNG在大鼠胃癌前期病变造模中的量效关系

吴 娟, 王 婷, 魏睦新

吴娟, 王婷, 魏睦新, 南京医科大学第一附属医院中医科 江苏省南京市 210029

魏睦新, 南京医科大学中西医结合研究所 江苏省南京市 210029

吴娟, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究.

基金项目: 江苏省中医药局科学研究基金资助项目, No. YB2015166; 横向合作课题中药颗粒剂运用探索, No. 2016/303070202KA16.

作者贡献分布: 魏睦新完成本项目的总体策划设计与全文审定; 吴娟主要完成实验设计、数据分析及论文撰写; 王婷主要参与实验研究与部分数据处理.

通讯作者: 魏睦新, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院中医科, 南京医科大学中西医结合研究所. weimuxin@njmu.edu.cn
电话: 025-68136267

收稿日期: 2017-03-20
修回日期: 2017-05-03
接受日期: 2017-05-05
在线出版日期: 2017-06-18

Dose-effect correlation of *N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine in inducing gastric precancerous lesions in rats

Juan Wu, Ting Wang, Mu-Xin Wei

Juan Wu, Ting Wang, Mu-Xin Wei, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Mu-Xin Wei, Institute of Integrative Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: Scientific Research Foundation of Jiangsu Provincial Administration Bureau of Traditional Chinese Medicine, No. YB2015166; Horizontal Project of the Exploration of Application of Traditional Chinese Medicine Granules, No. 2016/303070202KA16.

Correspondence to: Mu-Xin Wei, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University; Institute of Integrative Medicine, Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weimuxin@njmu.edu.cn

Received: 2017-03-20
Revised: 2017-05-03
Accepted: 2017-05-05
Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To observe the pathological effect of different doses of *N*-methyl-*N*′-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) *via* different administration routes on rat gastric mucosa in inducing gastric precancerous lesions.

METHODS

A total of 150 SD male rats weighing 80-100 g were randomly and equally divided into six groups: A-F. Group A was given water, group B was gavaged with normal saline, groups C-E were given low-, medium- and high-dose MNNG in water (50, 100, and 150 μg/mL) and fed a diet containing ranitidine, and group F was gavaged with 0.017 mol/L MNNG on the basis of the regimen for group C. After 28 wk, general situation and histopathological changes were compared between each group. Immunohistochemical method was used to detect the expression of Bcl-2 in gastric mucosal tissue.

RESULTS

In the low-dose group, 28% of rats developed

背景资料

目前, 我国胃癌发病率居全球第2位, 且死亡人数约占全球胃癌死亡总人数的1/4. 由于胃癌本身症状隐匿、特异性低, 不容易于疾病早期被诊断. 因此, 作为胃癌进展中的重要病理学概念和胃癌预防的重要途径, 胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)的早期诊断尤为重要.

同行评议者

朱永良, 副研究员, 浙江大学医学院附属第二医院

研发前沿

目前胃癌前变的模型基础研究较多，使用*N*-甲基-*N*'-硝基-*N*-亚硝基胍(*N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG)为诱导剂的也较为普遍，但是，具体的造模方法目前还没有一个较为统一的标准，本文主要是使用不同的剂量，不同的给药途径，探索最佳的造模方式.

squamous epithelial changes and 11 rats showed only inflammatory changes. In the medium-dose group, 65.2% of rats developed atrophy and intestinal metaplasia, and only a few rats showed changes in the squamous epithelium. Rats in the high-dose group developed atrophy, intestinal metaplasia, squamous metaplasia, and canceration (squamous cell carcinoma), with a canceration rate of 33.4% and induction rate of 85.7%. Rats in the MNNG gavage group developed atrophy, intestinal metaplasia, squamous metaplasia and canceration, demonstrating an induction rate of 84.2%. MNNG up-regulated Bcl-2 expression in gastric mucosal tissue in a dose-dependent manner.

CONCLUSION

Atrophy, intestinal metaplasia, and atrophy with intestinal metaplasia could be successfully induced with MNNG combined with other treatments. A relatively higher induction rate was observed in the high-dose MNNG group and MNNG gavage group.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MNNG; Gavage; Atrophy and intestinal metaplasia

Wu J, Wang T, Wei MX. Dose-effect correlation of *N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine in inducing gastric precancerous lesions in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1543-1552 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1543.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1543

摘要

目的

观察*N*-甲基-*N*'-硝基-*N*-亚硝基胍(*N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG)不同的给药途径和剂量对SD大鼠胃癌前期病变造模中的胃黏膜组织的病理学影响.

方法

150只体质量80-100 g的SD♂大鼠随机分成6组，空白对照自由饮组，空白对照灌胃组，MNNG低浓度组，MNNG中浓度组，MNNG高浓度组，MNNG灌胃组，各组均为25只. 低、中、高浓度组分别采用50、100、150 μg/mL的MNNG自由饮，3组联合使用高Na饮水(15%NaCl饮水)、饥饱失常、雷尼替丁加工饲料造模；灌胃组在低浓度组的基础上，每日以0.017 mol/L的MNNG溶液灌胃(根据不同时期体质量计算灌胃量). 连续28 wk，比较各组大鼠的一般情况、组织病理学变化情况，并且运用免疫组织化学的方法，测定各组胃黏膜组织Bcl-2的表达.

结果

低浓度组大鼠，鳞状上皮改变较多，发生率为28%，仅炎性改变的为11例；中浓度组大鼠，萎缩肠化的发生率为65.2%，少数发生鳞状上皮改变；高浓度组大鼠发生萎缩、肠化、鳞状上皮化生以及癌变(鳞癌)，其中癌变率为33.4%，诱变率为85.7%；灌胃组大鼠，在低浓度组的基础上，每日以0.017 mol/L的MNNG溶液灌胃(根据不同时期体质量计算灌胃量)，发生萎缩、肠化、鳞状上皮化生以及癌变，诱变率为84.2%. 免疫组织化学法检测Bcl-2，呈现与MNNG造型药物浓度相关的高表达.

结论

在MNNG的诱导下，联合饲喂雷尼替丁饲料、饥饱失常、高Na饮水、灌胃，可以成功诱导出大鼠萎缩、肠化、萎缩伴肠化的模型.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: *N*-甲基-*N*'-硝基-*N*-亚硝基胍; 灌胃; 萎缩肠化

核心提要: 本文主要通过大鼠的*N*-甲基-*N*'-硝基-*N*-亚硝基胍造模实验，诱发大鼠建立实验性慢性萎缩性胃炎(chronic atrophie gastritis, CAG)模型；主要模拟人类不当摄入硝酸盐在胃内转化为亚硝酸胺等致癌物质，从而导致CAG、癌前病变甚至胃癌的发生.

吴娟, 王婷, 魏睦新. MNNG在大鼠胃癌前期病变造模中的量效关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1543-1552 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1543.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1543

0 引言

胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)是胃癌进展过程中的重要病理学概念，指胃黏膜某些病理学改变较易转变成胃癌，包括肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)和异型增生(dysplasia, Dys)或上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IN)[1]. 目前，我国胃癌发病率居全球第2位[2]，且死亡人数约占全球胃

癌死亡总人数的1/4[3], 因此, PLGC的早期预防诊断尤为重要[4]. 由于胃癌发生的分子机制目前尚不清楚, 所以胃癌癌前病变与胃癌的发生关系成了目前的研究热点[5]. 人们试图寻找好的诊断方法来及早发现癌前病变、并通过对其干预治疗来阻断胃癌发生. 所以及早发现癌前病变, 阻断其进一步发展, 可以有效降低胃癌发生率. 近年来, PLGC在基础研究取得了长足的发展, 但是在大鼠胃癌前期病变造模方法尚未完善. 本文在*N*-甲基-*N*'-硝基-*N*-亚硝基胍(*N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG)在大鼠胃癌前期病变造模中的量效相关性观察, 探索出最适合的造模方法.

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物: SPF级SD健康♂大鼠150只, 体质量80-100 g, 购自上海斯莱克实验动物有限公司; 实验试剂与器材: MNNG(批号MV340-MJ, 日本东京化成工业株式会社); 雷尼替丁(批号121119, 江苏黄河药业股份有限公司); 氯化钠(批号20150519, 国有集团化学试剂有限公司); 水合氯醛(批号20120522, 国有集团化学试剂有限公司); 4%中性多聚甲醛(武汉谷歌生物科技有限公司). 全自动封闭式组织脱水机TSJ-QX(常州中威); 病理组织包埋冷冻台BMJ-A(常州中威); 病理组织漂烘仪PHY-Ⅲ(常州中威); 超纯Millis-QSynthesis(美国MILLIPORE). Bcl-2单克隆抗体, Bcl-2的免疫组织化学试剂盒. Bradford法蛋白含量检测试剂盒, 均由凯基生物科技发展有限公司提供. 试剂配制: (1)MNNG自由饮溶液[6]: 每周用150 mL无水乙醇完全溶解5 g MNNG, 再用去离子水配制成1 g/L的母液, 4 ℃避光保存, 临时用蒸馏水稀释成150、100、50 μg/mL(每24 h更换1次)供大鼠自由饮, 饮水瓶用黑色常规纸袋包裹以避光; (2)MNNG灌胃液: 每周将2.5 g MNNG溶解于800 mL去离子水中, 缓慢加入10 g羟甲基纤维素, 不断搅拌成悬浮液, 再定容至1 L, 4 ℃避光保存; (3)含雷尼替丁饲料: 委托南京青龙山饲料加工厂加工生产含0.03%雷尼替丁SPF级饲料; (4)15%NaCl溶液: 将15 g NaCl完全溶解于80 mL蒸馏水中, 再定容至100 mL, 4 ℃保存.

1.2 方法

1.2.1 实验分组及造模: 150只SD健康♂大鼠, 先适应性正常饲料饲喂1 wk后, 随机分成6组, 空白对照自由饮组、空白对照灌胃组、MNNG高浓度组、MNNG中浓度组、MNNG低浓度组、MNNG灌胃组, 各组均为25只. (1)空白对照组, 饲喂正常SPF级饲料, 饮用净水, 饥饱失常(每进食2 d, 禁食1 d); (2)空白对照灌胃组, 饲喂与空白组相同, 每日上午9:00给予生理盐水灌胃, 根据不同时期大鼠体质量决定灌胃量(<200 g, 一次灌胃0.5 mL; >200 g, 一次灌胃1 mL; >300 g, 一次灌胃1.5 mL); (3)低浓度组, 饲喂SPF级0.03%雷尼替丁饲料, 饮用水为50 μg/mL的MNNG溶液, 饥饱失常每日上午9:00给予生理盐水灌胃, 剂量于方法同上; (4)中浓度组, 饲喂方法与低浓度组相同, 饮用水为100 μg/mL的MNNG溶液; (5)高浓度组, 饲喂方法与低浓度组相同, 饮用水为150 μg/mL的MNNG溶液; (6)灌胃组, 在低浓度组的基础上, 每日上午9:00给予0.017 mol/L的MNNG溶液灌胃. 分别在第16、20、24、28周末, 各组随机抽取2只大鼠宰杀, 取出组织, 在4%的多聚甲醛中性固定液中固定24 h, 常规石蜡包埋, 切片, 苏木精-伊红染色, 在光学显微镜下观察组织病理学变化.

1.2.2 病理诊断评定标准: 对CAG的病理诊断参照《诊断病理学》[7]及2012年上海全国慢性胃病诊治共识会议通过的《中国慢性胃炎共识意见》进行诊断和程度分级[8].

1.2.3 免疫组织化学法检测Bcl-2: Bcl-2单克隆抗体, SP免疫染色剂试剂盒均依照试剂盒所示步骤, 进行严格操作. 用中性PBS作为空白对照, 与已知的阳性胃癌前期病变胃黏膜组织作为阳性对照, Bcl-2定位于胞质或胞膜上. 在电镜下棕黄色或棕褐色颗粒清晰可见, 则可将此标记为阳性细胞. 在观察过程中需要将每张切片都设定在5高倍视野, 并且要求每视野计数100个细胞中的阳性表达. 连续读取3次再取其平均值, 以百分数表示阳性细胞指数. 根据染色强度: 阳性细胞<10%为阴性(-), 25%-50%记为弱阳性(+), 51%-75%记为中等阳性(++), >76%标记为强阳性(+++).

统计学处理 实验数据使用SPSS19.0统计软件, 进行采用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠的一般情况 空白组和空白灌胃组, 大

创新盘点

本文在整个实验过程中, 重点探索最适合的给药途径和剂量, 在不同给药途径和剂量下, 大鼠胃黏膜可以发生不同的病变, 比如剂量过大, 有引发鳞癌的发生, 剂量不足的情况下, 大鼠不会发生PLGC, 会使胃壁发生鳞状上皮的改变.

应用要点

本文探索出MNNG不同的给药途径和剂量对SD大鼠胃癌前期病变造模中的胃黏膜组织的病理学影响, 发现MNNG联合饲喂雷尼替丁饲料、饥饱失常、高Na饮水、灌胃, 可诱导出大鼠萎缩、肠化、萎缩伴肠化的模型, 对胃早癌的临床研究有重要的价值.

表 1　实验28 wk后6组大鼠胃黏膜组织病理学变化

分组	有效动物数	萎缩	肠化	萎缩伴肠化	鳞状上皮化生	癌变	仅炎症改变	诱变率(%)
空白对照组	25	0	0	0	0	0	25	0
空白灌胃组	25	0	0	0	0	0	25	0
高浓度组	21	2	5	3	1	7	3	85.7[beg]
中浓度组	23	2	10	3	2	0	6	73.9[bc]
低浓度组	25	1	2	4	7	0	11	56[bce]
灌胃组	19	3	4	4	3	2	3	84.2[bceg]

[b]$P<0.01$ *vs* 空白对照组; [c]$P<0.05$ *vs* 高浓度组; [e]$P<0.05$ *vs* 中浓度组; [g]$P<0.05$ *vs* 低浓度组.

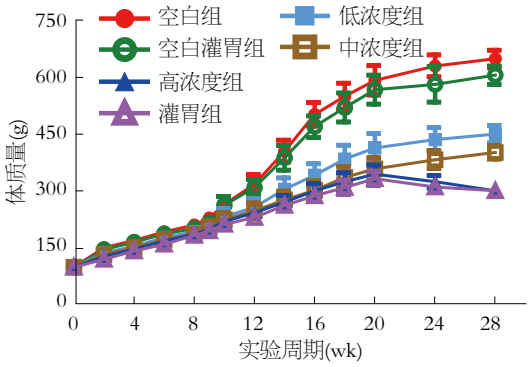


图 1　大鼠28 wk体质量变化曲线图.

鼠皮毛光泽, 体型健硕, 活动及进食良好, 体质量增长正常, 粪便呈颗粒状, 无死亡; 模型组, 大鼠皮毛稀疏、枯槁, 体型瘦削, 活动迟缓, 进食少, 粪便偏软、时不成形, 部分大鼠腹部膨隆, 体质量增长缓慢, 灌胃时观察, 大鼠舌色偏紫, 更换垫料时, 气味较空白组偏臭, 以上现象高浓度组和灌胃组出现情况相对较早.

2.2 大鼠体质量变化情况 空白组和空白对照组大鼠体质量平稳增长, 20 wk后趋于平稳, 体质量基本保持550 g到650 g之间; 造模组大鼠体质量增长相对较为缓慢, 20 wk后, 体质量大多维持在280 g到450 g之间; 其中极个别高浓度组和低浓度灌胃组体质量偏轻, 后期体质量偏低的大鼠死亡率较高(图1).

2.3 胃黏膜肉眼观察 空白组和空白灌胃组, 大鼠胃黏膜皱襞色泽、走向正常, 胃壁有弹性, 胃壁表面有少量黏液附着; 低浓度组大鼠, 大鼠胃黏膜皱襞色泽、走向正常, 胃壁弹性较好; 中浓度组大鼠, 胃黏膜皱襞教高浓度明显, 胃壁弹性较好, 黏膜上附着少量黏液高浓度组大鼠, 胃黏膜色泽暗淡, 胃壁变薄, 皱襞相对减少, 部分黏膜上有少量息肉, 部分胃黏膜有菜花样肿瘤, 胃体部分有少量出血点; 灌胃组, 胃皱襞不明显, 胃黏膜变薄, 毛细血管网清晰可见(图2).

2.4 组织病理学变化 空白组大鼠, 浅表性胃炎4例, 其余大多正常, 无病理组织学改变. 空白灌胃组, 慢性浅表性胃炎7例, 无病理组织学改变(图3). 低浓度组大鼠, 鳞状上皮改变较多, 发生率为28%, 仅炎性改变的为11例, 诱变率偏低; 中浓度组大鼠发生萎缩肠化的较多, 发生率为65.2%, 少量发生鳞状上皮改变; 高浓度组大鼠发生萎缩、肠化、鳞状上皮化生以及癌变(鳞癌), 其中癌变率为33.4%, 较其他组偏高, 诱变率为85.7%; 灌胃组大鼠发生萎缩、肠化、鳞状上皮化生以及癌变, 诱变率为84.2%. 高浓度组大鼠发生萎缩、肠化、鳞状上皮化生以及癌变(鳞癌), 其中癌变率为33.4%, 较其他组偏高, 诱变率为85.7%(表1, 图4, 图5).

2.5 免疫组织化学法检测Bcl-2 Bcl-2蛋白正常大鼠胃黏膜Bcl-2阳性表达率较低. 空白组和空白灌胃组大鼠, 胃黏膜Bcl-2阳性表达率较低(图6); 高浓度组和灌胃组大鼠, 胃黏膜Bcl-2阳性表达率较高(图6); 中浓度组大鼠, 胃黏膜Bcl-2阳性表达率相对较高(图6); 低浓度组大鼠, 胃黏膜Bcl-2阳性表达率相对较低(表2, 图6).

2.6 造模过程中大鼠死亡情况 空白组和空白灌胃组, 大鼠无自然死亡; 低浓度组无自然死亡; 中浓度组, 在第17周死亡2只, 死亡率为8%; 高浓度组, 在第12、13、16周, 分别死亡1、1、2只, 死亡率为16%; 灌胃组, 分别在第10、12、15、18周死亡1、2、2、1只, 死亡率为24%. 死亡后的大鼠, 对死亡时间相对不长的大鼠进行尸检. 中浓度大鼠, 死亡后尸检未见明显异常; 高浓度组, 大鼠腹部膨隆, 胃肠胀气明显, 四肢消瘦, 胃部切开, 有明显出血点, 胃黏膜有散在息肉, 16 wk死亡大鼠, 其肝脏部位有散在病灶; 灌胃组大鼠, 15 wk死亡大鼠, 胃黏膜明显变薄, 毛细血管网清晰可见.

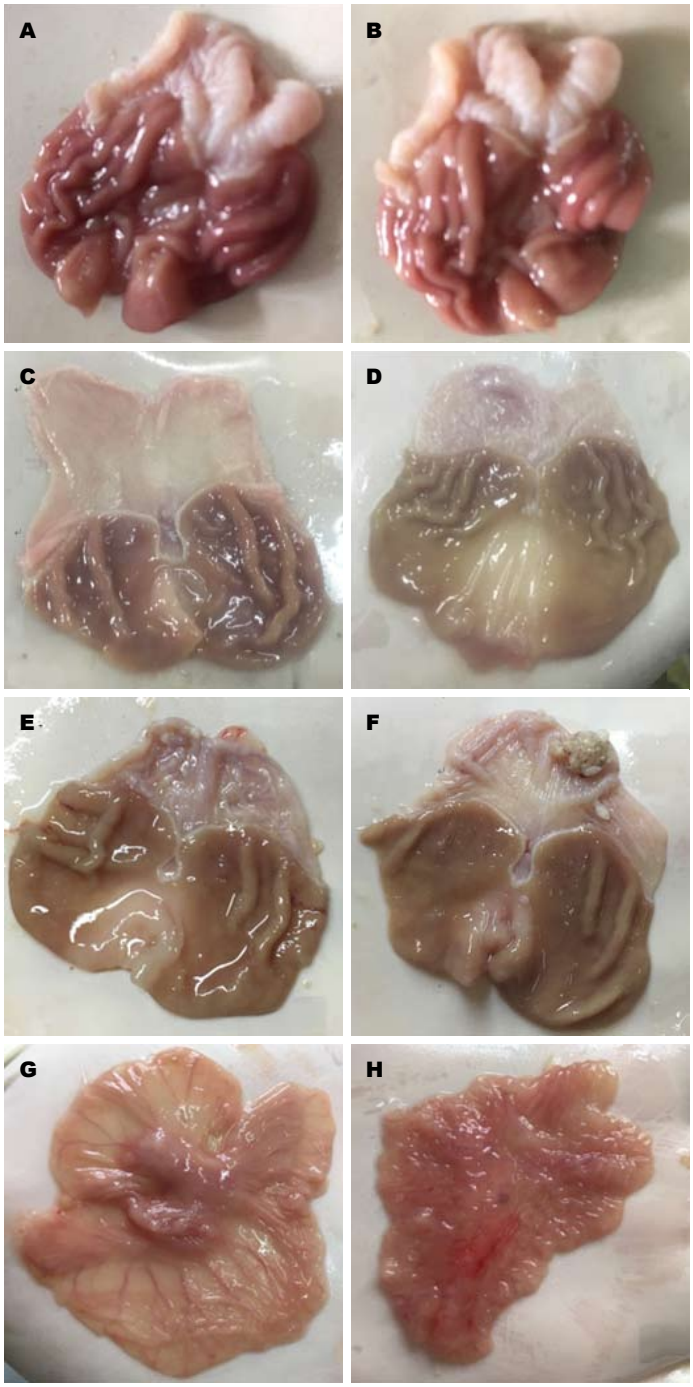


图 2　6组大鼠胃黏膜在肉眼下的观察. A: 空白组大鼠胃; B: 空白灌胃组大鼠胃; C: 低浓度组大鼠胃; D: 中浓度组大鼠胃; E, F: 高浓度组大鼠胃; G, H: 灌胃组大鼠胃.

名词解释

慢性萎缩性胃炎(CAG): 是一种消化系统常见病, 世界卫生组织将其列为胃癌前状态, 是指胃黏膜某些病理学改变较易转变成胃癌; 胃癌前病变(PLGC): 胃癌进展过程中的重要病理学概念, 指胃黏膜某些病理学改变较易转变成胃癌, 包括肠上皮化生和异型增生或上皮内瘤变.

3 讨论

在MNNG的诱导下, 联合饲喂雷尼替丁饲料、饥饱失常、高Na饮水、灌胃, 可以成功诱导出大鼠萎缩、肠化、萎缩伴肠化的模型, MNNG自由饮高浓度组大鼠以及MNNG灌胃组大鼠诱变率相对较高, 并出现癌变. MNNG中浓度组大鼠, 虽然诱变率相对略低, 但是, 萎缩肠化的病变率较高, 大鼠死亡率相对较低, 所以, 在诱导大鼠萎缩肠化的病变造模中, 饲喂SPF级0.03%雷尼替丁饲料, 饮用水为100 μg/mL的MNNG溶液, 饥饱失常每日上午9:00给予生理盐水灌胃(<200 g, 一次灌胃0.5 mL; >200 g, 一次灌胃1 mL; >300 g, 一次灌胃1.5 mL)的造模方式为最佳. 免疫组织化学法检测Bcl-2, 呈现与MNNG造型药物浓度相关的高表达.

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophie gastritis, CAG), 是一种消化系统常见病, 世界卫生组织将其列为胃癌前状态, 是指胃黏膜某些病理学

同行评价

本文观察了MNNG不同的给药途径和剂量对SD大鼠胃癌前期病变造模中的胃黏膜组织的病理学影响, 发现MNNG联合饲喂雷尼替丁饲料、饥饱失常、高Na饮水、灌胃, 可诱导出大鼠萎缩、肠化、萎缩伴肠化的模型. 本文结果对研究胃癌前期病变有较大参考价值.

表 2　实验28 wk后6组大鼠胃黏膜免疫组织化学Bcl-2检测结果

分组	*n*	Bcl-2表达例数				总表达率*n*(%)
		(–)	(+)	(++)	(+++)	
空白组	25	24	1	0	0	1(4.00)
空白对照灌胃组	25	23	2	0	0	2(8.00)
高浓度组	21	3	5	9	4	18(85.71)^{beg}
中浓度组	23	5	6	10	2	18(78.26)^{bc}
低浓度组	25	10	8	6	1	15(60.00)^{bce}
灌胃组	19	2	4	8	5	17(89.47)^{bceg}

^{b}P<0.01 *vs* 空白对照灌胃组; ^{c}P<0.05 *vs* 高浓度组; ^{e}P<0.05 *vs* 中浓度组; ^{g}P<0.05 *vs* 低浓度组.

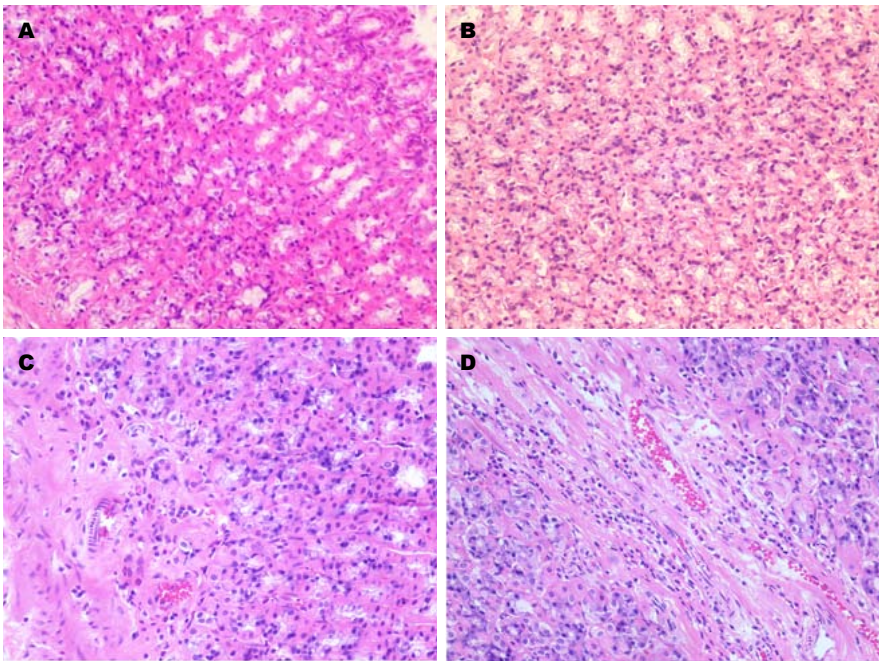


图 3　空白组和空白灌胃组胃黏膜组织病理学变化(× 200). A, B: 空白组. 正常的胃体黏膜; C, D: 空白灌胃组. 胃体黏膜正常, 有炎症充血.

改变较易转变成胃癌, 萎缩性胃炎经常伴随有IM和Dys或IN[1], 这时被定义为胃癌前期病变, 癌变概率进一步加大[9]. 依据Correa提出的经典假说[10], 肠型胃癌的演化模式为: 正常胃黏膜-慢性非萎缩性胃炎-多灶性萎缩性胃炎-完全性(小肠型)IM-不完全性(大肠型)IM-轻度Dys-重度Dys-侵袭性腺癌[11]. 如何能够准确建立胃癌前期病理模型, 如何体现病理的演变过程, 是一个值得探索的课题.

MNNG是一种化学诱变剂和致癌剂[12,13], 诱发大鼠建立实验性CAG模型; 主要模拟人类不当摄入硝酸盐在胃内转化为亚硝酸胺等致癌物质[12], 从而导致CAG、癌前病变甚至胃癌的发生[13]; 他是一种不依赖于酶的代谢作用, 能够直接作用于胃肠道黏膜, 引起癌变的活性致癌剂, 其致癌机制可能是导致细胞DNA的损伤而引发癌症, 故常被用来诱发实验性胃癌或癌前病变[14]. 在MNNG的诱导下, 饥饱失常、高Na饮食等作用下, 模拟人类不健康饮食习惯, 反复刺激胃黏膜, 同时, 在雷尼替丁抑制胃酸分泌的条件下, 造成胃内弱酸环境, 促使硝酸盐转化为亚硝酸盐, 从而加速MNNG的诱变作用, 诱发大鼠建立CAG模型[15-17].

*Bcl-2*基因是1984年首次从滤泡性淋巴瘤细胞中分离出来的一种癌基因为细胞凋亡的拮抗基因, 主要定位于核膜、内质同和线粒体的内层质膜[18]. 近来研究[19,20]发现, Bcl-2蛋白家族是主要的细胞凋亡调节因子, 在线粒体信

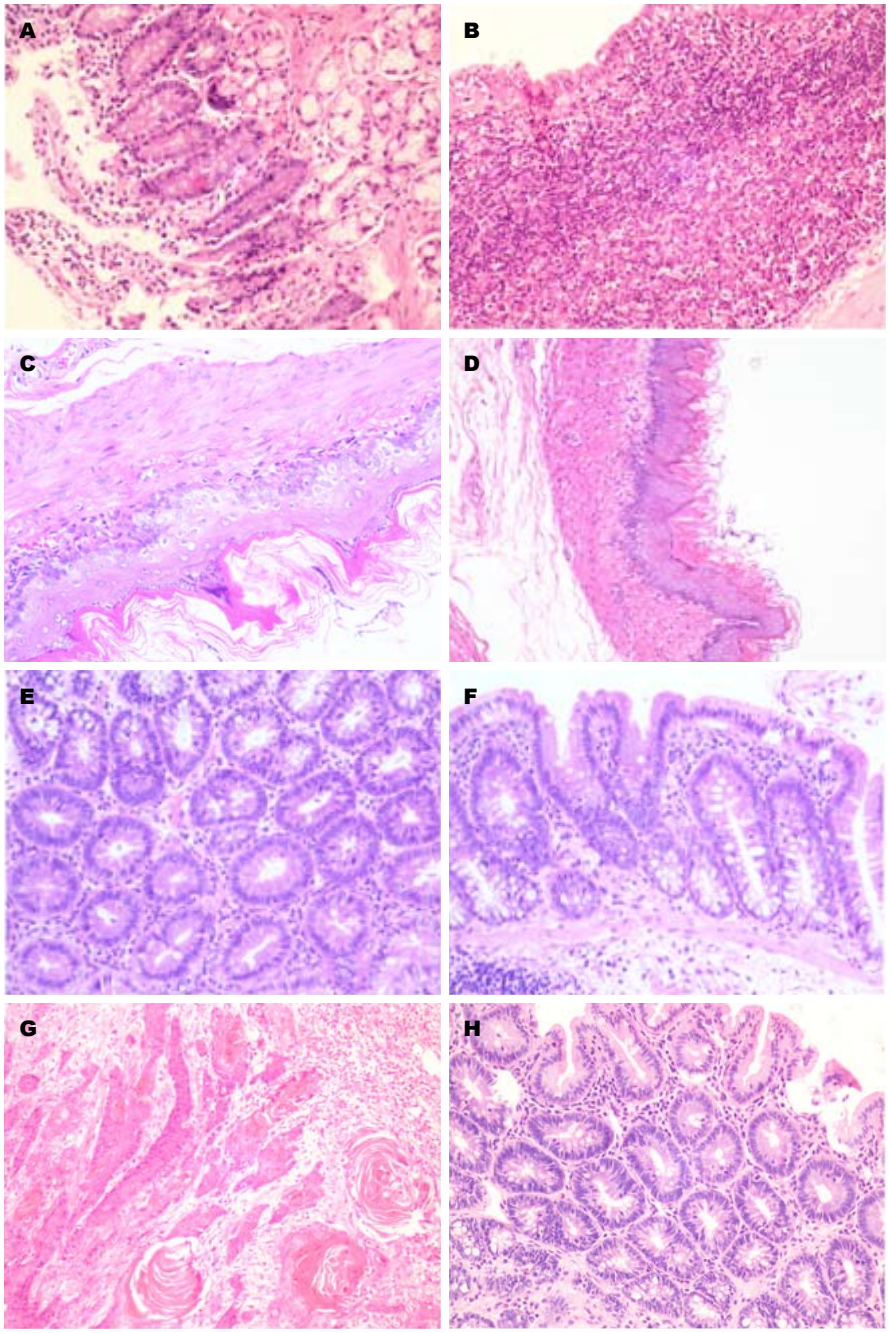


图 4　低浓度组(A–D)、中浓度组(E, F)和高浓度组(G, H)胃黏膜组织病理学变化(×200). A: 轻度肠化; B: 萎缩伴淋巴组织增生; C: 鳞状上皮化生; D: 鳞状上皮化生; E: 萎缩伴肠化; F: 重度萎缩伴肠化; G: 鳞形细胞癌; H: 重度萎缩肠化伴轻度不典型增生.

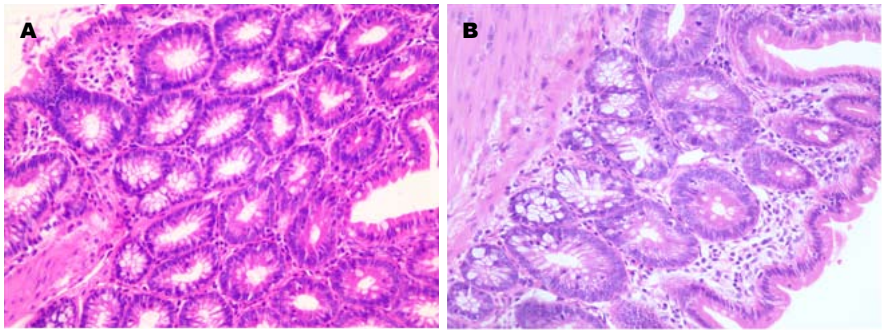


图 5　灌胃组胃黏膜组织病理学变化(×200). A, B: 重度萎缩伴肠化.

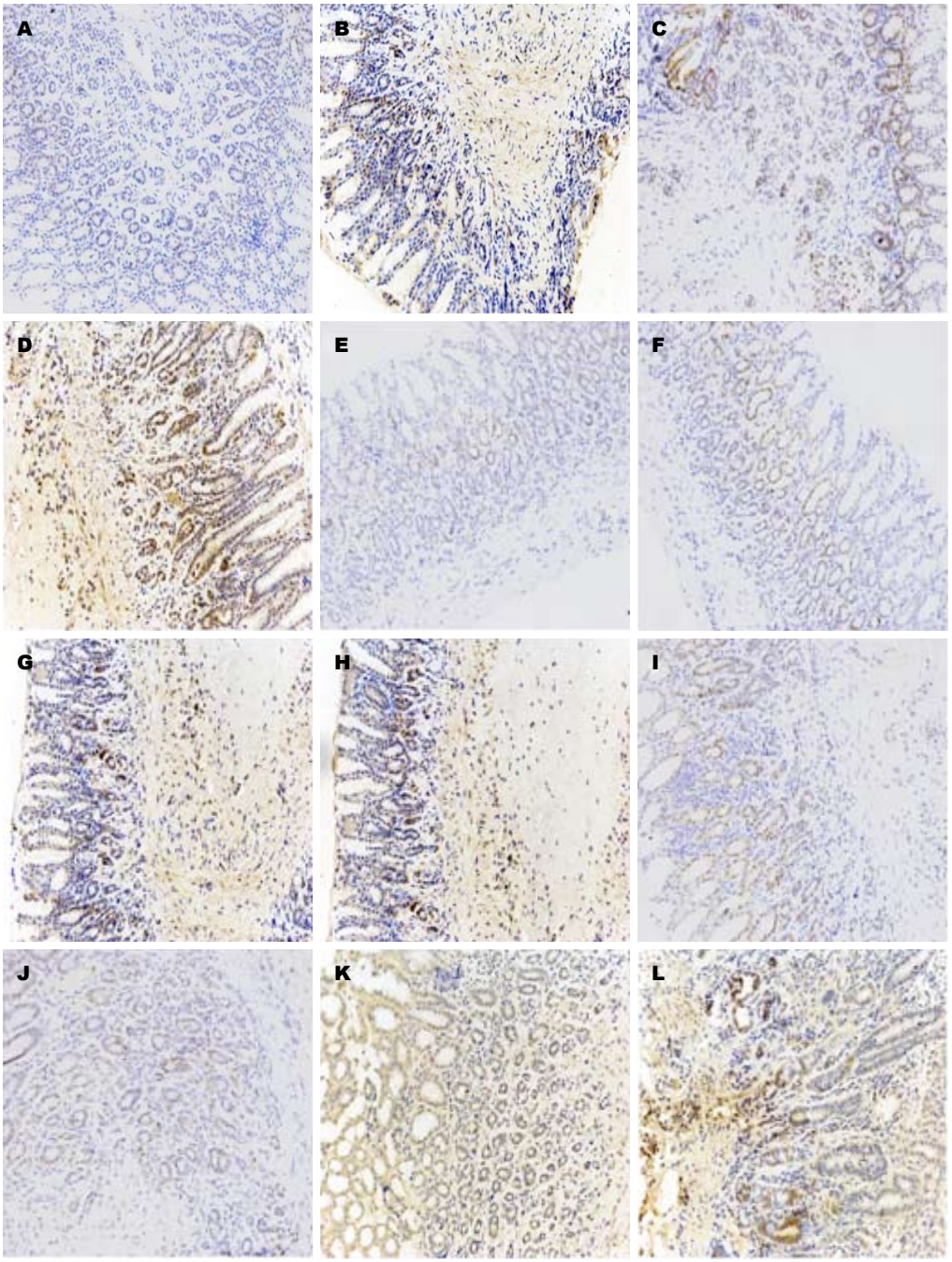


图 6　Bcl-2蛋白在胃黏膜不同病理改变的免疫组织化学染色(20 × 10). A, B: 空白组正常胃黏膜; C, D: 高浓度组胃黏膜明显萎缩、肠化胃黏膜; E-H: 中浓度组胃黏膜萎缩、肠化胃黏膜(见浸润); I-L: 低浓度组胃黏膜少量萎缩、肠化胃黏膜(未见浸润).

号通路中起到了调制点的作用. 其主要作用是抑制细胞凋亡, 表达增高则延缓细胞凋亡的发生, 细胞存活周期则相应的拉长, 表现为抗细胞凋亡. Bcl-2在正常胃黏膜上黏膜基底层底部隐窝上皮处有少量表达, 由于未达到阳性标准固常被标记为阴性. 随着肠上皮不典型增生程度的加重, Bcl-2表达也随之增加, 但并未随着IM的不断加重而无限增加其表达, 约至高分化腺癌时达到表达最高峰(约70%), 其后随着胃癌分化程度开始降低, Bcl-2蛋白的表达也出现下降. 可推测, Bcl-2可能与早期胃癌形成有关, 甚至可作为早期胃癌诊断标准之一.

尽管MNNG在胃癌造模中的作用, 已经明确, 但是如何控制剂量, 还是一个难题. 进一步寻找用MNNG为主, 结合其他临床常见影响因素, 在实验动物, 造出从胃癌前期到胃癌的不同病理阶段的模型, 是一个非常有创意和有意义的探索研究. 目前国内同类研究尚很少见有

报道.

本实验根据不同的MNNG给药剂量和途径, 将模型组分为高浓度组、中浓度组、低浓度组和灌胃组, MNNG对大鼠的胃黏膜刺激有着不同的影响. 实验28 wk后, 高浓度大鼠胃黏膜组织病理部分出现鳞形细胞癌, 重度萎缩伴肠化; 中浓度组大鼠胃黏膜组织病理大部分出现中度萎缩伴肠化; 低浓度大鼠胃黏膜组织病理部分出现鳞状上皮化生, 少部分出现腺体细胞减少, 即轻度萎缩, 部分出现杯状细胞(IM)周围腺体正常, 即轻度肠化; 灌胃组大鼠胃黏膜组织病理部分出现重度萎缩伴肠化. 实验中, 为了更好地验证PLGC模型的渐变关系, 用免疫组织化学法检测Bcl-2, 根据其不同的表达情况, 以判断出造模大鼠在不同组中, 大鼠PLGC的情况. 根据不同MNNG剂量的探索, 以及给药途径的不同, 了解到CAG伴IM动物模型造模中所适合的给药剂量和给药途径.

我们还在传统的MNNG低剂量自由饮的基础上, 增加高浓度组自由饮、中浓度组自由饮、灌胃组, 以保证MNNG的摄入量, 联合模拟人类不健康的饮食习惯, 探索MNNG在不同剂量下, 对胃黏膜的影响. 结果发现, 大鼠胃的病理组织学改变, 随着时间的推移, 依次出现浅表性胃炎-慢性胃炎-CAG-CAG伴肠化-癌变, 符合人类PLGC的发展过程[21]. 21世纪初, 世界卫生组织在表述上以IN取代了Dys[22]. 目前临床上将IM和IN统称为PLGC[1]. 由于胃癌病因病机复杂, 较难于疾病早期诊断和治疗. 因此, 作为肠型胃癌预防的重要内容[23,24], PLGC的治疗备受关注[25-30]. 由于MNNG的摄入量的不同, 各组大鼠胃的病理组织学改变也是存在差异的.

总之, MNNG联合模拟人类不健康饮食习惯, 是一种较为理想的PLGC造模方法, 证明了Correa提出的经典假说[6], 与肠型胃癌的演化模式相吻合, 很好的展示了从健康动物到癌前期到胃癌的过程, 为PLGC和胃癌的造模探索了新的方法和思路. MNNG 100 μg/mL自由饮, 联合饥饱失常、高Na饮水、雷尼替丁饲料饮食能提高大鼠成活率、造模的成功率. 高剂量MNNG可提高大鼠癌变率; 低浓度MNNG可以诱导形成鳞状上皮化生; 大剂量MNNG灌胃, 死亡率相对较高. 因此, 应进一步优化MNNG联合多因素的造模方法, 以提高造模成功率.

4 参考文献

1 Gutierrez-Gonzalez L, Graham TA, Rodriguez-Justo M, Leedham SJ, Novelli MR, Gay LJ, Ventayol-Garcia T, Green A, Mitchell I, Stoker DL, Preston SL, Bamba S, Yamada E, Kishi Y, Harrison R, Jankowski JA, Wright NA, McDonald SA. The clonal origins of dysplasia from intestinal metaplasia in the human stomach. *Gastroenterology* 2011; 140: 1251-1260.e1- e6 [PMID: 21223968 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.051]

2 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

3 邹小农, 孙喜斌, 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 代珍, 刘卫东, 赵德利. 2003-2007年中国胃癌发病与死亡情况分析. 肿瘤 2012; 32: 109-114

4 魏睦新, 胡平. 消化病中西医结合基础研究评述. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2545-2549

5 Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 8 [PMID: 17349035 DOI: 10.1186/1471-230X-7-8]

6 冷秀梅, 魏睦新. 慢性萎缩性胃炎实验动物模型的建立和研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1901-1906

7 刘彤华. 诊断病理学. 北京: 人民卫生出版社, 2013

8 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 2013; 18: 24-36

9 范尧夫, 魏睦新. 胃癌癌前病变的研究进展及防治对策. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1807-1812

10 Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13: 2-9 [PMID: 22188910 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x]

11 吴燕敏, 魏睦新. 胃黏膜肠化生病因及逆转性研究进展. 中国中西医结合消化杂志 2010; 18: 62-65

12 Terry P, Lagergren J, Hansen H, Wolk A, Nyrén O. Fruit and vegetable consumption in the prevention of oesophageal and cardia cancers. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 365-369 [PMID: 11535879 DOI: 10.1097/00008469-200108000-00010]

13 徐晶钰, 张璇, 孙大志, 李勇进, 施俊, 秦志丰, 魏品康. 甲基硝基亚硝基胍对人正常胃黏膜GES-1细胞恶变的影响及其机制研究. 解放军医学杂志 2016; 41: 887-891

14 孔祥茹, 杨岩, 李慧臻, 刘琳, 赵双梅, 刘华一, 张淑坤. MNNG不同给药剂量及途径对大鼠胃黏膜组织病理学的影响. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 381-384, 389

15 冷秀梅, 郭亚云, 魏睦新. 化痰消瘀方逆转胃癌前病变的临床疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 505-508

16 刘皓, 王霞, 范尧夫, 魏睦新. 化痰消瘀方对胃癌前病变大鼠Caspase-3、Cyclind1及mTOR表达的影响. 中医学报 2014; 7: 941-944

17 燕敏, 马国花, 魏睦新. 香砂六君子汤加味治疗肠上皮化生50例. 中国中医急症 2008; 17: 246

18 姚保泰, 吴敏. 盐酸小檗碱对人胃癌细胞凋亡与P53、Bcl-2基因表达水平的影响. 第四次全国中西医结合养生学与康复医学学术研讨会论文集, 2004

19 张璇, 徐晶钰, 裴蓓, 秦志丰. 消痰养胃方对胃癌前病变大鼠胃粘膜细胞Bax和Bcl-2蛋白影响的实验研究. 中国医药导刊 2014; 16: 311-313

20 王平, 魏睦新. 胃癌前病变的研究进展及中西医结合防治现状. 中国中西医结合消化杂志 2010; 5: 341-344
21 王少明, 林才经, 杨春波, 施作霖, 庄捷, 阮君山. 大鼠胃粘膜癌前病变实验动物模型的建立. 药学实践杂志 2005; 23: 271-272
22 Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992; 80: 879-886 [PMID: 1498330]
23 Wu Y, Fan Y, Jiang Y, Wang Y, Liu H, Wei M. Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: a comparative study. *J Cancer Res Ther* 2013; 9: 205-209 [PMID: 23771359 DOI: 10.4103/0973-148.113351]
24 范尧夫, 吴燕敏, 刘皓, 魏睦新. 魏睦新中国华东地区人群胃癌癌前病变发病相关危险因素分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 143-144
25 饶晶, 杨晓军, 樊冬梅, 陈万群, 王金海. 健脾清热化瘀方治疗胃癌前病变的疗效及对胃黏膜黏蛋白5AC表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2014; 4: 183-187
26 郭亚云, 冷秀梅, 魏睦新. 化痰消瘀方用于胃癌癌前病变的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2013; 33: 3663-3665
27 姜宁, 黄争, 范一宏, 吕宾, 孟立娜, 张烁, 包海标, 黄宣. 中药辨证治疗胃癌前病变的随机对照研究. 中华中医药学刊 2012; 5: 999-1002
28 危北海. 慢性胃炎的诊治经验. 中国临床医生 2012; 40: 10-15
29 郭亚云, 冷秀梅. 化痰消瘀方用于胃癌癌前病变的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 3663-3665
30 宋海连, 周宗骏, 蒋锡琪, 张国瑛. 叶酸及维生素B12治疗慢性萎缩性胃炎的临床观察. 上海医药 2000; 21: 27-28

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1553-1557

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1553

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

电针对功能性消化不良大鼠胃窦ghrelin及mTOR的影响

康朝霞, 张红星, 徐派的, 王计雨, 韩永丽

康朝霞, 徐派的, 王计雨, 韩永丽, 湖北中医药大学针灸骨伤学院 湖北省武汉市 430065

张红星, 武汉市中西医结合医院 湖北省武汉市 430022

康朝霞, 在读博士, 主要从事针灸防治消化系统疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 8147379; 湖北中医药大学“青苗计划”基金资助项目, No. 2016ZZX011.

作者贡献分布: 此课题由张红星与康朝霞共同设计; 徐派的进行实验指导; 动物模型、电针干预、指标检测由康朝霞、王计雨及韩永丽共同完成; 论文写作由康朝霞完成.

通讯作者: 张红星, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市中西医结合医院.
zhxzj99@aliyun.com
电话: 027-85697887

收稿日期: 2017-03-07
修回日期: 2017-03-22
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-06-18

Influence of electro-acupuncture on ghrelin and mTOR expression in the gastric antrum of rats with functional dyspepsia

Zhao-Xia Kang, Hong-Xing Zhang, Pai-Di Xu, Ji-Yu Wang, Yong-Li Han

Zhao-Xia Kang, Pai-Di Xu, Ji-Yu Wang, Yong-Li Han, College of Acu-moxibustion and Fractures, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei Province, China

Hong-Xing Zhang, Wuhan Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473790; Hubei University of Traditional Chinese Medicine “Youth Seed Project”, No. 2016ZZX011.

Correspondence to: Hong-Xing Zhang, Professor, Chief Physician, Wuhan Integrated TCM & Western Medicine Hospital, 215 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhxzj99@aliyun.com

Received: 2017-03-07
Revised: 2017-03-22
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To observe the effect of electro-acupuncture (EA) on the expression of ghrelin, mammalian target of rapamycin (mTOR) and phosphorylated mTOR (p-mTOR) in the gastric antrum of rats with functional dyspepsia (FD).

METHODS

Thirty rats were randomly divided into a blank group (n = 10), a model group (n = 10), and an EA group (n = 10). Experimental FD was induced in rats of the model group and EA group by tail clamp stimulation twice a day for 14 d and giving an irregular diet (fasting every other day, with free access to water). After successful induction of FD, the EA group was given electro-acupuncture at Zusanli once a day for 10 d. The expression of ghrelin, mTOR and p-mTOR in the gastric antrum was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the blank group, the level of ghrelin in the gastric antrum was significantly decreased in the model group (0.15450 ± 0.050145 *vs* 0.31550 ± 0.83885, P < 0.01), but EA intervention significantly reduced the level of ghrelin in the gastric antrum of rats

背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)属于临床常见病, 在人群中的发病率较高, 给患者、家庭和社会带来较重的精神、生活和经济负担, 目前西医无特效药, 疗效不理想, 而针刺治疗FD历史悠久, 疗效显著, 在临床上的运用已经较为成熟.

同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科; 严兴科, 教授, 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心; 张红杰, 教授, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化科

研发前沿
目前有关针灸治疗FD的研究多是临床疗效观察, 对其治疗机制的研究较少. Ghrelin作为新发现的脑肠肽, 成为目前研究的热点, 但是目前有关FD的发病机制及电针治疗FD的具体机制, 至今尚未阐明, 是亟待研究的问题.

with FD compared with the model group (0.23930 ± 0.53918 *vs* 0.15450 ± 0.050145, $P < 0.05$). Compared with the blank group, the relative expression levels of mTOR and p-mTOR in the model group were increased (0.77190 ± 0.070404 *vs* 0.59520 ± 0.064768, 0.792 ± 0.098164 *vs* 0.48620 ± 0.101248, $P < 0.05$ for both). Compared with the model group, the relative expression levels of mTOR and p-mTOR in the antrum group were significantly lower in the EA group (0.669 ± 0.043726 *vs* 0.77190 ± 0.070404, 0.6346 ± 0.073699 *vs* 0.77190 ± 0.070404, $P < 0.05$ for both).

CONCLUSION
EA intervention can increase the expression of ghrelin in gastric antrum of FD rats, suggesting that EA intervention may increase the gastrointestinal motility. EA intervention can also decrease the expression of mTOR and p-mTOR, suggesting that mTOR and its phosphorylation may play an important role in the process that EA promotes the secretion of ghrelin, thereby regulating gastrointestinal activity.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Electro-acupuncture; Functional dyspepsia; Mammalian target of rapamycin

Kang ZX, Zhang HX, Xu PD, Wang JY, Han YL. Influence of electro-acupuncture on ghrelin and mTOR expression in the gastric antrum of rats with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1553-1557 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1553.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1553

摘要

目的
观察电针干预后, 对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠胃窦ghrelin、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、磷酸化mTOR (phosphorylation mTOR, p-mTOR)表达的影响.

方法
将36只大鼠按随机数字表随机分为空白组及造模组, 其中空白组10只, 雌雄各半. 将除空白组外的26只大鼠进行造模, 将造模成功的20只大鼠再随机分为模型组和电针组, 每组各10只, 雌雄各半. 造模方法均采用夹尾刺激法(每天2次, 14 d)配合不规则饮食(每逢周一、三、五禁食, 余日正常饮食)制备FD大鼠模型. 造模成功后, 电针组给予电针足三里进行干预, 1次/d, 共10 d. 干预结束后对3组大鼠进行解剖取胃部组织, 用Western blot分别检测各组大鼠胃窦ghrelin、mTOR、p-mTOR的表达水平.

结果
与空白组相比, 模型组大鼠胃窦ghrelin水平显著降低(0.15450±0.050145 *vs* 0.31550±0.83885, $P<0.01$), 电针干预后, FD大鼠胃窦组织中ghrelin水平明显升高(与模型组相比, 0.23930±0.53918 *vs* 0.15450±0.050145, $P<0.05$). 与空白组相比, 模型组大鼠mTOR、p-mTOR蛋白表达水平显著升高(mTOR/β-actin: 0.77190±0.070404 *vs* 0.59520±0.064768; p-mTOR/β-actin: 0.792±0.098164 *vs* 0.48620±0.101248, 均$P<0.01$); 与模型组相比, 电针干预组胃窦mTOR、p-mTOR表达水平明降低(mTOR/β-actin: 0.669±0.043726 *vs* 0.77190±0.070404; p-mTOR/β-actin: 0.6346±0.073699 *vs* 0.77190±0.070404, 均$P<0.05$).

结论
电针干预后, 能够显著增加FD大鼠胃窦ghrelin表达水平, 以改善胃肠动力, 同时对mTOR、p-mTOR表达水平同样存在着显著影响, 提示mTOR及其磷酸化可能在电针促进ghrelin的分泌的过程中起重要的作用, 从而调节胃肠道的活动.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 电针; 功能性消化不良; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

核心提要: 本文通过观察电针后对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠胃窦ghrelin、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、磷酸化mTOR表达的影响, 以明确电针治疗FD的可能机制, 为电针治疗FD的机制提供新的线索.

康朝霞, 张红星, 徐派的, 王计雨, 韩永丽. 电针对功能性消化不良大鼠胃窦ghrelin及mTOR的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1553-1557 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1553.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1553

相关报道
关于ghrelin在胃肠动力学中的调节机制, 一直是研究FD方面的热点. Ghrelin有多种相关的调节因子, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammaliantarget of rapamycin, mTOR)的研究备受关注. Xu等发现在大鼠胃黏膜组织中mTOR信号途径的相关蛋白与ghrelin有着共定位现象, 影响着中枢神经系统调节食物摄取.

0 引言
功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是消

化系常见症候群, 其症状主要包括上腹痛、上腹烧灼感、餐后饱胀、早饱、恶心、呕吐等, 但无器质性病变[1]. 由于FD发病机制尚未有确切统一的定论, 且患者临床症状复杂多变, 药物治疗往往难以取得满意的疗效. 近年来, 应用针刺、电针等非药物疗法治疗FD, 经临床及动物实验证实[2-5], 疗效显著, 且具有经济、无不良反应等优势. Ghrelin是一种重要的胃肠激素, 与胃动素表现出许多相同的作用, 又被称为胃动素相关肽. Ghrelin有多种相关的调节因子, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的研究备受关注. 本课题采用临床常用的电针疗法, 以FD大鼠为受试对象, 观察电针对FD大鼠ghrelin及mTOR表达的影响, 初步探讨电针治疗FD的机制, 为针灸治疗FD提供全新的研究资料及线索.

1 材料和方法

1.1 材料 选用SPF级Sprague Dawley大鼠36只, 雌雄各半, 体质量(200 g±20 g), 由湖北实验动物研究中心提供, 许可证号: SCXK(鄂2011-0012). 经湖北中医药大学实验动物福利委员会许可, 饲养于SPF动物房, 室温22 ℃, 相对湿度50%-70%. 每5只单笼饲养, 适应性喂养1 wk后开始实验, 适应性喂养期间自由饮水、摄食. Rabbit anti-mTOR antibody(购自CST公司#2983); Rabbit anti-p-mTOR(SER2448) antibody(购自CST公司#5536); Rabbit anti-GHRL antibody(购自PTG公司#13309); Goat Anti Rabbit IgG/辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)(天津三箭, Catalog#LK2001); 泳电源DYY-6C型电源由北京六一仪器厂生产; 迷你电泳槽(北京六一Catalog #DYZC-24DN); 转膜芯(北京六一Catalog #DYZC-40D); PVDF膜Millipore(CAT.NO.IPVH00010); 滤纸(Whatman, 3MM CHR); 华佗牌32号25 mm(1寸), 无菌针灸针(苏州医疗用品有限公司), HANS-200A韩式穴位神经刺激仪(南京济生医疗科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 动物分组及造模: 将36只大鼠按随机数字表随机分为空白组及造模组, 其中空白组10只, 雌雄各半. 将除空白组外的26只大鼠进行造模, 将造模成功的20只大鼠再随机分为模型组和电针组, 每组各10只, 雌雄各半. 造模方法参考相关文献采用夹尾刺激配合不规则饮食制备FD大鼠模型[6]. 将每组同笼大鼠用长海绵摄子钳夹大鼠尾巴末端1/3处, 以令其尖叫挣扎但不破皮为度(如有抓伤破皮, 则用0.5%碘伏消毒受伤部位, 以防感染), 使其暴怒并和其他大鼠厮打, 每次持续30 min, 每天2次(分别在9:00, 16:00), 连续刺激14 d; 同时每逢周一、三、五禁食, 余日给予220 g饲料, 正常饮水, 每日每笼给予400 mL水. 造模大鼠出现毛发枯燥无光泽、变黄, 饮食及饮水明显减少, 情绪低落, 活动减少, 扎堆甚至倦卧, 伴易怒或抑郁状态, 提示造模成功.

1.2.2 电针干预方法: 电针组大鼠造模成功后, 给予电针干预. 将电针组大鼠用自制鼠衣束缚后, 悬挂于自制悬挂装置上, 选取大鼠“足三里”穴, 定位参照《大鼠穴位图谱的研制》[7]. 用1寸毫针(规格: 32号, 25 mm)针刺大鼠双侧“足三里”穴0.3-0.5寸, 进针得气后, 接韩式电针仪, 电针参数: 疏密波, 频率2 Hz/100 Hz, 强度2 mA, 每次30 min, 1次/d, 共10 d. 在电针组进行电针干预的同时, 将空白组与模型组大鼠与电针组一样束缚固定, 但不进行针刺及电针干预.

1.2.3 取材: 胃组织取材: 电针干预10 d后, 将3组大鼠禁食24 h, 正常饮水. 予以7%水合氯醛以0.5 mL/100 g的剂量进行腹腔注射麻醉, 大鼠麻醉后固定于自制鼠板上, 结扎胃贲门和幽门, 然后沿胃大弯剪开胃体, 洗去胃内容物后拭干, 剪取胃窦部分放于冻存管中, 并立即置于液氮中迅速冻存, 放置-80 ℃冰箱中待测.

1.2.4 指标检测: 用Western blot检测胃组织中ghrelin及mTOR、p-mTOR蛋白表达水平. 方法: 取100 mg组织, 匀浆, 离心(9000 rpm, 10 min)后, 取适量上清置于离心管中, -80 ℃保存. 采用BCA法测蛋白浓度, 电泳完成后进行转膜: 将PAGE凝胶中的蛋白质电转移至硝酸纤维素膜上, 电转完毕后, 将电转膜置于5%的脱脂奶粉(TBST配制)中封闭, 磷酸化指标用5%的BSA(TBST配制)封闭, 37 ℃ 1 h. 封闭的膜用TBST漂洗2次. 采用一抗(1∶1000的稀释比)孵育4 ℃过夜, 弃去一抗, 经TBST洗涤5 min×4次后, 加入1∶10000稀释的HRP标记的羊抗兔IgG室温于摇床孵育2 h, 弃去二抗, TBST洗涤5 min×4次. 将膜放入荧光化学发光凝胶成像系统, 将ELC均匀加到膜的表面, 成像得到图片.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计

创新盘点

本研究以ghrelin、mTOR为研究切入点, 观察电针后胃窦组织的ghrelin、mTOR及磷酸化mTOR(phosphorylation mTOR, p-mTOR)表达的影响, 以探讨电针治疗FD的可能的机制, 为电针治疗FD的机制提供全新的线索.

应用要点

电针干预, 能够增加胃窦组织中ghrelin的水平, 同时降低胃窦mTOR及p-mTOR的表达, 为电针治疗FD的临床疗效提供更多的实验依据, 同时也为电针治疗FD的机制提供了新的数据.

名词解释

Ghrelin: 是1999年Kojima等发现的生长激素促分泌激素受体的内源性配体, 是由28个氨基酸组成的一种脑肠肽, 他在体内主要由胃X/A样细胞分泌. 除了可以刺激生长激素释放以外, ghrelin与胃肠道功能、能量代谢、免疫因子、心血管系统, 甚至肿瘤等密切关系.

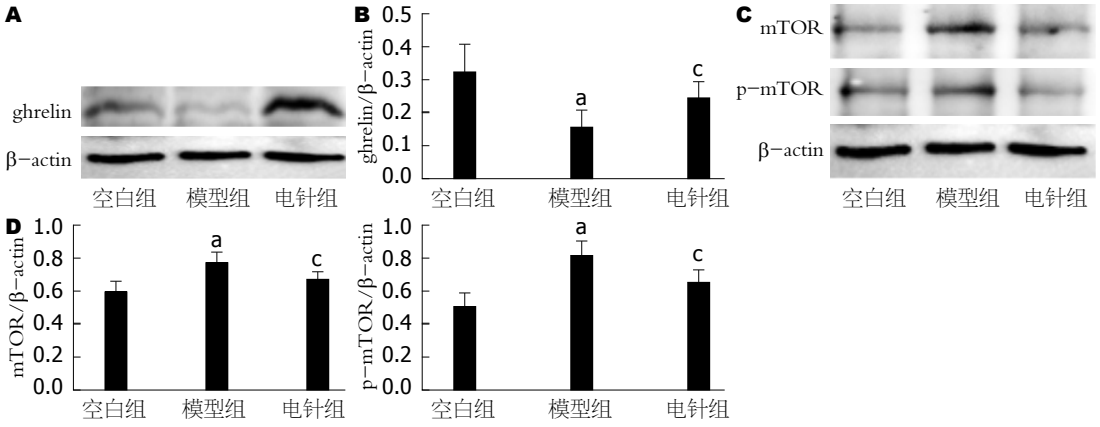


图 1 FD大鼠各组胃窦ghrelin、mTOR、p-mTOR表达水平. A: 3组大鼠胃窦ghrelin蛋白Western blot检测; B: 不同组大鼠胃窦ghrelin蛋白Western blot检测结果定量分析; C: 3组大鼠胃窦mTOR、p-mTOR蛋白Western blot检测; D: 不同组大鼠胃窦mTOR、p-mTOR蛋白Western blot检测结果定量分析. $^{a}P<0.05$ *vs* 空白组; $^{c}P<0.05$ *vs* 模型组. FD: 功能性消化不良; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; p-mTOR: 磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白.

学分析. 全部数据用mean±SD表示. 首先进行正态性、方差齐性检验, 经分析符合正态分布及方差齐性, 采用单因素方差分析进行多组间比较分析, 进一步的组间两两比较用LSD检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠胃窦ghrelin表达水平比较 如图1A和1B所示, 与空白组相比, 模型组大鼠ghrelin蛋白表达水平显著下降($P<0.01$), 说明造模后大鼠胃窦中ghrelin表达水平降低; 与模型组相比, 电针干预组胃窦ghrelin表达水平明显升高($P<0.05$), 说明电针干预后, 能够升高FD大鼠的ghrelin的表达水平, 从而改善胃肠道动力.

2.2 各组大鼠胃窦mTOR、p-mTOR表达水平比较 如图1C、1D所示: 与空白组相比, 模型组大鼠mTOR、p-mTOR蛋白表达水平显著升高($P<0.01$); 与模型组相比, 电针干预组胃窦mTOR、p-mTOR表达水平降低($P<0.05$), 说明电针干预后, 能够减少FD大鼠的mTOR的表达水平, 并且能够减少其磷酸化水平.

3 讨论

FD属于临床常见病、慢性病, FD症状反复而持久, 影响着患者的生活质量, 已逐渐成为严重危害人类健康的常见疾病. 流行病学资料显示, 世界范围内人群消化不良的发病率达10%-30%[8]. 特别是近年来, FD的发病率在中国日益升高, 危害更是不容忽视. FD的发病机制目前尚不明确, 目前比较公认的一种说法, 即FD是胃动力障碍、内脏高敏感性及心理异常等多种因素综合作用的结果[9]. 目前临床对FD的治疗, 主要采用促胃肠动力、内脏感觉调节、抗焦虑和抑郁等药物治疗[10]. 目前, 药物的治疗由于药物自身的局限性及明显的不良反应, 并没有取得满意疗效. 课题组长期从事针灸防治功能性胃肠病的研究, 在以往的临床研究中, 我们发现, 针刺治疗FD, 在综合疗效及症状疗效指数方面, 明显优于西药, 针刺能够有效的缓解患者临床症状[11]. 并且我们在大量动物实验中发现, 用电针干预FD大鼠, 电针在改善FD大鼠胃排空、小肠推进率方面明显优于模型组[12-14]. 基于电针对FD的有效治疗作用, 有关电针治疗FD的研究受到广泛关注, 尤其有关电针对脑肠肽的调节作用及其机制成为关注的焦点. 本研究在以往研究的基础上, 观察电针对FD大鼠胃窦组织ghrelin及mTOR表达的影响, 为电针治疗FD的机制提供新的线索.

Ghrelin作为近10年新发现的脑肠肽, 以其独特的分子结构与生物学功能, 在机体的重要生命功能的生理活动和代谢平衡中发挥着不可或缺的作用. Ghrelin是一种重要的胃肠激素, 是目前唯一的生长激素释放激素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)的内源性配体, 具有控制食欲、刺激生长激素的释放、促进胃排空、增强胃动力等作用[15,16]. 胃黏膜内分泌细胞(主要为X/A样细胞)可以分泌ghrelin, ghrelin广泛分布于人体各个组织中, ghrelin mRNA在人的胃底部表达水平最高[17]. 在酰基化和去酰基化2种ghrelin形式中, 酰基化ghrelin是其主要的活性形式.

只有酰基化ghrelin通过结合其受体GHSR-1a后活化信号传导通路以发挥其生物学作用. 其酰基化过程由ghrelin酰基转移酶(ghrelin O-Acyltrasferase, GOAT)来完成. GOAT广泛分布于胃肠道, 在胃黏膜的表达有着高度特异性[18,19]. 关于ghrelin在胃肠动力学中的调节机制, 一直是研究FD方面的热点.

Ghrelin有多种相关的调节因子, 其中mTOR的研究备受关注. mTOR是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能通过感知能量稳态的变化来调节细胞周期进程和细胞生长, 调控细胞内多种蛋白的合成、自噬、增殖等过程[20]. 研究[21]发现在大鼠胃黏膜组织中mTOR信号途径的相关蛋白与ghrelin有着共定位现象, 影响着中枢神经系统调节食物摄取.

在此项实验中, 电针干预组的ghrelin表达水平明显高于模型组, 说明电针干预后可以提高ghrelin的表达水平, 从而改促进胃动力. 同时模型组大鼠中mTOR、p-mTOR的水平明显高于空白组及电针干预组, 表明在FD大鼠细胞中存在异常磷酸化的mTOR. 经过电针干预后, 大鼠胃窦mTOR、p-mTOR明显降低, 同时ghrelin水平明显升高. 本研究结果表明, 电针对FD的干预作用与ghrelin表达的变化有着密切的关联, 电针干预通过上调ghrelin的表达改善胃动力; 另一方面, ghrelin表达的变化可能与mTOR的密切相关, mTOR及磷酸化mTOR可能在电针促进ghrelin分泌的过程中发挥重要的作用, 但具体的机制还有待进一步研究.

4 参考文献

1 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479 [PMID: 16678560 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059]
2 刘翀羽. 针刺对功能消化不良作用研究进展. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 215-217
3 杨敏, 张红星, 邹燃. 针刺对功能阵消化不良症状及胃动力的影响. 中国康复 2009; 24: 100-102
4 张铭铭, 周利, 张红星. 穴位注射治疗功能性消化不良临床观察. 湖北中医杂志 2013; 35: 63-64
5 周利, 邹燃, 孙国杰. 辨证针刺治疗功能阵消化不良疗效观察. 上海针灸杂志 2014; 33: 512-513
6 王煜姣, 凌江红, 张钰琴, 梁纲, 农云凤, 刘培凤, 李东鑫. 复合病因造模法制备功能性消化不良大鼠模型. 世界华人消化杂志 2014; 22: 210-214
7 林文注, 王佩. 实验针灸学. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 88-89
8 Voiosu TA, Giurcan R, Voiosu AM, Voiosu MR. Functional dyspepsia today. *Maedica* (Buchar) 2013; 8: 68-74 [PMID: 24023602]
9 刘秋月, 严祥. 功能性消化小良胃肠动力研究进展. 国际消化病杂志 2013; 33: 319-321
10 Brun R, Kuo B. Functional dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 145-164 [PMID: 21180597 DOI: 10.1177/1756283X10362639]
11 金磊, 胡晔, 高志成. 针刺辨证治疗功能性消化不良临床疗效评价. 辽宁中医杂志 2013; 40: 1222-1225
12 杨云, 徐派的, 辛玉. 神经降压素介导的脑泪易轴在电针治疗功能性消化不良大鼠中的作用. 针刺研究 2016; 41: 35-40
13 徐派的, 杨云, 辛玉. 电针对功能性消化不良肝郁脾虚型大鼠中枢及外周VIP及其受体VPAC-1的影响. 中华中医药志 2016; 31: 3020-3023
14 邹燃, 徐芸, 杨云. 电针对功能性消化不良大鼠胃肠动力及胃窦组织SS的影响. 湖北中医药大学学报 2016; 18: 14-17
15 Ohno T, Mochiki E, Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility. *Int J Pept* 2010; 2010: pii 820794 [PMID: 20798893 DOI: 10.1155/2010/820794]
16 Yagi T, Asakawa A, Ueda H, Miyawaki S, Inui A. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review). *Int J Mol Med* 2013; 32: 523-531 [PMID: 23778458 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1418]
17 陈锐, 朱尤庆. 脑肠肽ghrelin的研究进展. 武汉大学学报 2010; 31: 417-420
18 Ohgusu H, Takahashi T, Kojima M. Enzymatic characterization of GOAT, ghrelin O-acyltransferase. *Methods Enzymol* 2012; 514: 147-163 [PMID: 22975052 DOI: 10.1016/B978-0-12-381272-8.00010-6]
19 Lim CT, Kola B, Korbonits M. The ghrelin/GOAT/GHS-R system and energy metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 173-186 [PMID: 21340583 DOI: 10.1007/s11154-011-9169-1]
20 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149: 274-293 [PMID: 22500797 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017]
21 Xu G, Li Y, An W, Li S, Guan Y, Wang N, Tang C, Wang X, Zhu Y, Li X, Mulholland MW, Zhang W. Gastric mammalian target of rapamycin signaling regulates ghrelin production and food intake. *Endocrinology* 2009; 150: 3637-3644 [PMID: 19406939 DOI: 10.1210/en.2009-0372]

同行评价

FD临床常见疾病之一, 穴位性刺激可改善FD症状, 机制尚不清楚, 该研究初步探讨了针刺后对FD样鼠症状, 及调控胃动力的相关胃肠肽ghrelin及mTOR影响, 发现穴位电针刺激可改善模型鼠症状、升高ghrelin, 减低mTOR表达, 为进一步探讨针刺治疗FD机制提供一定依据.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1558-1563

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1558

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

食管胃底静脉曲张破裂出血的内镜循证治疗进展

徐华兵, 安振涛, 宣 佶, 文 卫

背景资料

食管胃底静脉曲张(esophageal gastric varices, EGV)破裂出血是肝硬化常见的并发症, 是肝硬化患者常见死亡原因之一, 严重威胁着肝硬化患者生命安全和身心健康, 消化内镜在EGV破裂出血(esophagogastric variceal bleedling, EVB)的诊断、治疗和预防中起着重要作用, 深入研究不同内镜下治疗方法的循证医学证据, 对EVB的防治具有重要意义.

徐华兵, 安振涛, 宣佶, 文卫, 中国人民解放军第八一医院消化科 江苏省南京市 210002

徐华兵, 主治医师, 主要从事肝胆疾病的基础与临床研究.

基金项目: 中国人民解放军南京军区面上课题基金资助项目, No. 15MS063.

作者贡献分布: 本文综述由徐华兵、安振涛及宣佶共同完成; 文卫审校.

通讯作者: 文卫, 主任医师, 硕士生导师, 210002, 江苏省南京市秦淮区杨公井34标34号, 中国人民解放军第八一医院消化科. tdec81@163.com
电话: 025-80864702

收稿日期: 2017-03-27
修回日期: 2017-04-23
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-18

Evidence-based endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding

Hua-Bing Xu, Zhen-Tao An, Ji Xuan, Wei Wen

Hua-Bing Xu, Zhen-Tao An, Ji Xuan, Wei Wen, Department of Gastroenterology, the 81st Hospital of People's Liberation Army, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Supported by: General Program of Nanjing Military Area Command of PLA. No. 15MS063.

Correspondence to: Wei Wen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 81st Hospital of People's Liberation Army, 34 Yanggongjing, Qinhuai District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. tdec81@163.com

Received: 2017-03-27
Revised: 2017-04-23
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-18

Abstract

Evidence-based medicine is the use of the best evidence to evaluate the safety and effectiveness of clinical treatments. Esophagogastric variceal bleeding (EVB) is a common critical gastrointestinal disease, seriously threatening the life and the physical and mental health of patients with cirrhosis. In recent years, there is an urgent need among clinicians to effectively use evidence-based medicine to find the best clinical evidence and formulate evidence-based treatment regimens for EVB. This paper reviews the progress in evidence-based endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophagogastric variceal bleeding; Endoscopic therapy; Evidence-based medicine; Research progress

Xu HB, An ZT, Xuan J, Wen W. Evidence-based endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1558-1563 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1558.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1558

摘要

循证医学证据是评价临床治疗手段安全性和有效性的最佳证据. 食管胃底静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)是消化科常见危急重症之一, 严重威胁着肝硬化患者生命安全和身心健康, 近年来, 能够有效运用循证医学方法为食管胃底静脉曲张的治疗寻找最佳临床依据、制定循

同行评议者

刘爱群, 副主任医师, 广西医科大学附属肿瘤医院内科; 谢义民, 副主任医师, 重庆三峡中心医院二外儿科

证治疗方案成为临床医生的迫切要求. 本文就EVB的内镜下治疗方面的循证医学研究进展做一综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃底静脉曲张出血; 内镜治疗; 循证医学; 研究进展

核心提要: 内镜下治疗是食管胃底静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)的主要治疗手段之一, 本文综述了近年来EVB常见内镜下治疗方法的循证研究进展, 评估不同治疗方法的优缺点, 以期为临床制定优效性的治疗策略提供一定的依据.

徐华兵, 安振涛, 宣佶, 文卫. 食管胃底静脉曲张破裂出血的内镜循证治疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1558-1563 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1558.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1558

0 引言

食管胃底静脉曲张(esophageal gastric varices, EGV)是肝硬化患者门脉高压最为常见的并发症, 可见于约50%的肝硬化患者[1,2], EGV破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)则是肝硬化患者常见致死原因之一, 流行病学研究资料[3,4]显示其首次出血病死率高达25%-50%, 6 wk死亡率达10%-20%, 有效防治EVB是肝硬化患者临床治疗中的重要问题. 近年来, 随着消化内镜诊疗技术的不断发展和推广应用, 内镜下治疗已成为EVB重要且有效的治疗手段, 回顾性研究[5]表明, 积极有效的内镜下治疗可使EVB死亡率下降至10%, 甚至更低. 回顾近年来国内外有关EVB内镜治疗的随机对照临床试验(randomized controlled trials, RCT)和系统评价(system review, SR或Meta分析)研究文献, 初步阐述EVB的内镜循证治疗如下.

1 内镜下食管静脉曲张套扎术

1989年, Stiegman等[6]首次报道了内镜下食管静脉曲张套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL), 这是一种由痔疮套扎治疗术演变而来的内镜治疗方法, 以其操作简单、相对安全的优势广泛运用于EVB的治疗[7-9].

Liu等[10]将101例急诊EVB患者随机分为EVL+奥曲肽组(EVL组)和奥曲肽组, 结果显示急诊止血失败率EVL组(10%)与奥曲肽组(25%)之间存在显著差异(P<0.05), 在平均输血量(2.4±2.2)、平均住院时间7.4 mo±1.3 mo及平均住院费用10983元±1147元方面亦均明显低于单用奥曲肽组(6.4±3.4、11.4±3.3和13921±2107)(P<0.05), 表明EVL联合药物在急诊止血方面优于单用药物治疗, 显示出其显著的疗效优势. 一项涉及150例急诊EVB患者的RCT[11]结果表明, 对于连通型EGV急诊EVL止血率达81%, 虽然首次治疗静脉曲张闭合率(33%)低于组织胶注射治疗(52%), 但发热、胸痛及自发性腹膜炎的发生率则明显低于组织胶注射治疗(P<0.05). Ljubicić等[12]将43例EVB患者随机分为EVL组(n = 21)和组织黏合剂注射组(n = 22), 2组患者在急诊EVB止血的成功率方面无明显差异(P<0.05), 虽然EVL组的再出血率(4.7%)低于组织黏合剂注射组(13.6%), 但未表现出显著的统计学差异(P = 0.60692), 说明二者在急诊EVB止血方面具有相似的作用. 但Dai等[13]进行的一项包含14项RCT涉及1236名急诊EVB患者的荟萃分析结果则显示, 急诊EVB患者EVL组再出血率明显低于硬化剂治疗组(RR = 0.68, 95%CI: 0.57-0.81), 食管静脉曲张闭合率高于硬化剂治疗组(RR = 1.06, 95%CI: 1.01-1.12), 且并发症发生率明显低于硬化剂治疗组(RR = 0.28, 95%CI: 0.13-0.58), 而在死亡率方面2组无显著性差异(RR = 0.95, 95%CI: 0.77-1.17), 表明EVL可能是急诊EVB患者首选治疗措施. 一项有关EVL最优时间窗的RCT研究[14]表明, 食管静脉曲张闭合时间每月一次组为2.7 mo, 而每两周一次组则为1.7 mo, 平均治疗周期分别为2.3 mo±2 mo和3.0 mo±1.8 mo, 随访2.3 mo后再出血率、静脉曲张复发率和死亡率均无显著差异, 而每月注射一次组EVL后溃疡发生率则明显低于两周一次组(11% *vs* 57%, P<0.001), 表明每月一次的EVL相对于每两周一次的治疗可能为更有效的治疗时间窗. 因此, EVL是EVB的有效治疗措施, 且在急诊EVB治疗中效果更佳.

2 内镜下注射治疗

内镜下注射治疗是EVB常见的一线治疗方法, 包括内镜下硬化剂注射治疗(endoscopic

研发前沿

近年来, 随着消化内镜技术的发展和推广运用, 极大地降低了肝硬化患者EVB的死亡率和再出血率, 但不同的内镜下治疗方法有其各自的局限性, 总结不同治疗方法的优势和不足, 制定优效性的临床策略是目前研究重点, 且有其深入研究的必要性.

相关报道

针对EVB的研究很多, 许多临床工作者通过进行随机对照临床试验(randomized controlled trials, RCT)和系统评价(system review, SR或Meta分析)评估不同的治疗方法, 以期寻求更为有效的治疗策略和探索新的内镜治疗方法.

创新盘点

近年来, 针对EVB内镜下治疗的RCT和SR或Meta分析较多、较杂, 本文即对相关研究做一梳理, 并提出问题和展望.

injection sclerotherapy, EIS)和内镜下组织胶注射治疗(endoscopic histoacryl injection, EHI), 可有效控制EVB, 并尽可能使EGV减轻或消失, 以防其再出血[15,16].

2.1 内镜下硬化剂注射治疗 从20世纪70年代, EIS开始逐渐应用于EVB的治疗, 特别在食管静脉曲张及其出血的治疗中疗效确切, 应用广泛[17,18], 日本一项有关2105例患者的RCT研究[19]结果表明, 采用大剂量硬化剂注射方法, 食管静脉曲张破裂出血急诊止血率达98.9%, 食管静脉曲张完全消失率为83.5%. Krige等[20]进行的一项跨度22年涉及1096例肝硬化患者的队列研究结果显示EIS止血率达98.1%, 治疗过程中Child-Pugh A级患者未见死亡病例, Child-Pugh B级和Child-Pugh C级患者死亡率达24.8%, 证明随着Child-Pugh分级升高患者行EIS死亡率亦会增加. Yoshida等[21]报道胃内曲张静脉EIS对阻断术后复发食管静脉曲张的供给静脉有显著疗效. 虽然EIS表现出较高的的急诊止血率, 但D'Amico等[22]进行的纳入1146例患者的12项RCT研究的荟萃分析指出: 急诊EIS与特利加压素、生长抑素及奥曲肽治疗比较, 在止血率、再出血率、病死率及输血量方面均无显著差异, 且不良反应较多, 并不推荐急诊EVB应用.

2.2 EHI EHI是利用组织胶注射进血管后发生聚合反应, 迅速从液态转化为固态从而即刻堵塞静脉腔进而达到即时止血效果的治疗方法[23,24]. 研究显示[25,26], 对于食管胃静脉曲张2型和孤立的胃静脉曲张1型EHI被推荐作为首选的内镜下止血治疗措施. Tantau等[27]对EVL和EHI对EVB治疗效果进行对比研究, 将37例患者随机分为EHI组(19例)和EVL组(18例), EHI组止血成功率高于EVL组(100% *vs* 88.88%, P = 0.43), 而分别随访427.26 d±214.16 d和406.21 d±213.23 d后, 发现EHI组再出血率明显低于EVL组(31.57% *vs* 72.22%, P = 0.03), 说明EHI治疗急性EVB的在止血率及再出血率方面优于EVL. Kim等[28]在评价EHI对胃底静脉曲张破裂出血治疗作用的RCT研究中发现, EHI初期止血率为93%, 1 mo再出血率为16.1%, 随访1 mo、12 mo、34 mo的再出血率分别为95.1%, 83.2%和74%, 生存率分别为78.3%, 61.9%和54.6%, 证明EHI是胃底静脉曲张破裂出血安全有效的治疗措施.

3 内镜下自膨氏覆膜食管金属支架止血治疗

自膨式覆膜食管金属支架(self-expandable esophageal metallic stent, SEMS)是治疗恶性食管狭窄和封堵瘘口的有效手段[29,30], 国内尚无应用于EVB的临床经验, 国外学者研究[31,32]证实, SEME可作为难治性食管静脉曲张破裂出血危及患者生命时有效的急诊挽救治疗方法. Holster等[33]对5例难治性食管静脉曲张破裂出血患者采用急诊SEMS治疗, 初步止血成功率为100%, 持续控制出血率为90%, 2例患者14 d取出支架, 3例患者直到死亡(6-214 d). 虽然SEMS对于急性EVB表现出很好的应用前景, 可能成为球囊扩张止血或三腔二囊管止血良好的替代方法, 但国内外目前仍缺乏大样本的RCT或Meta分析提供高质量的循证医学数据证明其优效性, 仍需进一步研究.

4 内镜下联合治疗

目前内镜下EVL、EIS和EHI等治疗方法已在EVB的临床治疗中广泛开展, 且疗效显著, 但各种方法均有其弊端和不足, 内镜下联合治疗或内镜治疗与其他治疗手段联合治疗证实可进一步降低并发症发生率、提高生存率并以此改善患者预后等[34,35].

Gonzalez等[36]在评估内镜治疗和β受体阻滞剂联合对EVB预后的影响时, 共纳入包含1860例患者的23个RCT, Meta分析结果显示联合疗法在降低再次出血方面(RR = 0.68, 95%CI: 0.52-0.89, I^2 = 61%)优于单用β受体阻滞剂(RR = 0.71, 95%CI: 0.59-0.86, I^2 = 0%), 联合治疗在患者死亡率方面与内镜治疗(OR = 0.78, 95%CI: 0.58-1.07)或单用β受体阻滞剂(OR = 0.70, 95%CI: 0.46-1.06)之间未显示出显著差异, 说明内镜联合药物治疗对降低再出血率显著优于单用内镜治疗或是单用药物治疗. Zeng等[37]进行的一项涉及96例EVB患者的RCT研究, 随机分为联合组(组织胶联合聚桂醇)和组织胶组, 研究结果显示除脱落的2例外其余均成功止血, 2组中均未见不良反应, 联合组中组织胶用量明显低于组织胶组(0.9 mL±0.5 mL *vs* 2.0 mL±1.2 mL, P = 0.000), 在治疗失败率、并发症发生率及胃底静脉曲张闭合率和生存率方面2组之间未显示显著差异, 说明对于胃底静脉曲张破裂出血联合组比单用组织胶组更有疗效优势. Chen等[38]回顾性研究

套扎联合组织胶治疗和套扎联合组织胶加硬化剂治疗对EVB二级预防疗效差异时, 对2组患者中位随访23.4 mo后在再出血率(29.7% *vs* 47.5%, P = 0.097)和死亡率(12.5% *vs* 14.8%, P = 0.879)方面无显著差异, 有腹水患者的再出血率显著低于不含硬化剂的治疗组(26.3% *vs* 59.4%, P = 0.020), 说明在EVB的二级预防中不含硬化剂的联合治疗效果更优. 由此可见, 内镜下联合治疗在EVB治疗方面更具应用前景.

5 问题与展望

近年来, 内镜诊疗技术的不断进步和发展为EVB的预防和治疗开启了新的篇章, 随着临床循证医学研究的在EVB治疗方面的进一步应用和完善, 循证医学证据将为EVB临床选择优效性的治疗方法和制定优质的临床决策提供更多的科学依据, 回顾近年来EVB的循证医学研究, 有关EVB内镜循证治疗的研究取得了一定的成果[39-41], 但仍存在一些问题和不足: (1)国内外多数RCT存在方法学质量偏低、数据处理的可信度差、设计方案不够完善和严谨等问题, 国内的RCT研究尤为明显, 如研究中缺少具体的随机分组方法、样本量少、对照方法不规范等; (2)缺少对EVB内镜治疗并发症的循证医学研究, 如对组织胶异位栓塞、感染等的循证研究; (3)研究内容多为临床循证研究, 缺乏基础研究; (4)缺少对EVB内镜下规范性治疗的循证医学研究, 如预防性治疗时机、治疗时间窗等的研究; 针对以上问题, 加强对EVB内镜下治疗的设计严谨、大样本、多中心的RCT或Meta分析研究, 提供更多优质循证医学证据, 将为提高EVB内镜治疗疗效、改善患者预后等起到积极的促进作用.

6 参考文献

1 Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-832 [PMID: 20200386 DOI: 10.1056/NEJMra0901512]
2 Koch D. Update in the management of gastric varices. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32: 166-171 [PMID: 27054775 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000267]
3 de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
4 McCarty TR, Bakhit M, Rustagi T. Isolated Gastric Varices and Use of Balloon-occlusive Retrograde Transvenous Obliteration: A Case Report and Literature Review. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016; 25: 115-117 [PMID: 27014763 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.mcc]
5 Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fonkalsrud L, Jue T, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-227 [PMID: 25034836 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.023]
6 Stiegmann GV, Goff JS, Sun JH, Davis D, Silas D. Technique and early clinical results of endoscopic variceal ligation (EVL). *Surg Endosc* 1989; 3: 73-78 [PMID: 2788929]
7 Ouakaa-Kchaou A, Kharrat J, Mir K, Houda B, Abdelli N, Ajmi S, Azzouz M, Ben Abdallah H, Ben Mami N, Bouzaidi S, Chouaib S, Golli L, Melki W, Najjar T, Saffar H, Belhadj N, Ghorbel A. Variceal band ligation in the prevention of variceal bleeding: a multicenter trial. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 105-109 [PMID: 21372346 DOI: 10.4103/1319-3767.77238]
8 Kapoor A, Dharel N, Sanyal AJ. Endoscopic Diagnosis and Therapy in Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 491-507 [PMID: 26142034 DOI: 10.1016/j.giec.2015.03.004]
9 Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 467-475 [PMID: 26804426 DOI: 10.1185/03007995.2015.1124846]
10 Liu JS, Liu J. Comparison of emergency endoscopic variceal ligation plus octride or octride alone for acute esophageal variceal bleeding. *Chin Med J* (Engl) 2009; 122: 3003-3006 [PMID: 20137491]
11 El Amin H, Abdel Baky L, Sayed Z, Abdel Mohsen E, Eid K, Fouad Y, El Khayat H. A randomized trial of endoscopic variceal ligation versus cyanoacrylate injection for treatment of bleeding junctional varices. *Trop Gastroenterol* 2010; 31: 279-284 [PMID: 21568143]
12 Ljubicić N, Biśćanin A, Nikolić M, Supanc V, Hrabar D, Pavić T, Boban M. A randomized-controlled trial of endoscopic treatment of acute esophageal variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection vs. variceal ligation. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 438-443 [PMID: 21661410]
13 Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2534-2541 [PMID: 25741164 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2534]
14 Wang HM, Lo GH, Chen WC, Chan HH, Tsai WL, Yu HC, Tsay FW, Hsu PI. Randomized controlled trial of monthly versus biweekly endoscopic variceal ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1229-1236 [PMID: 24955452 DOI: 10.1111/

应用要点

EVB的内镜循证治疗进展一文, 主要梳理了近年来内镜下治疗方法在EVB中的循证医学证据, 为本领域研究者梳理文献, 提出问题和展望, 为内镜下治疗EVB的临床研究提供一定的依据.

名词解释

循证医学: 指临床实践需结合临床医生的个人经验、患者意愿和来自系统化评价和合成的研究证据.

jgh.12538]

15 Al Khalloufi K, Laiyemo AO. Management of rectal varices in portal hypertension. *World J Hepatol* 2015; 7: 2992-2998 [PMID: 26730278 DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2992]

16 Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, Shibuya A, Seike M, Nagoshi S, Segawa M, Tsubouchi H, Moriwaki H, Kato A, Hashimoto E, Michitaka K, Murawaki T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol* 2016; 51: 629-650 [PMID: 27246107 DOI: 10.1007/s00535-016-1216-y]

17 Ríos Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (5): CD010180 [PMID: 25966446 DOI: 10.1002/14651858.CD010180.pub2]

18 Deguchi H, Kato J, Maeda Y, Moribata K, Shingaki N, Niwa T, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Ichinose M. Argon plasma coagulation is effective for prevention of recurrent esophageal varices after endoscopic injection sclerotherapy: Single-center case-control study. *Dig Endosc* 2016; 28: 42-49 [PMID: 26295791 DOI: 10.1111/den.12538]

19 Tomikawa M, Hashizume M, Okita K, Kitano S, Ohta M, Higashi H, Akahoshi T. Endoscopic injection sclerotherapy in the management of 2105 patients with esophageal varices. *Surgery* 2002; 131: S171-S175 [PMID: 11821806 DOI: 10.1067/msy.2002.119500]

20 Krige JE, Shaw JM, Bornman PC, Kotze UK. Early rebleeding and death at 6 weeks in alcoholic cirrhotic patients with acute variceal bleeding treated with emergency endoscopic injection sclerotherapy. *S Afr J Surg* 2009; 47: 72-74, 76-79 [PMID: 19813442]

21 Yoshida H, Onda M, Tajiri T. Endoscopic injection sclerotherapy for the treatment of recurrent esophageal varices after esophageal transaction. *Dig Endosc* 2002; 14: 93-98 [DOI: 10.1046/j.1443-1661.2002.00185.x]

22 D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus medical interventions for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002233 [PMID: 11869632 DOI: 10.1002/1465185]

23 Aabakken L. Endoscopic haemostasis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 899-927 [PMID: 18790438 DOI: 10.1016/j.bpg.2008.05.002]

24 Park WG, Yeh RW, Triadafilopoulos G. Injection therapies for variceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 313-323 [PMID: 18226695 DOI: 10.1016/j.gie.2007.09.052]

25 Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5035-5050 [PMID: 23964137 DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5035]

26 Fortune B, Garcia-Tsao G. Current Management Strategies for Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. *Curr Hepatol Rep* 2014; 13: 35-42 [PMID: 24955303 DOI: 10.1007/s11901-014-0221-y]

27 Tantau M, Crisan D, Popa D, Vesa S, Tantau A. Band ligation vs. N-Butyl-2-cyanoacrylate injection in acute gastric variceal bleeding: a prospective follow-up study. *Ann Hepatol* 2013; 13: 75-83 [PMID: 24378269]

28 Kim JW, Baik SK, Kim KH, Kim HJ, Jo KW, Hong JH, Jee MG, Kim HS, Kwon SO. [Effect of endoscopic sclerotherapy using N-butyl-2-cyanoacrylate in patients with gastric variceal bleeding]. *Korean J Hepatol* 2006; 12: 394-403 [PMID: 16998291]

29 Brimhall B, Adler DG. Esophageal stents for the treatment of malignant dysphagia in patients with esophageal cancer. *Hosp Pract* (1995) 2010; 38: 94-102 [PMID: 20890057 DOI: 10.3810/hp.2010.06.301]

30 Marczyński W, Pająk M, Komandowska T, Nikiel I. Self-expandable metallic stents in oesophago-respiratory fistulas treatment in neoplasms - case reports and literature review. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 303-306 [PMID: 26166792 DOI: 10.5603/PiAP.2015.0050]

31 Maufa F, Al-Kawas FH. Role of self-expandable metal stents in acute variceal bleeding. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 418369 [PMID: 22928113 DOI: 10.1155/2012/418369]

32 El Sayed G, Tarff S, O'Beirne J, Wright G. Endoscopy management algorithms: role of cyanoacrylate glue injection and self-expanding metal stents in acute variceal haemorrhage. *Frontline Gastroenterol* 2015; 6: 208-216 [PMID: 26167267 DOI: 10.1136/flgastro-2013-100428]

33 Holster IL, Kuipers EJ, van Buuren HR. self-expandable esophageal metallic stent as definitive treatmen for esophageal variceal bleeding. *Endoscopy* 2013; 45: 485-488 [PMID: 23468191 DOI: 10.1055/s-0032-1326227]

34 Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, Mizuguchi Y, Shimizu T, Ueda J, Uchida E. Treatment modalities for bleeding esophagogastric varices. *J Nippon Med Sch* 2012; 79: 19-30 [PMID: 22398787 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.05.02]

35 Kumar S, Asrani SK, Kamath PS. Epidemiology, diagnosis and early patient management of esophagogastric hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 765-782 [PMID: 25440924 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.08.007]

36 Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 109-122 [PMID: 18626050 DOI: 10.7326/0003-4819-149-2-200807150-00007]

37 Zeng XQ, Ma LL, Tseng YJ, Chen J, Cui CX, Luo TC, Wang J, Chen SY. Endoscopic cyanoacrylate injection with or without lauromacrogol for gastric varices: A randomized pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 631-638 [PMID: 27439114 DOI: 10.1111/jgh.13496]

38 Chen J, Zeng XQ, Ma LL, Huang XQ, Tseng YJ, Wang J, Luo TC, Chen SY. Long-term efficacy of endoscopic ligation plus cyanoacrylate injection with or without sclerotherapy for variceal

bleeding. *J Dig Dis* 2016; 17: 252-259 [PMID: 26896761 DOI: 10.1111/1751-2980.12331]
39 Hobolth L, Krag A, Malchow-Møller A, Gancho V, Jensen S, Møller S, Bendtsen F. Adherence to guidelines in bleeding oesophageal varices and effects on outcome: comparison between a specialized unit and a community hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1221-1227 [PMID: 20848694 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833aa15f]
40 Ríos E, Serón P, Lanas F, Bonfill X, Quigley EM, Alonso-Coello P. Evaluation of the quality of clinical practice guidelines for the management of esophageal or gastric variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 422-431 [PMID: 24535595 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000033]
41 Qiao W, Ren Y, Bai Y, Liu S, Zhang Q, Zhi F. Cyanoacrylate Injection Versus Band Ligation in the Endoscopic Management of Acute Gastric Variceal Bleeding: Meta-Analysis of Randomized, Controlled Studies Based on the PRISMA Statement. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1725 [PMID: 26469912 DOI: 10.1097/MD.0000000]

同行评价
本文从EGV治疗历史的演变过程进行综述, 层次分明, 可给阅读者带来不少临床经验, 值得发表.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：https://www.baishideng.com

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1564-1571

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1564

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

RNA-Seq技术及其在胃肠肿瘤研究中的应用现状

江海丽, 李 平, 张 梅, 张锋利, 苏 丽

背景资料
随着后基因组时代的来临, 转录组学技术作为率先发展起来的新技术已被广泛应用. 转录组学新一代高通量测序技术, 如基因芯片、RNA-Seq等, 已经广泛应用于医学研究领域, 并取得了一定的进展.

江海丽, 李平, 张梅, 张锋利, 苏丽, 安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科 安徽省合肥市 230031

江海丽, 医师, 主要从事中西医结合防治肿瘤的研究.

基金项目: 安徽省科技厅重点课题, No. 10021303023.

作者贡献分布: 选题由江海丽与李平完成; 资料查阅与撰写由张梅完成; 张锋利与苏丽参与修改.

通讯作者: 李平, 主任医师, 博士生导师, 230031, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科. liping64@sina.com

收稿日期: 2017-03-06
修回日期: 2017-03-28
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-06-18

RNA-Seq technology and its application in research of gastrointestinal tumors

Hai-Li Jiang, Ping Li, Mei Zhang, Feng-Li Zhang, Li Su

Hai-Li Jiang, Ping Li, Mei Zhang, Feng-Li Zhang, Li Su, Department of Oncology Combined TCM with Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui Province, China

Supported by: Key Project of Department of Science and Technology of Anhui Province, No. 10021303023.

Correspondence to: Ping Li, Chief Physician, Department of Oncology Combined TCM with Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 230031, Anhui Province, China. liping64@sina.com

Received: 2017-03-06
Revised: 2017-03-28
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-06-18

Abstract

Transcriptome is an RNA set transcribed by a specific cell or tissue in a specific time or state, which allows to study gene function and structure from the overall level and can well display the number and activity of expressed genes. RNA-Seq, as a new high-throughput sequencing technology for transcriptome analysis, has been widely used in biomedical research, because it can provide organism transcription information more quickly and accurately. As the incidence of gastrointestinal cancer increases worldwide, the RNA-Seq technology has achieved some new progress in whole transcriptome resequencing of gastrointestinal tumors. In this article, we will discuss the principle and advantages of RNA-Seq technology as well as its application in the research of gastrointestinal tumors.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transcriptome; RNA-Seq; Gastrointestinal tumors

Jiang HL, Li P, Zhang M, Zhang FL, Su L. RNA-Seq technology and its application in research of gastrointestinal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1564-1571 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1564.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1564

摘要

转录组是特定的细胞或组织在特定的时间或状态下转录出来的RNA集合, 转录组研究能够从整体水平研究基因功能以及基因结构, 并能很好的显示处于表达状态的基因数量和活跃程度. 作为转录组学新一代高通量测序技术之一, RNA-Seq技术能够更为快速、准确地为人们提供更多的生物体

同行评议者
李忠武, 副教授, 副主任医师, 北京大学肿瘤医院病理科; 杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院; 周春祥, 教授, 南京中医药大学基础医学院伤寒教研室

转录信息, 在生物医学研究中已经得到广泛应用. 随着全球胃肠肿瘤发病率的逐年提高, RNA-Seq技术在胃肠肿瘤研究领域进行全转录组测序分析的应用越来越多, 并取得了一些新的进展. 本文将就RNA-Seq技术原理、优势及其在胃肠肿瘤研究中的具体应用进行论述.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 转录组学; RNA-Seq; 胃肠肿瘤

核心提要: 随着全球胃肠肿瘤发病率的逐年提高, 近年来应用RNA-Seq技术在胃肠肿瘤进行全转录组测序分析方面, 取得了一些新的进展. 本文将就RNA-Seq技术原理、优势及其在胃肠肿瘤研究中的具体应用进行论述.

江海丽, 李平, 张梅, 张锋利, 苏丽. RNA-Seq技术及其在胃肠肿瘤研究中的应用现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1564-1571 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1564.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1564

0 引言

随着后基因组时代的来临, 转录组学技术作为率先发展起来的新技术已得到广泛应用[1,2], 其为研究基因功能及基因结构的重要手段, 可以将基因组遗传信息与生物功能蛋白组联系起来[3], 研究的主要目的: 对转录本整个发育不同阶段的表达水平进行量化; 确定基因的剪接模式和其他转录后的修饰; 并且可以对转录产物进行分类[4]. 而RNA-Seq技术作为转录组学重要技术手段, 可利用高通量测序技术对组织或细胞中所有RNA反转录而成cDNA文库进行测序, 无需预先设计探针, 即可对任意物种的整体转录活动进行检测, 提供更精确的数字化信号, 更高的检测通量以及更广泛的检测范围[5-7]. RNA-Seq技术利用新一代高通量测序技术的优势, 已经广泛应用于肿瘤医学研究领域, 并取得了一定的进展.

1 RNA-Seq测序技术平台

一般来说, 所有高通量测序技术都能进行RNA测序. 以Illumina公司的Solexa技术、Roche公司的454技术和ABI公司的SOLiD技术为标志的新一代测序, 相对于传统的Sanger测序而言, 新一代测序主要特点是测序通量高, 测序时间和成本显著下降, 相应技术平台各有其特点[8,9].

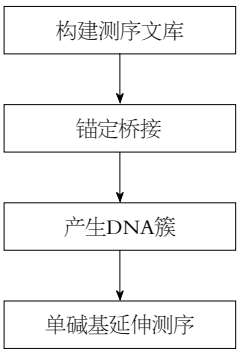


图 1 GA技术测序流程图.

1.1 Illumina/Solexa 近两年来, Illumina/Solexa测序平台不断升级, 相继推出了GA IIx、HiSeq 2000等测序仪[10,11], GA(Genome Analyzer)核心技术是“DNA簇”和“可逆性末端终结”, 采用边合成边测序的原理, 利用桥式PCR扩增的方法, 将DNA片段固定到流动池中, 每次加入不同荧光素标记的4种碱基中的一种, SBS, 用高分辨率电荷耦合装置采集数据, 将荧光颜色信号转换为DNA序列[12,13]. Illumina测序技术与其他3种测序技术相比具有的优点: (1)在单核苷酸水平下, 能检测任何物种的转录活动; (2)能够分析转录本的结构和表达水平, 同时最重要的是可以找到稀有的以及以前不曾发现的转录本; (3)能够高度精确的识别单核苷酸的多态性和可变剪切位点的编码序列, 对转录组信息能进行全面的分析; (4)测序成本最低. 其测序流程如图1[14].

1.2 Roche/454 454技术平台是基于焦磷酸测序法的超高通量基因组测序系统, 其推出的GS FLX(Genome Sequencer FLX System)测序系统, 利用磁珠吸附DNA分子, 再乳化成微滴进行PCR扩增, 连接着扩增产物的磁珠被加到PTP板中, 测序开始后每次反应加入4种碱基中的一种, 当配对的碱基合成到引物上时, 释放焦磷酸分子, 将荧光素氧化发出荧光, 通过检测荧光信号的有无达到测序的目的. 其突出优势是性能优, 读片长, 但准确率较低, 成本高[15], 其测序流程如图2.

1.3 ABI/SOLiD SOLiD(supported oligo ligation detection)系统在文库构建和PCR扩增方面与GS FLX系统类似, 微珠通过接头捕获DNA片

研发前沿
近几年RNA-Seq测序技术虽然使越来越多的胃肠道相关致癌基因被发现, 但肿瘤的发生发展, 除了跟基因突变、转录异常有关外, 发病还涉及翻译、表观遗传学等方面的改变, 因此还需要各类数据的有效整合. 相信随着分子生物学技术的发展和测序技术的逐步成熟, RNA-Seq在胃肠道肿瘤的相关分子机制以及药物研发中将得到更广泛的应用.

相关报道
陈竺认为已经到了系统生物学时代, 林国生等结合RNA-Seq、GO和KEGG 3种分析显示直肠癌原发灶肿瘤组织中REG基因家族的下调可能是直肠癌异时性肝转移最主要的预警事件之一, REG1A、REG3A、REG1B表达缺失可能是直肠癌异时性肝转移潜在的预测指标.

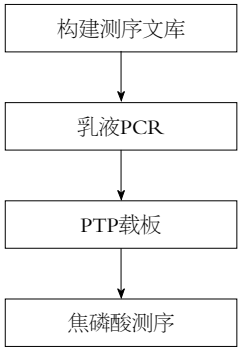


图 2 GS FLX系统测序流程图.

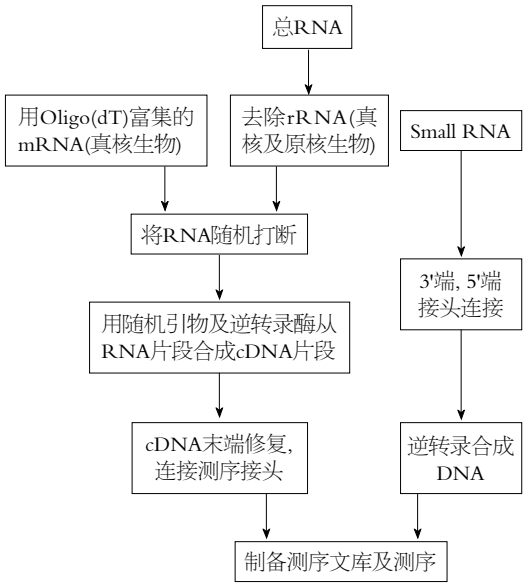


图 3 RNA-Seq技术试验流程图.

段, 并进行乳液PCR扩增, 扩增结束后磁珠共价结合到SOLiD玻片表面, 随后加入4种荧光染料标记的8种碱基单链探针, 每次反应向引物上连接一种探针, 仪器记录下该探针的荧光信号后, 酶切掉后面的3个碱基和荧光基团, 为下一个探针的掺入做好准备. 由于SOLiD采用了“双碱基编码技术”, 在测序过程中对每个碱基都检测了两遍, 从而提高了原始数据的质量. SOLiD系统的主要优势在于具有很高的序列读取精确度和数据输出量, 相同数据量的测序价格略低Solexa测序的价格[16,17].

2 RNA-Seq技术原理

把上述高通量测序技术应用到由mRNA逆转录生成的cDNA上, 从而获得特定样本中不同基因的mRNA片段的含量, 这就是mRNA测序或mRNA-Seq, 同样原理, 各种类型的转录本都可以用深度测序技术进行高通量检测, 统称作RNA-Seq. RNA-Seq技术可以将细胞或组织中的转录本逆转录成cDNA, 随后cDNA文库中的DNA被打成片段, 在cDNA两端加上接头, 开始利用上述高通量测序技术检测. RNA-Seq无需预先设计探针, 即可对任意物种的整体转录活动进行检测, 提供更精确的数字化信号、更高的检测通量以及更广泛的检测范围[18].

3 RNA-Seq测序流程及数据分析

RNA-Seq技术测序后会产生海量数据, 需对数据进行有效比对和分析, 才能有最新科学发现. 以Illumina公司的HiSeq 2000技术流程为例, 全过程包括样品质检、建库、上机测序以及获取最终序列分析数据[19-21]: (1)样品总RNA质检: 利用琼脂糖凝胶电泳观察RNA完整性及是否污染; 精确定量RNA浓度; 利用Agilent 2100精确检测RNA的完整性; (2)构建转录组测序文库: 利用Oligo dT与ploy A进行A-T碱基配对, 可以从总RNA中分离出mRNA, 用于分析转录组信息; 利用金属离子, 将mRNA随机断裂成200 bp左右的小片段, 使mRNA片段化; 在逆转录酶的作用下, 利用随机引物, 以mRNA为模板反转录合成cDNA; 加入End Repair Mix将cDNA补成平末端, 连接adaptor; (3)Illumina Hiseq2500上机测序: PCR扩增15个cycles; 利用2%琼脂糖对目的条带进行回收; 将目的条带定量后, 按数据比例混合上机; cBot上进行Bridge PCR扩增, 生成clusters; 利用Illumina Hiseq2500进行2*125bp测序; (4)具体实验流程图及数据信息分析流程如下(图3, 图4).

4 RNA-Seq技术优势

目前转录组相关技术主要包括芯片技术、SAGE技术、MPSS技术及最新提出的RNA-Seq技术等. 基因芯片作为目前应用较为广泛的转基因组检测技术, 优点是成本适中, 数据分析软件较多, 方法成熟, 缺点是限用于已知序列, 无法检测新的RNA, 灵敏度有限, 难以检测低丰度的目标、重复序列以及异常转录产物. SAGE技术被用于分析细胞基因表达状态, 优点是在无基因序列信息的条件下, 就能够检测到所有基因的表达水平, 对未知基因的发现, 其中包括低拷贝基因, 具有很大的推动作用. MPSS技术是在一款在SAGE技术的基础进行改进的新技术, 该技术简化了一些测序操作流程, 精确度也得到了很大的提高, 这使得该款

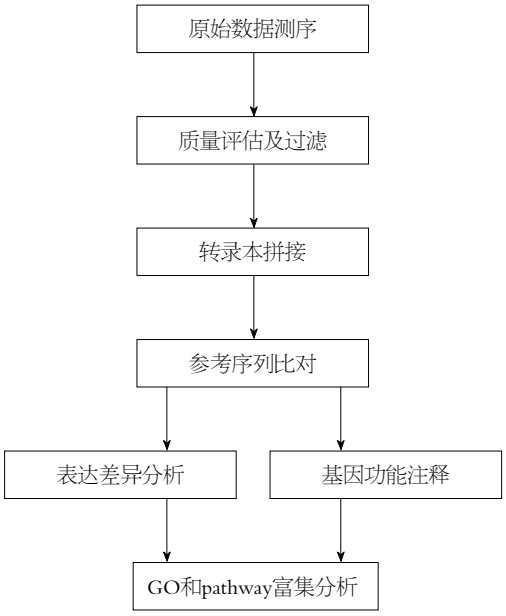


图 4 RNA-Seq技术数据分析流程图.

测序技术的工作难度得到了加强[22,23].

最新提出的RNA-Seq技术, 可以通过测定细胞全部转录产物的序列以及序列的比对就能得到转录组, 具有独特的优势: (1)数字化信号: 直接测定每个转录本片段序列, 单核苷酸分辨率的精确度高, 可以检测单个碱基差异、基因家族中相似基因以及可变剪接造成的不同转录本的表达, 同时不存在传统微阵列杂交的荧光模拟信号带来的交叉反应和背景噪音问题; (2)高灵敏度: 能够检测到细胞中少至几个拷贝的稀有转录本[24-27]; (3)任意物种的全转录组分析: 无需预先设计特异性探针, 能够直接对任何物种进行转录组分析, 同时能够检测新的转录本, 发现未知基因; (4)更广的检测范围: 高于6个数量级的动态检测范围, 能够同时鉴定和定量稀有转录本和正常转录本[28-30].

随着系统生物学的到来, 转录组学技术得到了不断发展和应用, RNA-Seq技术在医学研究领域得到较为广泛的应用, 尤其在胃肠道肿瘤研究领域, 取得了一些新的进展.

5 RNA-Seq技术在大肠癌研究中的应用

大肠癌(colorectal cancer, CRC)分为结肠癌和直肠癌, 是常见的消化道恶性肿瘤之一. 2014年全球CRC的预计新发及死亡病例居常见恶性肿瘤的第3位[31]. 《2015年中国癌症生死数据报告》显示, 我国男性CRC发病率和死亡率均位居各型肿瘤第5位, 女性CRC发病率和死亡率分别位居各型肿瘤的第4和第5位[32], CRC已经成为不容忽视的疾病. 近年来通过对CRC标本行转录组学测序, 为结肠癌深入研究提供了高效途径, 尤其是RNA-Seq测序技术已经广泛应用CRC研究, 并取得了一些进展.

以奥沙利铂为基础的化疗方案, 如FOLFOX, 是CRC以及转移性CRC的一线化疗方案, 然而奥沙利铂的耐药性以及周围神经毒性, 迫使我们探究对奥沙利铂敏感的特异生物标志物以提高疗效. RNA-Seq技术已经被广泛应用在探究生物标志物上[33], Li等[34]利用RNA-Seq技术对奥沙利铂特异敏感的21个结肠癌患者血液标本进行检测, 将对奥沙利铂不敏感的基础mRNA表达水平和敏感的mRNA表达水平进行比对分析, 结果显示这21个对奥沙利铂特异敏感的结肠癌病例中有58个相关上调下调基因. 进一步数据分析显示, 当奥沙利铂常规剂量作用时, *log2*基因突变, 而当奥沙利铂IC50作用剂量时, *log10*突变, 这对奥沙利铂的特异敏感标志物的进一步探究, 以及对奥沙利铂为基础的联合化疗方案的实施具有指导意义.

以伊立替康为基础的化疗方案, 如FOLFIRE, 为复发转移性CRC的一线或者二线治疗方案. 虽然伊立替康在复发转移性CRC中展现出很多优势, 但是特异敏感性较低以及不良反应较大, 探究伊立替康敏感的特异标志物就成为必然, 以提高伊立替康疗效并减轻副反应. Li等[35]以伊立替康特异敏感的20个结肠癌患者为研究对象, 利用RNA-Seq技术探究对伊立替康敏感或耐受的相关基因的应答. 发现与MYC相互作用的转录调节剂CITED2(Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 2)可作为伊立替康耐药的蛋白标志物[36,37]. 并且发现伊立替康联合铂类在乳腺癌的转移以及结肠癌的侵袭等方面的抗肿瘤作用或许与CITED2的变化密切相关[38,39].

利用RNA-Seq技术探究CRC以及转移性CRC的一线化疗方案中具体化疗药物敏感的特异生物标志物, 对于提高CRC化疗药物的疗效具有重要意义, 为进一步深入RNA-Seq技术在CRC领域的研究具有指导意义.

肝转移是结直肠癌患者的主要死亡原因之一, 早期预测、发现肝转移对提高患者预后有重要意义. 林国生等[40]结合RNA-Seq、GO和KEGG 3种分析显示直肠癌原发灶肿瘤组

创新盘点

利用RNA-Seq技术探究大肠癌(colorectal cancer, CRC)以及转移性CRC的一线化疗方案中具体化疗药物敏感的特异生物标志物, 并首次应用RNA-Seq技术描述与直肠癌异时性肝转移相关的转录谱改变以及CRC致癌机制. RNA-Seq技术在胃癌的分子机制、基因突变以及融合基因的致癌机制等方面取得了一些新的研究进展.

应用要点
本文就RNA-Seq技术原理、优势及其在胃肠肿瘤研究中的具体应用进行论述, 为进一步RNA-Seq技术在胃肠道肿瘤的相关分子机制以及药物研发研究中打下基础.

织中REG基因家族的下调可能是直肠癌异时性肝转移最主要的预警事件之一, REG1A、REG3A、REG1B表达缺失可能是直肠癌异时性肝转移潜在的预测指标. 这是首次应用RNA-Seq技术描述与直肠癌异时性肝转移相关的转录谱改变, 有助于直肠癌异时性肝转移潜在预警因子的发现, 并为直肠癌异时性肝转移的治疗提供潜在治疗靶点.

细胞增殖、细胞分化以及细胞凋亡导致基因突变以及分子机制改变可导致结肠癌的发生, 为了探究CRC特异性表达的基因、突变基因以及融合基因, Liu等[41]从序列读档下载三期结肠癌患者瘤组织、癌旁组织以及远端正常组织相关数据, 通过RNA-Seq技术对数据进行分析处理, 发现一些异常调节的转录因子和细胞凋亡密切相关, 而且Trp53和BCL6与癌组织的错义突变相关联. COL1A1和PDGFB以及COL1A2和PLAG1和基因的融合相关联. 此结果对我们进一步研究结肠癌相关致瘤机制具有指导意义.

6 RNA-Seq技术在胃癌研究中的应用

据世界卫生组织最新研究显示[42], 全球范围内胃癌新发病例数居恶性肿瘤发病谱第4位. 其中超过70%的胃癌新发病例发生在发展中国家, 约50%发生在中国. 胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 尤其在我国西北地区胃癌的发病率及死亡率均处于较高水平[43,44], 我国每年新发胃癌病例40万, 占世界总发病例数的42%. 胃癌的发生是一个多阶段、多因素的复杂致病过程[45-47], 严重威胁人类健康. 在胃癌的分子生物学领域采用的研究手段很多, 但是仍缺乏快速、准确、有效的方法. 近些年来, RNA-Seq技术在胃癌的分子机制、基因突变以及融合基因的致瘤机制等方面取得了突出进展.

为了研究胃癌的分子机制, Yon等[48]利用RNA-Seq技术研究胃癌组织以及正常组织, 得到了显示胃癌全转录组特点的6.8亿短读信息(包括mRNAs和microRNAs), 利用多层(包括全转录组、小RNA-Seq图书馆、SOLiD序列)分析证实各种转录突变和不同阶段胃癌的相关关系, 包括特异性mRNAs的表达, 复合体的突变以及microRNAs的特异性表达. 最后发现中心代谢调控因子AMPK-α也许是胃癌发生发展的功能性靶蛋白, 这为早期胃癌的靶蛋白治疗提供依据, 在一定程度上诠释了胃癌的发生发展机制.

虽然胃癌的发生率很高, 其中基因突变在胃癌的发生机制中占据重要地位, 但是具体机制尚未完全清楚. Liu等[49]利用全外显子序列技术、RNA-Seq技术、单核苷酸多态矩阵技术发现了相对正常组织胃癌组织中ZAK激酶同工酶TV1表达上调. 如果胃癌中TV1过表达, 许多肿瘤相关的全转录组因子受体将被激活, 相反, 如果TV1表达下调, 将抑制肿瘤细胞的增殖, 这是首次利用RNA-Seq技术充分显示了ZAK激酶同工酶TV1的致瘤作用. 卫星不稳定因子引起基因突变是胃癌形成的一个重要因素. Yoon等[50]利用RNA-Seq技术、全基因组序列和高通量的RNA序列证实胃癌重复编码区和非翻译区中有18377个微卫星(microsatellite, MS)突变, 其中有139个特异表达下调的基因和非翻译区MS的突变相关联. 有90.5%的MS突变发生在非翻译区, 揭示了卫星不稳定性在胃癌的重要作用, 这对胃癌的临床治疗具有指导意义.

基因融合是恶性肿瘤的重要致病因素, 融合基因是由两个相邻基因的全部或一部分序列相互融合, 通过基因间剪接从而形成的一种新的转录物. 随着第二代测序技术的发展, 在这一领域的研究成为热点. 为了探究胃癌基因融合的相关机制, Kim等[51]用高效探测基因融合的全转录组测序技术, 对23个融合本包括嵌合体RNAs和融合基因进行研究, 发现融合基因包括细胞生长因子受体、周期依赖性蛋白受体和成纤维生长因子受体2, 均可作为药物作用的重要靶点. 同时发现转录通读的二氢尿嘧啶激酶4、B细胞受体相关蛋白29有致瘤作用. 通过RNA-Seq技术发现了很多胃癌相关的基因融合本, 提高了我们对胃癌致瘤中相关融合基因的认识.

目前关于RNA-Seq在胃肠肿瘤领域的应用, 主要集中在化疗药物敏感的特异生物标志物、胃肠肿瘤发生发展的分子机制、特异表达的基因、突变基因以及融合基因等, 使得对胃肠肿瘤特定化疗药物敏感的分子标志物越来越多被发现, 从而在一定程度上提高了疗效, 并且越来越多的突变基因被发现和胃肠肿瘤的发生机制有关, 特异基因的上调和下调可作为胃肠肿瘤转移倾向的标志.

7 RNA-Seq技术在胃肠肿瘤研究中的优势

胃肠肿瘤从本质上来说是一种遗传病, 并且基因组体细胞水平分子改变的积累是肿瘤演进过程的基础. RNA-Seq技术是对已知基因组序列的物种进行不同个体的基因组测序, 并在此基础上对个体或群体进行差异性分析, 其优势在于能够通过新一代高通量测序及生物信息学比对, 快速准确地对肿瘤基因组及转录组进行测序分析, 找到与肿瘤发生发展密切相关的变异及改变, 从而为快速定位肿瘤分子靶标及完善肿瘤个体化医疗带来曙光. 基因芯片技术作为另一种在胃肠道肿瘤分子生物学领域应用较为广泛的技术, 虽然同样具有高通量、快速、灵敏等特点, 但该技术检测的是芯片上已有的基因, 而RNA-Seq技术可以全谱筛查胃肠肿瘤转录基因, 能够从整体水平研究基因功能以及基因结构, 并能很好地显示处于表达状态的基因数量和活跃程度. 在胃肠肿瘤的基础研究领域RNA-Seq技术重复性好, 起始样品比芯片技术要少得多, 尤其适用于来源极为有限的生物样品分析, 如胃肠肿瘤干细胞研究等.

8 挑战与展望

RNA-Seq技术作为刚起步的技术, 已经以惊人的速度应用于各种生物组织研究, 极大的促进肿瘤研究的深入. 虽然RNA-Seq技术本身已经显示出其他分析技术无可比拟的优势, 但RNA-Seq技术仍然存在问题, 测序虽然得到了大量的数据, 但基于有限的生物信息学分析软件, 经常导致研究者对所要分析的信息得不到很好的结果, 造成测序数据的浪费. 因此建立系统、完善的信息分析数据库, 减少实验数据及资源浪费是我们面临的重大挑战, 同时需不断改进测序技术和降低测序费用, 相信随着RNA-Seq技术不断发展, 其将为医学深入研究提供便捷.

近几年RNA-Seq测序技术虽然在胃肠肿瘤研究领域有关化疗药物敏感的特异生物标志物、胃肠肿瘤发生发展的分子机制、特异表达的基因、突变基因以及融合基因等方面取得进展, 但研究尚还不够全面和深入, 肿瘤的发生发展, 除了跟基因突变、转录异常有关外, 还涉及翻译、表观遗传学等方面的改变, 因此还需要各类数据的有效整合. 相信随着分子生物学技术的发展和测序技术的逐步成熟, RNA-Seq技术在胃肠道肿瘤的相关分子机制以及药物研发中将得到更广泛的应用.

同行评价

该文行文流畅, 主题明确, 立意新颖, 具有一定的学术指导价值.

9 参考文献

1 Bawa P, Zackaria S, Verma M, Gupta S, Srivatsan R, Chaudhary B, Srinivasan S. Integrative Analysis of Normal Long Intergenic Non-Coding RNAs in Prostate Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0122143 [PMID: 25933431 DOI: 10.1371/journal.pone.0122143]

2 Ament SA, Pearl JR, Grindeland A, St Claire J, Earls JC, Kovalenko M, Gillis T, Mysore J, Gusella JF, Lee JM, Kwak S, Howland D, Lee MY, Baxter D, Scherler K, Wang K, Geman D, Carroll JB, MacDonald ME, Carlson G, Wheeler VC, Price ND, Hood LE. High resolution time-course mapping of early transcriptomic, molecular and cellular phenotypes in Huntington's disease CAG knock-in mice across multiple genetic backgrounds. *Hum Mol Genet* 2017; 26: 913-922 [PMID: 28334820 DOI: 10.1093/hmg/ddx006]

3 Mills JD, Janitz M. Alternative splicing of mRNA in the molecular pathology of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1012.e11-1012.e24 [PMID: 22118946 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.030]

4 Li M, Xie X, Zhou J, Sheng M, Yin X, Ko EA, Zhou T, Gu W. Quantifying circular RNA expression from RNA-seq data using model-based framework. *Bioinformatics* 2017 Mar 8 *[Epub ahead of print]* [PMID: 28334396 DOI: 10.1093/bioinformatics/btx129]

5 Tsai KY. The preneoplastic genome: transcriptomic drivers of squamous cell carcinoma development. *Dermatol Online J* 2016; 22: 57-68

6 Eirin A, Zhu XY, Puranik AS, Woollard JR, Tang H, Dasari S, Lerman A, van Wijnen AJ, Lerman LO. Integrated transcriptomic and proteomic analysis of the molecular cargo of extracellular vesicles derived from porcine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One* 2017; 12: e0174303 [PMID: 28333993 DOI: 10.1371/journal.pone.0174303]

7 陈柳, 华清泉. 转录组在肿瘤中的应用及进展. 中国医药导报 2016; 13: 58-61

8 田李, 张颖, 赵云峰. 新一代测序技术的发展和应用. 生物技术通报 2015; 31: 1-8

9 林燕敏, 门振华, 陈业强, 兰文军. 基因测序技术发展及生物医学应用. 齐鲁工业大学学报(自然科学版) 2016; 30: 24-28

10 Huang W, Goldfischer M, Babyeva S, Mao Y, Volyanskyy K, Dimitrova N, Fallon JT, Zhong M. Identification of a novel PARP14-TFE3 gene fusion from 10-year-old FFPE tissue by RNA-seq. *Genes Chromosomes Cancer* 2015 May 29 *[Epub ahead of print]* [PMID: 26032162 DOI: 10.1002/gcc.22261]

11 Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends Genet* 2008; 24: 133-141 [PMID: 18262675 DOI: 10.1016/j.tig.2007.12.007]

12 张濛, 张青云, 徐国宾. 新一代测序技术在肿瘤临床中的应用. 临床检验杂志 2014; 32: 641-646

13 Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, Berka J, Braverman MS,

Chen YJ, Chen Z, Dewell SB, Du L, Fierro JM, Gomes XV, Godwin BC, He W, Helgesen S, Ho CH, Irzyk GP, Jando SC, Alenquer ML, Jarvie TP, Jirage KB, Kim JB, Knight JR, Lanza JR, Leamon JH, Lefkowitz SM, Lei M, Li J, Lohman KL, Lu H, Makhijani VB, McDade KE, McKenna MP, Myers EW, Nickerson E, Nobile JR, Plant R, Puc BP, Ronan MT, Roth GT, Sarkis GJ, Simons JF, Simpson JW, Srinivasan M, Tartaro KR, Tomasz A, Vogt KA, Volkmer GA, Wang SH, Wang Y, Weiner MP, Yu P, Begley RF, Rothberg JM. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005; 437: 376-380 [PMID: 16056220 DOI: 10.1038/nature03959]

14 Smith DR, Quinlan AR, Peckham HE, Makowsky K, Tao W, Woolf B, Shen L, Donahue WF, Tusneem N, Stromberg MP, Stewart DA, Zhang L, Ranade SS, Warner JB, Lee CC, Coleman BE, Zhang Z, McLaughlin SF, Malek JA, Sorenson JM, Blanchard AP, Chapman J, Hillman D, Chen F, Rokhsar DS, McKernan KJ, Jeffries TW, Marth GT, Richardson PM. Rapid whole-genome mutational profiling using next-generation sequencing technologies. *Genome Res* 2008; 18: 1638-1642 [PMID: 18775913 DOI: 10.1101/gr.077776.108]

15 纪岭, 李小金. 转录组测序(RNA-seq)技术及其应用. 农技服务 2015; 32: 171-172

16 陈子江, 颜军昊. 迎接新一代测序时代的到来. 中国实用妇科与产科杂志 2016; 32: 13-15

17 李景岗, 王少元, 吴小南. 全转录组测序技术及其在白血病和淋巴瘤研究中的应用. 国际遗传学杂志 2014; 37: 124-147

18 王兴春, 谭河林, 陈钊, 孟令芝, 王文斌, 范圣此. 基于RNA-Seq技术的连翘转录组组装与分析及SSR分子标记的开发. 中国科学: 生命科学 2015; 45: 301-310

19 Cock PJ, Fields CJ, Goto N, Heuer ML, Rice PM. The Sanger FASTQ file format for sequences with quality scores, and the Solexa/Illumina FASTQ variants. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 1767-1771 [PMID: 20015970 DOI: 10.1093/nar/gkp1137]

20 Erlich Y, Mitra PP, delaBastide M, McCombie WR, Hannon GJ. Alta-Cyclic: a self-optimizing base caller for next-generation sequencing. *Nat Methods* 2008; 5: 679-682 [PMID: 18604217 DOI: 10.1038/nmeth.1230]

21 Grabherr MG, Haas BJ, Yassour M, Levin JZ, Thompson DA, Amit I, Adiconis X, Fan L, Raychowdhury R, Zeng Q, Chen Z, Mauceli E, Hacohen N, Gnirke A, Rhind N, di Palma F, Birren BW, Nusbaum C, Lindblad-Toh K, Friedman N, Regev A. Full-length transcriptome assembly from RNA-Seq data without a reference genome. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 644-652 [PMID: 21572440 DOI: 10.1038/nbt.1883]

22 Okoniewski MJ, Miller CJ. Hybridization interactions between probesets in short oligo microarrays lead to spurious correlations. *BMC Bioinformatics* 2006; 7: 276 [PMID: 16749918 DOI: 10.1186/1471-2105-7-276]

23 Royce TE, Rozowsky JS, Gerstein MB. Toward a universal microarray: prediction of gene expression through nearest-neighbor probe sequence identification. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: e99 [PMID: 17686789 DOI: 10.1093/nar/gkm549]

24 Tariq MA, Kim HJ, Jejelowo O, Pourmand N. Whole-transcriptome RNAseq analysis from minute amount of total RNA. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: e120 [PMID: 21737426 DOI: 10.1093/nar/gkr547]

25 Richard H, Schulz MH, Sultan M, Nürnberger A, Schrinner S, Balzereit D, Dagand E, Rasche A, Lehrach H, Vingron M, Haas SA, Yaspo ML. Prediction of alternative isoforms from exon expression levels in RNA-Seq experiments. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: e112 [PMID: 20150413 DOI: 10.1093/nar/gkq041]

26 Lee MC, Lopez-Diaz FJ, Khan SY, Tariq MA, Dayn Y, Vaske CJ, Radenbaugh AJ, Kim HJ, Emerson BM, Pourmand N. Single-cell analyses of transcriptional heterogeneity during drug tolerance transition in cancer cells by RNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E4726-E4735 [PMID: 25339441 DOI: 10.1073/pnas.1404656111]

27 Ding X, Zhu L, Ji T, Zhang X, Wang F, Gan S, Zhao M, Yang H. Long intergenic non-coding RNAs (LincRNAs) identified by RNA-seq in breast cancer. *PLoS One* 2014; 9: e103270 [PMID: 25084155 DOI: 10.1371/journal.pone.0103270]

28 Iyer MK, Niknafs YS, Malik R, Singhal U, Sahu A, Hosono Y, Barrette TR, Prensner JR, Evans JR, Zhao S, Poliakov A, Cao X, Dhanasekaran SM, Wu YM, Robinson DR, Beer DG, Feng FY, Iyer HK, Chinnaiyan AM. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. *Nat Genet* 2015; 47: 199-208 [PMID: 25599403 DOI: 10.1038/ng.3192]

29 Jiang YZ, Li QH, Zhao JQ, Lv JJ. Identification of a novel fusion gene (HLA-E and HLA-B) by RNA-seq analysis in esophageal squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2309-2312 [PMID: 24716975 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.5.2309]

30 Qian X, Ba Y, Zhuang Q, Zhong G. RNA-Seq technology and its application in fish transcriptomics. *OMICS* 2014; 18: 98-110 [PMID: 24380445 DOI: 10.1089/omi.2013.0110]

31 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

32 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

33 Lin KT, Shann YJ, Chau GY, Hsu CN, Huang CY. Identification of latent biomarkers in hepatocellular carcinoma by ultra-deep whole-transcriptome sequencing. *Oncogene* 2016; 35: 5078 [PMID: 27477694 DOI: 10.1038/onc.2016.62]

34 Li XX, Peng JJ, Liang L, Huang LY, Li DW, Shi DB, Zheng HT, Cai SJ. RNA-seq identifies determinants of oxaliplatin sensitivity in colorectal cancer cell lines. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 3763-3770 [PMID: 25120752]

35 Li XX, Zheng HT, Peng JJ, Huang LY, Shi DB, Liang L, Cai SJ. RNA-seq reveals determinants for irinotecan sensitivity/resistance in colorectal cancer cell lines. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 2729-2736 [PMID: 24966994]

36 Wu ZZ, Sun NK, Chao CC. Knockdown of CITED2 using short-hairpin RNA sensitizes cancer cells to cisplatin through stabilization of p53 and enhancement of p53-dependent apoptosis. *J Cell Physiol* 2011; 226: 2415-2428 [PMID: 21660965 DOI: 10.1002/jcp.22589]

37 Wu ZZ, Lu HP, Chao CC. Identification and functional analysis of genes which confer resistance to cisplatin in tumor cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 262-276 [PMID: 20361941 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.03.029]

38 van Agthoven T, Sieuwerts AM, Veldscholte J, Meijer-van Gelder ME, Smid M, Brinkman A, den Dekker AT, Leroy IM, van Ijcken WF, Sleijfer S, Foekens JA, Dorssers LC. CITED2 and NCOR2 in anti-oestrogen resistance and progression of breast cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1824-1832 [PMID: 19904269 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605423]

39 Bai L, Merchant JL. A role for CITED2, a CBP/p300 interacting protein, in colon cancer cell invasion. *FEBS Lett* 2007; 581: 5904-5910 [PMID: 18054336 DOI: 10.1016/j.febslet.2007.11.072]

40 Lin GS, ZhouYJ. Investigation of warning genes involved in hepatic metastasis of rectal carcinoma based on RNA-Seq. Fujian: Fujian Medical University, 2014: 1-16

41 Liu F, Ji F, Ji Y, Jiang Y, Sun X, Lu Y, Zhang L, Han Y, Liu X. Dissecting the mechanism of colorectal tumorigenesis based on RNA-sequencing data. *Exp Mol Pathol* 2015; 98: 246-253 [PMID: 25576648 DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.01.004]

42 孟灵梅, 周丽雅, 李渊, 丁士刚, 金珠, 崔荣丽, 张贺军. 青年胃癌患者的临床特点分析. 中国微创外科杂志 2017; 2: 46-50

43 Dong Y, Ma S, Yang S, Luo F, Wang Z, Guo F. Non-curative surgery for patients with gastric cancer with local peritoneal metastasis: A retrospective cohort study. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e5607 [PMID: 27930586 DOI: 10.1097/MD.0000000000005607]

44 Liu Z, Feng F, Guo M, Liu S, Zheng G, Xu G, Lian X, Fan D, Zhang H. Distal gastrectomy versus total gastrectomy for distal gastric cancer. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e6003 [PMID: 28151896 DOI: 10.1097/MD.0000000000006003]

45 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

46 Wadhwa R, Song S, Lee JS, Yao Y, Wei Q, Ajani JA. Gastric cancer-molecular and clinical dimensions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 643-655 [PMID: 24061039 DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.170]

47 Akhavan-Niaki H, Samadani AA. Molecular insight in gastric cancer induction: an overview of cancer stemness genes. *Cell Biochem Biophys* 2014; 68: 463-473 [PMID: 24078401 DOI: 10.1007/s12013-013-9749-7]

48 Kim YH, Liang H, Liu X, Lee JS, Cho JY, Cheong JH, Kim H, Li M, Downey TJ, Dyer MD, Sun Y, Sun J, Beasley EM, Chung HC, Noh SH, Weinstein JN, Liu CG, Powis G. AMPKα modulation in cancer progression: multilayer integrative analysis of the whole transcriptome in Asian gastric cancer. *Cancer Res* 2012; 72: 2512-2521 [PMID: 22434430 DOI: 10.1158/0008-5472]

49 Liu J, McCleland M, Stawiski EW, Gnad F, Mayba O, Haverty PM, Durinck S, Chen YJ, Klijn C, Jhunjhunwala S, Lawrence M, Liu H, Wan Y, Chopra V, Yaylaoglu MB, Yuan W, Ha C, Gilbert HN, Reeder J, Pau G, Stinson J, Stern HM, Manning G, Wu TD, Neve RM, de Sauvage FJ, Modrusan Z, Seshagiri S, Firestein R, Zhang Z. Integrated exome and transcriptome sequencing reveals ZAK isoform usage in gastric cancer. *Nat Commun* 2014; 5: 3830 [PMID: 24807215 DOI: 10.1038/ncomms4830]

50 Yoon K, Lee S, Han TS, Moon SY, Yun SM, Kong SH, Jho S, Choe J, Yu J, Lee HJ, Park JH, Kim HM, Lee SY, Park J, Kim WH, Bhak J, Yang HK, Kim SJ. Comprehensive genome- and transcriptome-wide analyses of mutations associated with microsatellite instability in Korean gastric cancers. *Genome Res* 2013; 23: 1109-1117 [PMID: 23737375 DOI: 10.1101/gr.145706.112]

51 Kim HP, Cho GA, Han SW, Shin JY, Jeong EG, Song SH, Lee WC, Lee KH, Bang D, Seo JS, Kim JI, Kim TY. Novel fusion transcripts in human gastric cancer revealed by transcriptome analysis. *Oncogene* 2014; 33: 5434-5441 [PMID: 24240688 DOI: 10.1038/onc.2013.490]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1572-1578

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1572

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

Smads蛋白在TGF-β1/Smads通路介导上皮间质转化中的作用

李 涛, 周 竞, 吴焕淦, 施 茵

背景资料

上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)的发生是一个涉及多基因、多步骤、多阶段的复杂过程. 在EMT形成过程中, 转化生长因子β1(transforming growth factor β1, TGF-β1)被认为是最强的促EMT因子, TGF-β1能启动TGF-β1/Smads通路等多条通路介导EMT, 而Smads蛋白作为该通路中的主要下游效应分子, 可将TGF-β1信号从细胞膜受体转入核内, 通过对相关靶基因的转录促使EMT相关分子的表达, 介导EMT发生.

李涛, 周竞, 上海中医药大学岳阳临床医学院 上海市 201203

吴焕淦, 施茵, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

李涛, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81473757, 81674069; 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2015CB554500.

作者贡献分布: 本文综述由李涛与周竞完成; 吴焕淦与施茵负责审校指导.

通讯作者: 施茵, 主任医师, 200030, 上海市宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所. flysy0636@163.com
电话: 8621-64383910

收稿日期: 2017-04-05
修回日期: 2017-04-17
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-18

Roles of Smads in regulating epithelial mesenchymal transition mediated by TGF-β1/Smads pathway

Tao Li, Jing Zhou, Huan-Gan Wu, Yin Shi

Tao Li, Jing Zhou, Yueyang Clinical Medical School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Huan-Gan Wu, Yin Shi, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, Shanghai 200030, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473757 and No. 81674069; National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2015CB554500.

Correspondence to: Yin Shi, Chief Physician, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. flysy0636@163.com

Received: 2017-04-05
Revised: 2017-04-17
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-18

Abstract

Epithelial mesenchymal transition (EMT) is a dynamic, reversible process. It can improve tissue development and wound healing and promote the development, invasion, and metastasis of malignant epithelial tumors. Smads, major signal transducer proteins in cells, play a direct role in signal transduction of many members of the transforming growth factor β1 (TGF-β1) superfamily, and have many biological activities, such as regulating cell proliferation, differentiation, migration, and apoptosis. Now, we have had a better understanding of the structures and functions of Smads, and they are supposed to be associated with TGF-β1/Smads-mediated EMT and the development of some diseases in humans, such as organ fibrosis, hypertrophic scar, and cancer. This review elaborates the roles of Smads in regulating TGF-β1/Smads-mediated EMT, aiming to make a further understanding of the mechanism of Smads in regulating EMT.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Smads; Transforming growth factor-β1; Epithelial mesenchymal transition

同行评议者

禄韶英, 博士, 副教授, 硕士生导师, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

Li T, Zhou J, Wu HG, Shi Y. Roles of Smads in regulating epithelial mesenchymal transition mediated by TGF-β1/Smads pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1572-1578 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1572.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1572

摘要

上皮间质转化(epithelialmesenchymal transition, EMT)是一个动态的、可逆的过程, 可以促进组织发育、伤口愈合以及恶性上皮肿瘤发生、侵袭和转移, 已成为当前研究的热点. Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白, 直接参与转化生长因子-β1(transforming growth factor β1, TGF-β1)超家族中许多成员的信号转导, 发挥调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡等多种生物学活动. 随着对Smads蛋白结构与功能的不断认识, 日渐发现由Smads参与的TGF-β1/Smads通路所介导的EMT与人类的某些疾病(器官组织纤维化、肥厚性疤痕以及癌症等)密切相关. 本文简要综述了Smads蛋白在TGF-β1/Smads通路介导EMT中的作用, 以期对Smads参与调控EMT有更进一步的认识.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Smads; **转化生长因子β1; 上皮间质转化**

核心提要: 本文以Smads蛋白为切入点, 通过转化生长因子-β1(transforming growth factor β1, TGF-β1)/Smads通路中相关Smads蛋白的不同磷酸化机制进行论述, 认为Smads信号转导蛋白以其独特的生物学结构和生物学特性, 在TGF-β1/Smads通路介导上皮间质转化的发生与发展中扮演着至关重要的作用.

李涛, 周竞, 吴焕淦, 施茵. Smads蛋白在TGF-β1/Smads通路介导上皮间质转化中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1572-1578 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1572.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1572

0 引言

上皮间质转化(epithelialmesenchymal transition, EMT)的发生是一个涉及多基因、多步骤、多阶段的复杂过程, 它是指上皮细胞在形态学上发生向成纤维细胞或间质细胞表型的转变并获得迁移的能力. EMT是胚胎发育中的一个基本过程, 它使得在特殊部位产生的上皮细胞从上皮组织分离并迁移到其他位置, 是正常发育、伤口愈合以及恶性上皮肿瘤发生的基础[1]. 在EMT形成过程中, 转化生长因子β1(transforming growth factor β1, TGF-β1)被认为是最强的促EMT因子, 它是一种具有多种生物学效应的多肽类细胞因子, 在多种组织细胞诸如肠道中免疫细胞(肥大细胞、树突状细胞、T细胞等)和非免疫细胞(上皮细胞、间质细胞等)都可分泌TGF-β1, 其除介导EMT之外, 还参与多种生物学过程, 如细胞增殖、分化、迁移、凋亡以及细胞外基质的生成等等. 而Smads蛋白是TGF-β1信号通路中主要的下游效应分子, 是将TGF-β1的信号从细胞膜受体转入核内的重要转导蛋白, Smads和TGF-β1共同组成TGF-β1/Smads信号通路, Smads蛋白通过被TGF-β1及其受体磷酸化来调节相关基因的表达, 促进EMT发生[2]. 本文拟对Smads蛋白在TGF-β1/Smads通路介导EMT中的作用作一简要综述, 以期对Smads参与调控EMT有更进一步的认识.

研发前沿

EMT是一个动态的、可逆的过程, 可以促进组织发育、伤口愈合以及恶性上皮肿瘤发生、侵袭和转移, 已成为当前研究的热点. Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白, 与TGF-β1共同组成TGF-β1/Smads信号通路, 是介导EMT发生的一条重要信号通路. 通过对Smads蛋白在TGF-β1/Smads通路介导EMT中作用的关注, 将会对与EMT有关的各种疾病有更进一步的认识.

1 Smads蛋白生物学特性

Smads蛋白最早在无脊椎动物果蝇(Mad)和秀丽隐杆线虫(Sma)中通过基因筛查发现, 名称来源于Drosophila mothers against dpp (Mad)C. elegans Sma(Sma)的融合[3]. Derynck等[4]将参与TGF-β1信号细胞内传导的不同动物和人的相关蛋白统称为Smads信号蛋白家族[5].

1.1 Smads蛋白分类 目前已发现9种Smads家庭成员, 包括脊椎动物和果蝇、秀丽隐杆线虫[6]. 它分为3个亚群即受体调控Smads(R-Smads)、介质共用Smad(Co-Smad)、抑制性Smads(Ⅰ-Smads); 其中受体调控Smads(R-Smads)又包括5种, 即Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8, 它们共同的特点是在C端含SSXS结构, 但其路径是特异的, 能被特异的丝氨酸激酶Ⅰ型受体磷酸化, 其活性随着不同的丝氨酸激酶活性差异而改变[7].

而介质共用Smad(Co-Smad)只有1种, 即Smad4, 但对于Co-Smad目前发现了两种高度相关的Smads即Smad4和Smad4β, 后者被证实仅存在于爪蟾中[6], 因此, 对于Smad4的研究更具意义. Smad4与其它Smads家族成员相比在结构上有明显的差异, 它的C端不含有SSXS结构, 所以不能特异性调节信号传导[8], 但却能与Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8结

相关报道 Moustakas等对溃疡性结肠炎和克罗恩病肠道中的Smads水平进行评估, 发现磷酸化的Smad3明显降低而Smad7则明显升高. 提示Smads蛋白功能异常, 特别是Smad3、7表达异常与炎症性肠病在抗炎过程中的作用丧失密切相关.

合并激活与之相关的特异基因.

抑制性Smads(Ⅰ-Smads)包括Smad6和Smad7. 这类Smads蛋白与前两类Smads蛋白相比, 既没有C端的SSXS结构, 也不能协同相应蛋白激活特异基因, 但它们却直接能与配体活化的TβRⅠ受体结合, 进而阻碍TGF-β1信号的传导[9].

1.2 Smads蛋白结构与生物学效应 Smads蛋白的生物学作用似乎不包含任何内在酶活性, 它可通过TGF-β1和骨形态生成蛋白信号通路以及蛋白质与蛋白质、蛋白质与DNA之间的相互作用来发挥生物学效应[10]. Smads蛋白包含3个不同的区域,即在N端的MH1域(mad homology domain-1)、C端的MH2域(mad homology domain-2) 结构域, 以及两者之间的一个由多个氨基酸序列排列、长度可变的连接域[11]. 在所有的smads蛋白中MH2域是高度保守的, 只有在R-Smads和Co-Smad中MH1域是高度保守的. 由于R-smads的MH2域包含-SSXS-受体磷酸化位点, MH2域一旦被受体磷酸化, 发生形态变化从MH1域中分离出来, 产生信号级联放大反应[12]. 此外, MH1域是介导Smads的重要结构, 特别是MH1域可以直接结合到DNA, 从而促进了Smads与DNA结合的多元关联[13].

随着对Smads蛋白结构与功能的不断认识, 日渐发现其与人类的某些疾病密切相关, 尤其是在器官组织纤维化、肥厚性疤痕以及癌症等方面[14]. 过度表达R-Smad或Co-Smad可以支持纤维化和瘢痕发展, 抑制上皮细胞和活化成纤维细胞, 由此可见, 这些Smads蛋白对不同类型的细胞具有双向调控作用[15]. R-Smad或Co-Smad在导致肝、肾、肺间质纤维化疾病中出现过度间质基质积累而影响器官功能[16,17]; 当间质基质积累在皮肤, 则可形成肥厚性疤痕[18]. 同样, Ⅰ-Smad基因表达的抑制也能导致组织纤维化[19]. 相反, 增加Ⅰ-Smad基因表达可以抑制TGF-β超家族依赖的信号转导和阻止组织纤维化. Smad7-腺病毒存在于气管内, 可以限制Smad2的磷酸化, 抑制Smad2/Smad4复合物的形成, 从而防止肺纤维化[20].

2 Smads蛋白在TGF-β1信号通路中的作用

Smads蛋白是TGF-β1信号通路中下游主要的效应分子, TGF-β1信号通路的转导过程需要各组分精准的调控. 在各种理化损伤因子的刺激下, TGF-β1表达大大增加, 同时其各型受体也被激活处于“致敏状态”[21]. TGF-β1通过活化配体依赖的活性丝氨酸/苏氨酸激酶异二聚体结合, 使TβRⅡ受体磷酸化, 并引起TβRⅠ受体磷酸化而活化. Smad2和3可通过SARA(SARA是Smads锚着蛋白, 可与Smad2/3直接结合, 募集Smad2/3至TGF-β1受体, 是TGF-β1信号通路中的重要衔接蛋白)被活化的TβRⅠ受体直接磷酸化, 磷酸化的Smads2/3与Smad4结合形成复合物, 进入细胞核, 并在核内与各种转录因子结合参与调控相关靶基因转录, 抑制促炎细胞因子分泌, 下调炎症反应[22]. 与此同时, 抑制性Smads(Ⅰ-Smads)又可以被促炎细胞因子上调, 通过与TβRⅠ受体直接结合来阻止Smads2、3的磷酸化[23]. Moustakas等[23]曾对溃疡性结肠炎和克罗恩病肠道中的Smads水平进行评估, 发现磷酸化的Smad3明显降低而Smad7则明显升高. 因此, 不难发现Smads蛋白功能异常, 特别是Smad3、7表达异常与炎症性肠病在抗炎过程中的作用丧失密切相关.

3 Smads蛋白在TGF-β1/Smads通路介导上皮间质转化中的作用

EMT是由上皮细胞失去极性和细胞间连接, 获得间质细胞所具有的可塑性、移动性以及侵袭和抗凋亡能力, 从而表现出与间质细胞相近特性的过程. 这种细胞生物学过程发生在胚胎学、创伤愈合、器官组织纤维化以及肿瘤发生与转移等病理生理学方面, 是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要的生物学过程[24].

细胞表型的改变是EMT最为显著的特征. 研究表明, 伴随EMT过程, 通过免疫荧光显示上皮表型的标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)、闭锁蛋白1和细胞角蛋白(Cytokeratin)等表达下降, 而与此相反, 间质表型的标志物波形蛋白(Vimentin)、α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)、N-cad等表达明显上调[25]. 肠道黏膜具有高度极化、分化的上皮细胞类型, 它不仅有屏障作用, 可阻止外来抗原、致病原的侵入, 也是肠黏膜免疫细胞发生、分化的主要部位, 更重要的是肠上皮细胞可以调节肠黏膜表面固有和获得性免疫, 提供早期信号对细菌侵袭宿主的炎性反应进行应答, 使其表达多种细胞因子及其受体,在肠上皮发生EMT时, 主要表现为肠上皮细胞失去

细胞极性, 同时失去其细胞间的紧密连接形态, 进而转变为排列松散的梭形间质细胞; 使得原有肠上皮细胞表面的E-cad、Cytokeratin丧失, 转变为间质细胞表型如α-SMA、成纤维细胞特异蛋白1, 并分泌大量细胞外基质, 同时具有较强的运动和转移能力[26].

损伤组织细胞获得迁移性表型是EMT发生过程中的另一重要特征[27]. 损伤的组织细胞会释放如TGF-β1、表皮生长因子等细胞因子, 这些细胞因子可激活多条信号通路, 而TGF-β1信号通路则是其中的一条重要信号通路[28].

TGF-β1属于TGF-β超家族中的3种亚型之一, 主要表达在上皮细胞、成纤维细胞、造血细胞、平滑肌细胞中, 它是表达最丰富且与EMT联系最为紧密的亚型[29]. 大多数细胞的细胞膜表面存在有TGF-β1的3种不同跨膜受体, 但以Ⅰ型(TβRⅠ)及Ⅱ型(TβRⅡ)受体为主, TGF-β1能启动TGF-β1/Smads通路、TGF-β1/MAPK通路等多条通路介导EMT的发生与发展[25]. 而在TGF-β1/Smads通路中, Smads蛋白是将TGF-β1信号从细胞膜受体转入到细胞核过程中最重要的信号转导蛋白, 因此与TGF-β1共同组成TGF-β1/Smads信号通路[30]. 在有TGF-β1的情况下, Ⅱ型受体激酶使Ⅰ型受体磷酸化, 继而激活细胞对TGF-β1的应答反应. TGF-β1诱导的受体复合体的激活通过将Smad2和Smad3的C-末端磷酸化而使其激活, 之后磷酸化的Smad2/3与Smad4形成三聚体, 并转移至细胞核中, 它们与DNA结合从而激活或抑制目的基因的转录. 由此可见, Smad2/3与Smad4结合后便成为TGF-β1诱导EMT的转录调节剂. 相反, Smad6和Smad7抑制了由Smads调控的受体激活[31-35]. 因此, 作为TGF-β1信号下传的第一个信号分子, Smad2/3在TGF-β1/Smads通路中发挥重要作用, 从此通路入手深入研究这些Smads蛋白的作用机制, 对进一步认识EMT有着重要意义.

Li等[36]研究发现, 人类肺癌的EMT发生以及Smad2、Smad3蛋白的乙酰化与肺癌组织中A549细胞的负调控作用密切相关. 对于人类肺癌的研究还发现, 在EGCG治疗中Smad2和Smad3的转录活动明显减少, 继而导致EMT标记基因表达水平的下降, 同时研究结果揭示了一个新的抑制机制-TGF-β1通过抑制人类肺癌细胞中的p300/CBP诱导EMT[37].

Bae等[38]和Lan等[39]研究发现, EMT可以发生在肾小管细胞外基质的合成中, TGF-β1在EMT引起的肾纤维化过程中发挥重要作用. 有研究发现, Smad3是晶状体上皮细胞和肾小管上皮细胞的损伤型EMT所必须的信号[40]. Furukawa等[41]发现, 大量的纤维胶原蛋白发生基因和EMT标记物(α-SMA和E-cad等)依赖于Smad3, Smad3可直接通过作用DNA的序列实现目标基因的调节. Inazaki等[42]和Sato等[43]研究发现, 敲除Smad3可以阻抑EMT, 在单侧输尿管阻塞中Smad3的缺失延缓了肾纤维化、炎症以及凋亡, 证明了Smad3在EMT导致的纤维化中扮演至关重要的角色.

Smad4在TGF-β超家族的信号转导途径中处于中枢地位, Smad4与各种不同的Smads蛋白协同作用, 是信号转导中的关键环节, 因此, 对于EMT的发生与发展具有重要意义[44]. Smad4最早是由Hahn等[45]在1996年研究胰腺癌时发现, 当时命名为DPC4(homozy-gously deleted in pancreatic carcinoma, locus4), 是位于人类染色体18q21.1上的抑癌基因. 在Smad4缺陷的人类结肠癌细胞SW480中, Smad4能诱导E-cad和P-cad的表达, 重建了上皮形态[46]. 法国国家癌症中心和国家癌症研究所的研究发现, TIF1γ和Smad4可以在乳腺上皮细胞中对EMT进行拮抗调节[47]. Morsut等[48]发现, Smad4信号转导蛋白的负反馈调节能够实现TGF-β1诱导乳腺上皮细胞EMT.

抑制性的Smad7在信号转导过程中, 通过抑制Smad2、Smad3的磷酸化, 实现对 TGF-β1信号通路的抑制性调控作用[24]. Smad7最初是作为原癌基因的分离和TGF-β1的介质, 现已证明, Smad7的过度表达可以促进EMT的发生[49-51]. Wang等[52]在食管鳞状细胞癌早期侵袭和转移的过程中发现, Smad7可以检测mir-424-5p特定靶基因, 通过Smad7信号通路与EMT的相关机制降低鳞癌细胞的侵袭和转移. 刘磊等[53]通过应用免疫组化检测Smad7、E-cad和Vimentin在胆管癌组织中的表达, 发现E-cad表达缺失而Vimentin表达增加, 且与Smad7蛋白的表达具有一定的相关性, 认为随着肿瘤进程的发展, EMT现象越明显, Smad7蛋白的表达量也越来越多, 与胆管癌的恶性进程有关, 研究证实了在胆管癌中发生了EMT现象. 但Zhu等[54]研究则发现相反的现象, 观察到Smad7的表达增加会

创新盘点

本文以Smads蛋白为切入点, 对其蛋白结构与生物学效应以及在TGF-β1/Smads通路介导EMT发生机制中的研究概况进行简要介绍. 随着今后对Smads蛋白在TGF-β1/Smads通路介导EMT发生中的作用机制的不断深入研究, 必将为揭示Smads参与调控EMT有更进一步的认识.

应用要点

Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白, 通过TGF-β1等多条通路发挥调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡等多种生物学活动, 随着对其所介导的EMT与人类的某些疾病如器官组织纤维化、肥厚性疤痕以及癌症等的不断深入研究, 必将为Smads蛋白所参与介导的相关信号通路的进一步认识与EMT有关的各种疾病提供广阔的应用前景.

抑制TGF-β1诱导的酒精性肝损伤中EMT过程.

4 结语

Smads信号转导蛋白在EMT中的调控机制极其复杂, 当TGF-β1与其受体结合后, 导致受体调控蛋白即R-Smads(Smad2/3)磷酸化, 并与Smad4形成复合物转入细胞核, 通过对相关靶基因的转录促使EMT相关分子的表达, 从而介导EMT发生. 本文是以Smads蛋白为切入点, 对其在TGF-β1/Smads通路介导EMT发生机制中的研究进行了简要介绍.

虽然目前对于Smads蛋白的研究有了重大进展, 但仍有诸多问题亟待解决, 如是否可以通过Smads蛋白所参与介导的相关信号通路来进一步认识与EMT有关的各种疾病; Smads在细胞核内是如何结合DNA调控转录的. 总之, 目前对于Smads蛋白结构与功能的研究现状的了解, 也仅仅是涉及EMT这一领域的一小部分, 而随着对Smads蛋白在TGF-β1/Smads通路介导EMT发生中的作用机制的不断深入研究, 必将为揭示Smads参与调控EMT有更进一步的认识.

5 参考文献

1 Talbot LJ, Bhattacharya SD, Kuo PC. Epithelial-mesenchymal transition, the tumor microenvironment, and metastatic behavior of epithelial malignancies. *Int J Biochem Mol Biol* 2012; 3: 117-136 [PMID: 22773954]

2 Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 76-83 [PMID: 12548199 DOI: 10.1067/mob.2003.118]

3 Liu T, Feng XH. Regulation of TGF-beta signalling by protein phosphatases. *Biochem J* 2010; 430: 191-198 [PMID: 20704570 DOI: 10.1042/BJ20100427]

4 Derynck R, Gelbart WM, Harland RM, Heldin CH, Kern SE, Massagué J, Melton DA, Mlodzik M, Padgett RW, Roberts AB, Smith J, Thomsen GH, Vogelstein B, Wang XF. Nomenclature: vertebrate mediators of TGFbeta family signals. *Cell* 1996; 87: 173 [PMID: 8861901 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81335-5]

5 Dong C, Li Z, Alvarez R, Feng XH, Goldschmidt-Clermont PJ. Microtubule binding to Smads may regulate TGF beta activity. *Mol Cell* 2000; 5: 27-34 [PMID: 10678166 DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80400-1]

6 Massagué J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system. *EMBO J* 2000; 19: 1745-1754 [PMID: 10775259 DOI: 10.1093/emboj/19.8.1745]

7 Sapkota G, Knockaert M, Alarcón C, Montalvo E, Brivanlou AH, Massagué J. Dephosphorylation of the linker regions of Smad1 and Smad2/3 by small C-terminal domain phosphatases has distinct outcomes for bone morphogenetic protein and transforming growth factor-beta pathways. *J Biol Chem* 2006; 281: 40412-40419 [PMID: 17085434 DOI: 10.1074/jbc.M610172200]

8 Chen X, Rubock MJ, Whitman M. A transcriptional partner for MAD proteins in TGF-beta signalling. *Nature* 1996; 383: 691-696 [PMID: 8878477 DOI: 10.1038/383691a0]

9 Zhang Y, Feng X, We R, Derynck R. Receptor-associated Mad homologues synergize as effectors of the TGF-beta response. *Nature* 1996; 383: 168-172 [PMID: 8774881 DOI: 10.1038/383168a0]

10 Liu F, Hata A, Baker JC, Doody J, Cárcamo J, Harland RM, Massagué J. A human Mad protein acting as a BMP-regulated transcriptional activator. *Nature* 1996; 381: 620-623 [PMID: 8637600 DOI: 10.1038/381620a0]

11 Shi Y, Wang YF, Jayaraman L, Yang H, Massagué J, Pavletich NP. Crystal structure of a Smad MH1 domain bound to DNA: insights on DNA binding in TGF-beta signaling. *Cell* 1998; 94: 585-594 [PMID: 9741623 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81600-1]

12 Hata A, Lo RS, Wotton D, Lagna G, Massagué J. Mutations increasing autoinhibition inactivate tumour suppressors Smad2 and Smad4. *Nature* 1997; 388: 82-87 [PMID: 9214507 DOI: 10.1038/40424]

13 Makkar P, Metpally RP, Sangadala S, Reddy BV. Modeling and analysis of MH1 domain of Smads and their interaction with promoter DNA sequence motif. *J Mol Graph Model* 2009; 27: 803-812 [PMID: 19157940 DOI: 10.1016/j.jmgm.2008.12.003]

14 Jayaraman L, Massague J. Distinct oligomeric states of SMAD proteins in the transforming growth factor-beta pathway. *J Biol Chem* 2000; 275: 40710-40717 [PMID: 11018029 DOI: 10.1074/jbc.M005799200]

15 Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003; 425: 577-584 [PMID: 14534577 DOI: 10.1038/nature02006]

16 Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 2783-2810 [PMID: 16322555 DOI: 10.1101/gad.1350705]

17 Ulloa L, Doody J, Massagué J. Inhibition of transforming growth factor-beta/SMAD signalling by the interferon-gamma/STAT pathway. *Nature* 1999; 397: 710-713 [PMID: 10067896 DOI: 10.1038/17826]

18 Heldin CH, Landström M, Moustakas A. Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 166-176 [PMID: 19237272 DOI: 10.1016/j.ceb.2009.01.021]

19 Nakao A, Imamura T, Souchelnytskyi S, Kawabata M, Ishisaki A, Oeda E, Tamaki K, Hanai J, Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta receptor-mediated signalling through Smad2, Smad3 and Smad4. *EMBO J* 1997; 16: 5353-5362 [PMID: 9311995 DOI: 10.1093/emboj/16.17.5353]

20 Bals R, Hiemstra PS. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J* 2004; 23: 327-333 [PMID: 14979512 DOI: 10.1183/09031936.03.00098803]

21 Wakefield LM, Hill CS. Beyond TGFβ: roles of other TGFβ superfamily members in cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 328-341 [PMID: 23612460 DOI: 10.1038/nrc3500]

22 Koinuma D, Tsutsumi S, Kamimura N, Taniguchi H, Miyazawa K, Sunamura M, Imamura T, Miyazono K, Aburatani H. Chromatin immunoprecipitation on microarray analysis of Smad2/3 binding sites reveals roles of ETS1 and TFAP2A in transforming growth factor beta signaling. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 172-186 [PMID: 18955504 DOI: 10.1128/MCB.01038-08]

23 Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin CH. Smad regulation in TGF-beta signal transduction. *J Cell Sci* 2001; 114: 4359-4369 [PMID: 11792802]

24 Fiocchi C. TGF-beta/Smad signaling defects in inflammatory bowel disease: mechanisms and possible novel therapies for chronic inflammation. *J Clin Invest* 2001; 108: 523-526 [PMID: 11518725 DOI: 10.1172/JCI13863]

25 Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res* 2014; 2014: 149185 [PMID: 24901008 DOI: 10.1155/2014/149185]

26 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Brisken C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]

27 Zhao X, Fan J, Zhi F, Li A, Li C, Berger AE, Boorgula MP, Barkataki S, Courneya JP, Chen Y, Barnes KC, Cheadle C. Mobilization of epithelial mesenchymal transition genes distinguishes active from inactive lesional tissue in patients with ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 4615-4624 [PMID: 26034135 DOI: 10.1093/hmg/ddv192]

28 Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 2003; 8: 432-446 [PMID: 14708552 DOI: 10.1046/j.1440-1843.2003.00493.x]

29 Shook D, Keller R. Mechanisms, mechanics and function of epithelial-mesenchymal transitions in early development. *Mech Dev* 2003; 120: 1351-1383 [PMID: 14623443 DOI: 10.1016/j.mod.2003.06.005]

30 Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001; 29: 117-129 [PMID: 11586292 DOI: 10.1038/ng1001-117]

31 Tian M, Neil JR, Schiemann WP. Transforming growth factor-β and the hallmarks of cancer. *Cell Signal* 2011; 23: 951-962 [PMID: 20940046 DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.10.015]

32 Zhang Y, Alexander PB, Wang XF. TGF-β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; 9: pii a022145 [PMID: 27920038 DOI: 10.1101/cshperspect.a022145]

33 Hinck AP, Mueller TD, Springer TA. Structural Biology and Evolution of the TGF-β Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8: pii a022103 [PMID: 27638177 DOI: 10.1101/cshperspect.a022103]

34 Ross S, Hill CS. How the Smads regulate transcription. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 383-408 [PMID: 18061509 DOI: 10.1016/j.biocel.2007.09.006]

35 Schiller M, Javelaud D, Mauviel A. TGF-beta-induced SMAD signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing. *J Dermatol Sci* 2004; 35: 83-92 [PMID: 15265520 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2003.12.006]

36 Li J, Tang X, Chen X. Comparative effects of TGF-β2/Smad2 and TGF-β2/Smad3 signaling pathways on proliferation, migration, and extracellular matrix production in a human lens cell line. *Exp Eye Res* 2011; 92: 173-179 [PMID: 21276793 DOI: 10.1016/j.exer.2011.01.009]

37 Xie JL, Qi SH, Pan S, Xu YB, Li TZ, Liu XS, Liu P. Expression of Smad protein by normal skin fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts in response to transforming growth factor beta1. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1216-1224; discussion 1224-1225 [PMID: 18616749 DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34261.x]

38 Bae E, Kim SJ, Hong S, Liu F, Ooshima A. Smad3 linker phosphorylation attenuates Smad3 transcriptional activity and TGF-β1/Smad3-induced epithelial-mesenchymal transition in renal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 427: 593-599 [PMID: 23022526 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.09.103]

39 Lan HY, Chung AC. TGF-β/Smad signaling in kidney disease. *Semin Nephrol* 2012; 32: 236-243 [PMID: 22835454 DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.04.002]

40 Piek E, Moustakas A, Kurisaki A, Heldin CH, ten Dijke P. TGF-(beta) type I receptor/ALK-5 and Smad proteins mediate epithelial to mesenchymal transdifferentiation in NMuMG breast epithelial cells. *J Cell Sci* 1999; 112(Pt 24): 4557-4568 [PMID: 10574705]

41 Furukawa F, Matsuzaki K, Mori S, Tahashi Y, Yoshida K, Sugano Y, Yamagata H, Matsushita M, Seki T, Inagaki Y, Nishizawa M, Fujisawa J, Inoue K. p38 MAPK mediates fibrogenic signal through Smad3 phosphorylation in rat myofibroblasts. *Hepatology* 2003; 38: 879-889 [PMID: 14512875 DOI: 10.1053/jhep.2003.50384]

42 Inazaki K, Kanamaru Y, Kojima Y, Sueyoshi N, Okumura K, Kaneko K, Yamashiro Y, Ogawa H, Nakao A. Smad3 deficiency attenuates renal fibrosis, inflammation,and apoptosis after unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2004; 66: 597-604 [PMID: 15253712 DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00779.x]

43 Sato M, Muragaki Y, Saika S, Roberts AB, Ooshima A. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *J Clin Invest* 2003; 112: 1486-1494 [PMID: 14617750 DOI: 10.1172/JCI19270]

44 Baburajendran N, Jauch R, Tan CY, Narasimhan K,

名词解释

Smads蛋白名称来源于Drosophila mothers against dpp(Mad)C. elegans Sma(Sma)的融合，包括9种Smads家庭成员. Smads蛋白与TGF-β1共同组成TGF-β1/Smads信号通路，通过与TGF-β1的受体结合而磷酸化，最终进入细胞核，并在核内与各种转录因子结合参与调控相关靶基因的转录.

同行评价

Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白, 直接参与TGF-β超家族中许多成员的信号转导, 发挥调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡等多种生物学活动. 本文综述了Smads蛋白在TGF-β1/Smads通路介导EMT中的作用, 能使读者对Smads参与调控EMT有一定的认识.

Kolatkar PR. Structural basis for the cooperative DNA recognition by Smad4 MH1 dimers. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 8213-8222 [PMID: 21724602 DOI: 10.1093/nar/gkr500]

45 Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, Weinstein CL, Fischer A, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271: 350-353 [PMID: 8553070 DOI: 10.1126/science.271.5247.350]

46 Demagny H, Araki T, De Robertis EM. The tumor suppressor Smad4/DPC4 is regulated by phosphorylations that integrate FGF, Wnt, and TGF-β signaling. *Cell Rep* 2014; 9: 688-700 [PMID: 25373906 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.020]

47 Hesling C, Fattet L, Teyre G, Jury D, Gonzalo P, Lopez J, Vanbelle C, Morel AP, Gillet G, Mikaelian I, Rimokh R. Antagonistic regulation of EMT by TIF1γ and Smad4 in mammary epithelial cells. *EMBO Rep* 2011; 12: 665-672 [PMID: 21597466 DOI: 10.1038/embor.2011.78]

48 Morsut L, Yan KP, Enzo E, Aragona M, Soligo SM, Wendling O, Mark M, Khetchoumian K, Bressan G, Chambon P, Dupont S, Losson R, Piccolo S. Negative control of Smad activity by ectodermin/Tif1gamma patterns the mammalian embryo. *Development* 2010; 137: 2571-2578 [PMID: 20573697 DOI: 10.1242/dev.053801]

49 Yan X, Zhang J, Pan L, Wang P, Xue H, Zhang L, Gao X, Zhao X, Ning Y, Chen YG. TSC-22 promotes transforming growth factor β-mediated cardiac myofibroblast differentiation by antagonizing Smad7 activity. *Mol Cell Biol* 2011; 31: 3700-3709 [PMID: 21791611 DOI: 10.1128/MCB.05448-11]

50 Krampert M, Chirasani SR, Wachs FP, Aigner R, Bogdahn U, Yingling JM, Heldin CH, Aigner L, Heuchel R. Smad7 regulates the adult neural stem/progenitor cell pool in a transforming growth factor beta- and bone morphogenetic protein-independent manner. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 3685-3694 [PMID: 20479122 DOI: 10.1128/MCB.00434-09]

51 Katz LH, Li Y, Chen JS, Muñoz NM, Majumdar A, Chen J, Mishra L. Targeting TGF-β signaling in cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2013; 17: 743-760 [PMID: 23651053 DOI: 10.1517/14728222.2013.782287]

52 Wang F, Wang J, Yang X, Chen D, Wang L. MiR-424-5p participates in esophageal squamous cell carcinoma invasion and metastasis via SMAD7 pathway mediated EMT. *Diagn Pathol* 2016; 11: 88 [PMID: 27628042 DOI: 10.1186/s13000-016-0536-9]

53 刘磊, 黄强, 刘臣海, 林先盛, 谢放, 邵峰, 张传海, 周杭城. 胆管癌组织Smad7表达预后价值分析. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 1651-1655

54 Zhu L, Wang L, Wang X, Luo X, Yang L, Zhang R, Yin H, Xie D, Pan Y, Chen Y. Hepatic deletion of Smad7 in mouse leads to spontaneous liver dysfunction and aggravates alcoholic liver injury. *PLoS One* 2011; 6: e17415 [PMID: 21386907 DOI: 10.1371/journal.pone.0017415]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1579-1582

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1579

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

护理干预和常规护理在胆结石合并胃溃疡患者中的护理效果对比观察及对表皮生长因子的影响

戴 敏

戴敏, 湖州师范学院附属第一医院 浙江省湖州市 313000

戴敏, 主管护师, 主要从事外科护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由戴敏独立完成.

通讯作者: 戴敏, 主管护师, 313000, 浙江省湖州市广场后路158号, 湖州师范学院附属第一医院.
dm_daimin@hzsf.net.com

收稿日期: 2017-02-22
修回日期: 2017-04-25
接受日期: 2017-05-17
在线出版日期: 2017-06-18

Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing care in gallstone patients with gastric ulcer: Nursing effects and impact on epidermal growth factor level

Min Dai

Min Dai, the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Min Dai, Nurse-in-Charge, the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College, 158 Guangchanghou Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. dm_daimin@hzsf.net.com

Received: 2017-02-22
Revised: 2017-04-25
Accepted: 2017-05-17
Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To observe the nursing effects of comprehensive nursing intervention combined with routine nursing in gallstone patients with gastric ulcer and the impact on the level of epidermal growth factor (EGF).

METHODS

A total of 98 gallstone patients with gastric ulcer were selected from May 2013 to December 2016. The patients were randomly divided into an experimental group and a control group. Both groups were given routine nursing care, and the experimental group was additionally given comprehensive nursing intervention. Hospital stay, postoperative blood loss, stone recurrence rate, total nursing satisfaction score and EGF were compared between the two groups. Anxiety and depression scores were also compared.

RESULTS

The mean postoperative hospital stay was significantly shorter in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The average blood loss was significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The relapse rate of stones in the control group was 20.41% (10/49), which was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The total satisfaction score was significantly higher in the experimental group ($P < 0.05$). There was no significant difference in anxiety and depression scores or EGF between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, anxiety and depression scores and EGF were significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$).

背景资料

胆结石合并胃溃疡患者在临床中比较常见, 对患者的生活质量具有重要的影响, 且临床中对于胆结石合并胃溃疡的护理方案也比较多, 如何更好地选择适合胆结石合并胃溃疡患者的护理方案在临床中具有重要的意义.

同行评议者

马燕兰, 主任护师, 解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部; 滕莉, 副主任护师, 湖北省武汉市中心医院胃肠外科

研发前沿
胆结石合并胃溃疡的护理和治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其对胆结石合并胃溃疡患者的护理方案的选择存在众多问题, 护理过程中出血量、结石复发均是护理干预过程中需要考虑的问题.

CONCLUSION
Routine nursing combined with comprehensive nursing intervention in gallstone patients with gastric ulcer can improve nursing satisfaction and EGF level, and reduce the recurrence rate of stones.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gallstones; Gastric ulcer; Routine nursing; Nursing intervention; Epidermal growth factor

Dai M. Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing care in gallstone patients with gastric ulcer: Nursing effects and impact on epidermal growth factor level. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1579-1582 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1579.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1579

摘要

目的
对比观察护理干预和常规护理在胆结石合并胃溃疡患者中的护理效果及对表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的影响.

方法
选取医院2013-05/2016-12的98例胆结石合并胃溃疡患者为研究对象, 按照数字随机表法为实验组和对照组, 每组均为49例, 对照组应用常规护理方法, 实验组在对照组基础上应用综合护理干预方法, 观察2组患者术后平均住院时间、平均术后出血量、结石复发率、护理总满意度评分、EGF的影响以及治疗前后焦虑、抑郁评分, 了解胆结石合并胃溃疡患者的护理方法及效果.

结果
实验组患者术后平均住院时间远远低于对照组患者(P<0.05); 实验组患者平均术后出血量远远少于对照组(P<0.05); 实验组患者结石复发率远远低于对照组[4.08%(2/49) *vs* 20.41%(10/49), P<0.05]; 实验组患者护理总满意度评分远远高于对照组患者(P<0.05); 治疗前2组患者的焦虑、抑郁情绪评分和EGF水平比较无统计学意义(P>0.05), 治疗后实验组患者的焦虑、抑郁情绪评分远远低于对照组(P<0.05), 实验组患者EGF水平远远高于对照组患者(P<0.05).

结论
临床中对胆结石合并胃溃疡患者采取常规护理联合综合护理干预方法, 可以提高患者护理满意度评分, 并提高EGF水平, 降低患者结石复发率.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆结石; 胃溃疡; 常规护理; 护理干预; 表皮生长因子

核心提要: 临床中对于胆结石合并胃溃疡患者在常规护理治疗上加用综合护理干预方法能够显著提高患者总满意率. 同时, 在提高患者的表皮生长因子水平以及降低焦虑、抑郁评分方面具有显著的优越性, 具有较高的应用价值.

戴敏. 护理干预和常规护理在胆结石合并胃溃疡患者中的护理效果对比观察及对表皮生长因子的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1579-1582 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1579.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1579

0 引言

胃溃疡是消化系统中最为常见的疾病, 具有以下两个方面的特点: (1)易复发; (2)病程时间长[1-3]. 根据流行病学调查结果显示, 我国发生胃溃疡的发病率约为9.5%[4-7]. 胆结石是在胆管系统内多种因素作用下凝结而成的结石, 在临床上较为多见. 胆结石的临床表现为: (1)上腹部疼痛和恶心; (2)呕吐和发热等. 胆结石合并胃溃疡在临床中也比较常见, 胆结石会导致为胃溃疡疾病的发生, 临床中常利用外科手术治疗方式, 提供综合护理干预方式能够显著提高患者的总满意率, 降低结石复发率[8-10]. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 所有患者均在知晓情况下参与本次实验研究且签署相关同意书, 排除高血压者、高血糖者以及中途退出本次实验研究者. 实验组中有33例男性患者、16例女性患者; 该组患者的平均年龄为43.18岁±3.54岁, 平均体质量为65.25 kg±5.55 kg, 平均患病时间为3.49年±1.44年. 对照组中有17例女性患者、32例男性患者; 平均年龄为42.99岁±3.58岁, 平均体质量为65.22 kg±5.61 kg, 平均患病时间为3.50年±1.51年.

1.2 方法 2组患者均在质子泵抑制剂和胃黏膜

相关报道
胆结石合并胃溃疡的护理已经有相关的报道, 多数研究均以常规护理方案进行, 但是总体的护理效果并不是很理想. 有研究提出, 应用常规护理联合综合护理干预方法具有更好的临床护理效果.

表 1 2组患者治疗前后焦虑、抑郁情绪评分和表皮生长因子水平比较 (n = 49)

分组	焦虑(分)		抑郁(分)		表皮生长因子水平(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	62.11±7.12	39.15±6.22	58.48±6.62	36.36±5.11	248.33±29.58	477.77±65.25
对照组	62.15±7.11	51.14±5.62	58.62±6.71	48.10±6.14	250.14±31.01	580.25±71.16
t值	0.1114	5.8441	0.0021	9.8741	1.0241	1.1452
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

保护剂等药物的基础治疗上, 提供不同的护理模式.

1.2.1 对照组: 对照组应用常规护理干预方法, 以入院治疗时间为起点, 对病情诊断和相关知识教育等进行宣教. 首先, 对患者的胃溃疡知识和胆结石知识等进行全面宣教, 让患者能够充分认识其基础知识; 其次, 对患者进行心理方面的健康宣教, 改善患者心理上长期存在的焦虑和恐惧状态; 最后, 引导患者进行科学合理的生活方式, 让患者戒烟, 进行适当的身体锻炼, 在出院之前还要进行健康宣教.

1.2.2 实验组: 实验组在对照组基础上应用综合护理干预方法, 主要包括以下几种: 术前护理、术中护理以及术后护理等.

1.3 观察指标 观察2组患者术后平均住院时间、平均术后出血量、结石复发率、护理总满意度评分、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的影响以及治疗前后焦虑、抑郁评分.

焦虑评分(总分为100分): (1)53分-62分为轻度焦虑; (2)63分-72分为中度焦虑; (3)72分以上为重度焦虑.

抑郁评分(总分为100分): (1)53分-62分为轻度抑郁; (2)63分-72分为中度抑郁; (3)72分以上为重度抑郁.

总满意度评分(总分为100分): 采取湖州师范学院附属第一医院特制问卷调查表, 非常满意为80-100分, 基本满意为60-70分, 不满意为60分以下.

统计学处理 采用SPSS12.0统计学软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间差异、组内差异采用t检验, 计数资料比较采用χ^2检验, P<0.05时为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2患者术后平均住院时间、平均术后出血量 实验组患者术后平均住院时间和平均术后出血量分别为7.12 d±1.25 d、30.01 mL±3.32 mL, 对照组患者术后平均住院时间和平均术后出血量分别为11.02 d±2.48 d、62.35 mL±5.36 mL, 实验组患者术后平均住院时间远远低于对照组患者(t = 2.2514, P<0.05); 实验组患者平均术后出血量远远少于对照组(t = 9.1145, P<0.05).

2.2 2组患者结石复发率比较 实验组患者结石复发率为4.08%(2/49), 对照组患者结石复发率为20.41%(10/49), 实验组患者结石复发率远远低于对照组(P<0.05).

2.3 2组患者护理总满意度评分 实验组患者护理总满意度评分为95.26分±2.11分, 对照组患者护理总满意度评分为80.02分±3.45分, 实验组患者护理总满意度评分远远高于对照组患者(t = 10.2225, P<0.05).

2.4 2组患者治疗前后焦虑、抑郁情绪评分和EGF水平比较 治疗前, 实验组患者的焦虑、抑郁情绪评分、EGF水平分别为62.11分±7.12分、58.48分±6.62分、248.33 ng/L±29.58 ng/L, 对照组患者的焦虑、抑郁情绪评分、EGF水平分别为62.15分±7.11分、58.62分±6.71分、250.14 ng/L±31.01 ng/L, 治疗前2组患者的焦虑、抑郁情绪评分和EGF水平比较无统计学意义(P>0.05); 治疗后, 实验组患者的焦虑、抑郁情绪评分、EGF水平分别为39.15分±6.22分、36.36分±5.11分、477.77 ng/L±65.25 ng/L, 对照组患者的焦虑、抑郁情绪评分、EGF水平分别为51.14分±5.62 分、48.10分±6.14 分、580.25 ng/L±71.16 ng/L, 治疗后实验组患者的焦虑、抑郁情绪评分远远低于对照组, 实验组患者EGF水平远远高于对照组患者(P<0.05, 表1).

3 讨论

术前护理: 手术前对胆结石合并胃溃疡患者接受各种常规检查之前, 排除手术禁忌证; 根据患者的自身状况, 为保证患者提供合理的营养,

创新盘点

本研究对胆结石合并胃溃疡患者的护理方法、护理效果及对表皮生长因子的影响进行分析, 并且认为常规护理联合综合护理干预方法在整体护理中具有显著的效果, 具有显著的优越性和安全性.

应用要点

本研究在实际的护理工作中具有较好的指导意义, 并且对胆结石合并胃溃疡患者的临床护理有显著的指导作用, 且临床中应用常规护理联合综合护理干预方法的安全性高, 临床应用前景也比较广泛.

名词解释

胆结石: 又被称为胆石症, 主要值得是胆囊内或者胆管内发生的结石疾病.

胃溃疡: 是消化性溃疡中最为常见的消化系疾病, 好发于十二指肠、食管和胃处.

专门制定好合理的饮食方案; 手术之前根据患者的自身性格特点而实施心理护理干预, 达到手术治疗的预期效果, 从而避免出现一些术后的突发情况.

术后护理: 在患者接受相关手术之后, 提供心电监护, 检测患者的血氧饱和度和各项身体指标, 确保手术能够顺利进行, 与此同时需要注意的是手术室的温度应该保持在29 ℃左右, 医用水保证在37 ℃.胆结石合并胃溃疡手术过后的基础护理中需要密切观察患者的基础病情, 监测患者的基本生命体征变化; 积极预防相关并发症, 出现并发症之后需要立即采取相应相应措施进行处理; 针对患者术后以及术后的机体状况, 适时调整好患者的饮食计划; 对于出院患者需要进行健康指导, 防止并发症的发生.

心理护理: 由于胆结石合并胃溃疡患者的病程时间比较长, 所以很难治愈, 在患者治疗过程中的积极性比较低, 对治愈的信心不够强, 导致患者出现焦虑和抑郁等情绪, 加强对患者的心理干预, 多多鼓励患者, 增强患者的治病信心.

用药指导: 对服用抗酸药物治疗的患者, 在治疗过程中严禁服用乳制品和酸性食物; 对服用铋剂治疗患者, 需要在饭前服用相关药物.

同行评价

胆结石合并胃溃疡在临床中也比较常见, 胆结石会导致胃溃疡疾病的发生, 临床中常利用外科手术治疗方式, 提供综合护理干预方式能够显著提高患者的总满意率, 降低结石复发率, 本研究设计尚合理, 写作规范, 语言流畅.

胃溃疡合并胆结石患者具有治愈时间难和起病缓慢等特点, 临床中认为产生胃蛋白酶分泌失衡和幽门螺旋杆菌感染等是引发胃溃疡合并胆结石患者的主要影响因素, 护理方法中以综合护理方案为主[11-13]. 本文研究结果显示实验组患者术后平均住院时间和结石复发率远远低于对照组患者(P<0.05). 采取综合护理干预方法能够有效降低患者的结石复发率和术后平均住院时间, 值得广泛推广[14,15].

4 参考文献

1 沈琴. 临床护理路径及术后延续护理在内镜治疗胆结石患者的临床效果. 国际护理学杂志 2014; 33: 838-840
2 徐玲, 尚炳英, 周莉莉, 张则艳, 夏范翠. 胃溃疡患者实施个体化健康教育处方对医学知识知晓率及护理满意度的影响. 国际护理学杂志 2015; 16: 2966-2968, 2969
3 吴文文, 曹卫乐. 针对性护理应用于慢性胃溃疡126例的临床效果分析. 中国基层医药 2013; 20: 2547-2548
4 罗义华. 个体化护理对胆结石手术患者心理状态及生活质量的影响. 齐鲁护理杂志 2014; 20: 26-27, 28
5 王海燕. 临床护理路径在糖尿病患者行腹腔镜胆囊切除术中的应用效果评价. 中华现代护理杂志 2013; 48: 4133-4135
6 梁婉红, 陈利芳, 黄芳, 张婷婷, 刘志鑫. 临床护理路径及术后延续护理对内镜治疗胆结石患者的影响. 护理实践与研究 2016; 13: 69-70
7 李敏, 杨金舒, 肖信平, 罗尚书. 应用Orem自护理论护理干预对胃溃疡患者生活质量的影响. 实用医院临床杂志 2014; 11: 183-185
8 齐慧贞. 全程优质护理对胆结石术后患者的心理健康度和护理满意度的影响. 国际呼吸杂志 2016; 35: 957-960
9 武晓勇, 马海宁, 黄博. 腹腔镜胆囊切除术联合内窥镜下括约肌切开术与传统胆囊切除联合胆总管切开取石术对患者生存质量的影响比较. 中国医药 2012; 7: 1544-1546
10 夏捷, 张跃, 包雪青. 人性化护理干预对胆结石患者术前情绪的影响. 中华现代护理杂志 2014; 20: 4203-4205
11 王运华, 赵学华. 全程优质护理对胆结石术后出院患者心理健康和护理满意的影响. 实用临床医药杂志 2016; 20: 100-102
12 柳爱书. 全面护理模式在胆结石患者护理中的具体应用及其效果观察. 国际护理学杂志 2015; 34: 321-323
13 刘少佳, 杨芳, 石正娟, 何清秀. 个体化护理对胆结石择期手术患者术前负性情绪及术后生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2016; 20: 86-88
14 孙晶, 王六尼. 系统护理干预对慢性胃炎及胃溃疡患者疗效、不良心理及生活质量的影响研究. 中国医药导报 2013; 10: 130-132
15 杨瑛, 郑阿娟. 针对性护理在慢性胃溃疡患者护理中的应用效果. 国际护理学杂志 2013; 32: 2527-2528

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1583-1586

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1583

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

中医护理对尿毒症合并胃炎患者护理质量的影响

吴静芳, 董虹丽

吴静芳, 衢州市中医医院血透室 浙江省衢州市 324000

董虹丽, 衢州市中医医院肾内科 浙江省衢州市 324000

吴静芳, 主管护师, 主要从事血液净化护理学、中医护理学、内科护理学方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由吴静芳完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由吴静芳与董虹丽完成; 本论文写作由吴静芳完成.

通讯作者: 吴静芳, 主管护师, 324000, 浙江省衢州市衢化路117号, 衢州市中医医院血透室.
wujingfanghl@zjquzhou.yiyuan.com
电话: 0570-3081149

收稿日期: 2017-04-07
修回日期: 2017-05-02
接受日期: 2017-05-11
在线出版日期: 2017-06-18

Abstract

AIM

To observe the nursing effect of TCM nursing in uremia patients with gastritis and its impact on nursing quality.

METHODS

Ninety-five patients with uremia and gastritis were enrolled from March 2015 to August 2016. The patients were randomly divided into a control group (n = 45) and an observation group (n = 45). Both groups were given conventional nursing care, and the observation group was additionally given Chinese medicine-based nursing care. The quality of life was evaluated with the simple health questionnaire.

RESULTS

Anxiety score (30.81 ± 2.57) and depression score (33.26 ± 4.15) were significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05). Scores of physiological function (58.31 ± 15.12), health status (58.41 ± 12.42), social function (73.26 ± 9.85), affective function (54.36 ± 8.74), and mental health (77.46 ± 8.32) were significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05). The degree of satisfaction to nursing was significantly higher in the observation group than in the control group (P <0.05).

CONCLUSION

In the course of treatment of sepsis patients with gastritis, traditional Chinese medicine-based nursing combined with conventional care can improve the quality of care in uremia patients with gastritis.

背景资料
尿毒症是临床上常见的疾病, 主要是由于诸多肾脏疾病发生终末期引起的临床综合征, 患者发病后临床上表现为水电解质紊乱、酸碱失衡等, 部分患者合并胃炎, 严重影响我国老年患者健康, 如何更好的方法提高患者护理质量在临床中具有重要的意义.

Chinese medicine-based nursing in uremia patients with gastritis: Nursing effect and impact on nursing quality

Jing-Fang Wu, Hong-Li Dong

Jing-Fang Wu, Hemodialysis Room, Quzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Hong-Li Dong, Department of Nephrology, Quzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jing-Fang Wu, Nurse-in-Charge, Hemodialysis Room, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 117 Quhua Road, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. wujingfanghl@zjquzhou.yiyuan.com

Received: 2017-04-07
Revised: 2017-05-02
Accepted: 2017-05-11
Published online: 2017-06-18

同行评议者
蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科; 石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房; 王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科

研发前沿
尿毒症合并胃炎的护理一直以来是临床中关注的重点, 尤其对合并多种疾病患者的预防方案的选择存在众多问题, 提高护理质量满意度是临床护理过程中需要考虑的问题.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sepsis; Gastritis; Routine nursing; Chinese medicine care; Nursing quality; Satisfaction

Wu JF, Dong HL. Chinese medicine-based nursing in uremia patients with gastritis: Nursing effect and impact on nursing quality. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1583-1586 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1583.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1583

摘要

目的

观察中医护理在尿毒症合并胃炎患者中的护理效果及对护理质量的影响.

方法

取2015-03/2016-08医院收治尿毒症合并胃炎患者90例, 采用随机数字法分为对照组(n = 45)和观察组(n = 45). 对照组采用常规方法护理, 观察组在对照组基础上联合中医护理, 采用简易健康调查表量表对2组护理前、后生活质量进行评定, 比较2组护理效果及对护理质量满意度的影响.

结果

观察组护理后焦虑评分30.81分±2.57分、抑郁评分33.26分±4.15分, 低于对照组(P<0.05); 观察组护理后生理机能58.31分±15.12分、健康状况55.12分±12.12分、精神健康77.46分±8.32分、躯体疾病58.41分±12.42分、社会功能评分73.26分±9.85分及情感功能评分54.36分±8.74分, 高于对照组(P<0.05). 2组护理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论

脓毒症合并胃炎患者治疗过程中在常规护理基础上联合中医护理效果理想, 能提高护理质量满意度, 值得推广应用.

相关报道
尿毒症合并胃炎的预防已经有相关的报道, 常规护理虽然能满足治疗需要, 但是患者护理缺乏针对性, 护理质量较低. 有研究提出, 尿毒症合并胃炎应用中医护理效果理想, 能获得更好的预防效果.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脓毒症; 胃炎; 常规护理; 中医护理; 护理质量; 满意度

核心提要: 临床中对于尿毒症合并胃炎的护理采用中医护理能提高护理质量. 同时, 该方法的实施能降低临床复发率, 临床应用价值高.

吴静芳, 董虹丽. 中医护理对尿毒症合并胃炎患者护理质量的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1583-1586 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1583.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1583

0 引言

尿毒症是临床上常见的疾病, 主要是由于诸多肾脏疾病发生终末期引起的临床综合征, 患者发病后临床上表现为水电解质紊乱、酸碱失衡等, 严重影响患者健康[1]. 胃炎属于是消化系统疾病, 多由于幽门螺杆菌感染或消化液侵袭性引起, 当尿毒症合并胃炎时两种疾病将会相互补充, 加剧疾病发展. 目前, 临床上对于脓毒症合并胃炎以血液透析治疗为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是长期疗效欠佳[2]. 文献报道[3,4]显示: 中医护理在尿毒症合并胃炎患者中效果理想, 能提高患者生活质量, 降低并发症发生率, 但是该结论尚未得到进一步证实. 为了探讨中医护理在尿毒症合并胃炎患者中的护理效果及对护理质量的影响. 取2015-03/2016-08医院收治尿毒症合并胃炎患者90例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-03/2016-08医院收治尿毒症合并胃炎患者90例, 采用随机数字法分为对照组(n = 45)和观察组. 对照组45例, 男26例, 女19例, 年龄为43-71岁, 平均年龄为65.31岁±4.37岁, 血液透析治疗时间4 mo-3 年, 平均治疗时间为2.12年±0.47年. 患者中, 27例慢性胃炎, 18例胃溃疡. 观察组45例, 男27例, 女18例, 年龄为42-72岁, 平均年龄为64.93岁±4.31岁, 血液透析治疗时间为5 mo-4年, 平均治疗时间为2.09年±0.45年. 患者中, 28例慢性胃炎, 17例胃溃疡. 纳入标准: (1)符合尿毒症临床诊断标准[5]; (2)均经胃镜检查、生化指标检查确诊为胃炎[6]; (3)本课题均经医院伦理委员会批准同意, 且自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符尿毒症合并胃炎临床诊断标准者; (2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (3)排除合并心脑血管疾病、肺部疾病者. 2组患者性别、年龄、血液透析治疗时间比较差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 护理方法: 入院后完善相关检查, 结合检

表 1　2组护理前、后焦虑、抑郁评分比较 (n = 45, mean ± SD)

分组	焦虑评分		抑郁评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	46.31 ± 4.15	30.81 ± 2.57	43.15 ± 4.31	33.26 ± 4.15
对照组	46.40 ± 4.18	38.26 ± 3.21	43.11 ± 4.30	39.21 ± 4.29
t值	0.195	18.252	1.284	20.441
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 2　2组护理后生活质量评分比较 (n = 45, mean ± SD)

分组	生理机能	健康状况	精神健康	躯体疾病	社会功能	情感功能
观察组	58.31 ± 15.12	55.12 ± 12.12	77.46 ± 8.32	58.41 ± 12.42	73.26 ± 9.85	54.36 ± 8.74
对照组	38.16 ± 12.53	40.78 ± 10.51	52.16 ± 7.84	39.16 ± 10.85	50.16 ± 8.98	36.43 ± 7.99
t值	18.284	20.315	21.415	17.472	23.125	16.049
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

查结果、临床表现制定相应的治疗方案. 对照组采用常规方法护理方法: 入院后护士向患者宣传、教育疾病相关知识, 告知患者即将进行的治疗方法[7]. 同时, 护士加强患者基础护理, 提高患者治疗依从性, 充分发挥患者依从性和配合度. 观察组在对照组基础上联合中医护理方法: (1)情志护理. 尿毒症合并胃炎患者症状相对严重, 容易威胁患者生命, 再加上血液透析治疗时间较长, 患者内心不免产生恐惧害怕等心理. 护士应加强患者心理评估, 根据评估结果制定有效的情志护理, 让患者整个治疗过程中保持良好的心理状态, 降低并发症发生率[8]; (2)按摩护理. 血液透析时容易造成患者产生严重的反应, 如: 头痛等, 护士应加强患者按摩护理, 取天门穴、丰富学、百会穴等进行按摩, 该患者头痛症状, 提高临床治疗效果, 促进患者早期恢复[9]; (3)中医饮食护理. 尿毒症患者常表现为食欲不振、消化不良等, 基于上述特点患者应为患者提供丰富的营养剂易于消化食物, 尽可能让患者饮食营养价值较高的食物, 为患者提供流质及半流质食物. 对于合并呕吐患者, 可以含服姜片等, 必要时提供枸杞子、山药等食物[10]; (4)足浴护理. 根据患者情况取3 g酸枣、5 g菊花、2 g制远志等对患者进行足浴、熏蒸, 治疗时间为10 min, 治疗完毕后加入冷水, 调整43 ℃左右, 让患者进行30 min泡脚, 每天睡前足浴1次[11].

1.2.2 观察指标: (1)心理评估. 采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)与抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)对2组护理前、后焦虑、抑郁情况进行评分, 得分越低, 心理波动越大; (2)生活质量. 采用简易健康调查表量表对2组护理后生活质量进行评定, 包括: 生理机能、健康状况、精神健康、躯体疾病、社会功能及情感功能, 得分越高, 护理质量越高[12]; (3)护理质量满意度. 采用自拟问卷调查表对2组护理后满意度情况进行评分, 总分100分, 得分≥90分满意, 得分70-89分一般, 得分<70分不满意[13].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2组患者护理前焦虑、抑郁评分比较, 差异均无统计学意义(t = 0.195, 1.284, P>0.05); 观察组护理后焦虑、抑郁评分, 低于对照组(t = 18.252, 20.441, P<0.05, 表1).

观察组患者护理后生理机能、健康状况、精神健康、躯体疾病、社会功能及情感功能评分, 均高于对照组(t = 18.284, 20.315, 21.415, 17.472, 23.125, 16.049, P<0.05, 表2).

2组患者护理满意度比较差异有统计学意义(χ^2 = 6.015, P<0.05, 表3).

3 讨论

尿毒症是临床上常见的疾病, 又称为慢性肾衰

创新盘点
本研究对尿毒症合并胃炎的护理方法进行分析, 并且认为中医护理在尿毒症合并胃炎患者护理中具有显著的效果.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对尿毒症合并胃炎的预防具有指导作用, 且临床中应用中医护理效果理想, 能提高护理质量, 临床应用前景也比较广泛.

同行评价
本研究设计合理, 内容新, 对研究和临床都有较好的指导价值.

表 3 2组护理满意度比较 [n = 45, n(%)]

分组	满意	一般	不满意	满意度
观察组	31(68.89)	12(26.67)	2(4.44)	43(95.56)
对照组	25(55.56)	10(22.22)	10(22.22)	35(77.78)
χ^2值				6.015
P值				<0.05

竭, 是指多种肾脏疾病导致的肾脏渐进性的、不可逆性的减退症状, 从而引起代谢紊乱, 部分患者合并胃炎, 容易加剧疾病的发展、发展, 影响患者健康. 目前, 临床上对于尿毒症合并胃炎以血液透析治疗为主, 但是患者预后较差, 难以达到预期的护理效果. 同时, 部分患者治疗过程中由于缺乏理想的护理方法, 导致患者预后较差, 护理质量较低, 难以达到预期的治疗效果.

近年来, 中医护理在脓毒症合并胃炎患者治疗过程中得到应用, 且效果理想[1]. 本研究中, 2组护理前焦虑、抑郁评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后焦虑、抑郁评分, 低于对照组(P<0.05). 由此看出: 中医护理的实施有助于降低患者心理波动, 提高治疗依从性. 中医护理属于是一种新型的护理模式, 该护理能从饮食、情志、足浴、按摩等护理角度对患者进行护理, 能有效改善患者心理状态, 提高护理质量. 本研究中, 观察组护理后生理机能、健康状况、精神健康、躯体疾病、社会功能及情感功能评分, 高于对照组(P<0.05). 提示: 中医护理的实施有助于提高患者生活质量, 改善患者症状. 此外, 中医护理的实施能为患者提供营养输送, 在提高机体免疫的同时能有效的预防、减少感染. 通过穴位按摩能有效的缓解疼痛等并发症, 促进血液循环, 提高患者治疗效果, 促进患者早期恢复[14,15]. 本研究中, 2组护理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05). 提示: 综合护理干预的实施有助于提高患者护理满意度.

总之, 脓毒症合并胃炎患者治疗过程中在常规护理基础上联合中医护理效果理想, 能提高护理质量满意度, 值得推广应用.

4 参考文献

1 黄芳. 协同护理在血液灌流与血液透析治疗尿毒症伴皮肤瘙痒患者中的应用. 护理实践与研究 2013; 10: 63-64
2 霍中芬. 耳穴贴压及中药敷贴联合辨证施护对血液透析高血压患者的影响. 护理学杂志 2014; 29: 37-38
3 Aoki H, Sakai T, Murata H, Sumikawa K. Extent of sympathectomy affects postoperative compensatory sweating and satisfaction in patients with palmar hyperhidrosis. *J Anesth* 2014; 28: 210-213 [PMID: 23925652 DOI: 10.1007/s00540-013-1692-7]
4 黄燕林, 李建英, 滕艳娟, 黄柳. 运动训练对尿毒症血液透析患者睡眠质量的影响. 中华现代护理杂志 2014; 49: 1753-1754, 1755
5 邵小红, 赵丽英, 黄水英, 陈军英, 张月英, 吴丽春. 细节护理干预对尿毒症血液透析患者并发症及生活质量的影响. 护理与康复 2014; 13: 761-764
6 赖喜玉, 李爱霞, 李锦墁. 心理护理对尿毒症血液透析患者焦虑、抑郁状态的影响. 护理实践与研究 2014; 12: 136-136, 137
7 李敏, 刘璐, 汪茂宝. 细节护理干预在尿毒症血液透析患者中的应用价值. 国际护理学杂志 2013; 32: 1279-1281
8 陈婧利, 吴亿. 细节护理干预对尿毒症血液透析患者并发症及生活质量的影响探讨. 中国保健营养 2015; 5: 2-3
9 边雪燕. 细节护理干预对尿毒症血液透析患者并发症及生活质量的影响. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2015; 15: 183-190
10 Guan JC, Bian W, Zhang XH, Shou ZF, Chen JH. Influence of peritoneal transport characteristics on nutritional status and clinical outcome in Chinese diabetic nephropathy patients on peritoneal dialysis. *Chin Med J* (Engl) 2015; 128: 859-864 [PMID: 25836603 DOI: 10.4103/0366-6999.154275]
11 吴燕波, 徐萍飞. 尿毒症合并冠心病患者行血液透析的临床护理分析. 河北医科大学学报 2013; 34: 192-194
12 鲁娟. 血液透析联合血液灌流及护理干预对尿毒症患者睡眠质量的影响. 国际护理学杂志 2014; 9: 3592-3594
13 何秀琼, 许凤莲. 血液透析联合血液灌流对维持性血液透析皮肤瘙痒病人的疗效观察. 全科护理 2015; 10: 390-391
14 巨梅, 司雅蓉. 尿毒症皮肤瘙痒患者的中医辨证分型及循证护理在尿毒症皮肤瘙痒患者中的应用效果. 环球中医药 2014; 7: 129-130
15 Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren O, Tenenhouse HS, Jüppner H, Jonsson KB. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004; 145: 3087-3094 [PMID: 14988389 DOI: 10.1210/en.2003-1768]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1587-1590

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1587

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

肠溶片治疗胆道结石术后消化不良影响

李道快

李道快, 苍南县人民医院普外科 浙江省温州市 325800

李道快, 副主任医师, 主要从事肝胆外科方面的研究.

作者贡献分布: 本文由李道快单独完成.

通讯作者: 李道快, 副主任医师, 325800, 浙江省温州市苍南县灵溪镇玉苍路195-243号, 苍南县人民医院普外科.
qaz1234@sos.com.cn
电话: 0577-64761449

收稿日期: 2017-04-19
修回日期: 2017-05-04
接受日期: 2017-05-11
在线出版日期: 2017-06-18

Compound azintamide enteric-coated tablets for treatment of gastrointestinal dyspepsia after gastrointestinal surgery

Dao-Kuai Li

Dao-Kuai Li, Department of General Surgery, Cangnan People's Hospital, Wenzhou 325800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dao-Kuai Li, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Cangnan People's Hospital, 195-243 Yucang Road, Lingxi Town, Cangnan County, Wenzhou 325800, Zhejiang Province, China. qaz1234@sos.com.cn

Received: 2017-04-19
Revised: 2017-05-04
Accepted: 2017-05-11
Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy and safety of compound azintamide enteric-coated tablets in the treatment of gastrointestinal dysplasia after gastrointestinal surgery.

METHODS

From October 2014 to December 2016, 90 patients with gastrointestinal dyspepsia were randomized into a control group (n = 45) and an observation group (n = 45). The control group was treated with compound digestive enzyme capsules, and the observation group was treated with compound azintamide enteric-coated tablets. The clinical efficacy and safety were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, times to disappearance of anorexia (1.28 d ± 0.21 d), abdominal distension (2.04 d ± 0.35 d), belching (1.98 d ± 0.38 d), and abdominal pain (2.13 d ± 0.41 d) were significantly shorter in the observation group than in the control group (P < 0.05). The incidence of adverse reactions was significantly lower in the observation group than in the control group (13.33% *vs* 20.00%, P < 0.05).

CONCLUSION

Compound azintamide enteric-coated tablets are effective and safe in patients with gastrointestinal dyspepsia after gastrointestinal surgery.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal surgery; Gastrointestinal dyspepsia; Compound azintamide enteric-coated tablets; Compound digestive enzyme capsules; Therapeutic effect

■背景资料
胆囊及胆道手术是临床上胆石症常用的手术, 包括: 腹腔镜胆囊切除术、胆总管切开取石术等, 通过手术能取尽结石, 去除病灶, 改善患者临床症状. 常规药物以复方消化酶胶囊治疗为主, 但是药物安全性较低, 导致患者治疗预后较差. 如何采取有效的治疗药物改善患者胃肠功能具有重要的意义.

■同行评议者
李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科

研发前沿
胆道结石术后不良反应发生率问题一直是关注的问题，常规药物以复方消化酶胶囊治疗为主，但是药物安全性较低，预后较差. 研究显示：将复方阿嗪米特肠溶片用于胆道结石道术后消化不良治疗中效果理想，能提高护理质量及安全性.

Li DK. Compound azintamide enteric-coated tablets for treatment of gastrointestinal dyspepsia after gastrointestinal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1587-1590 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1587.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1587

摘要

目的

探讨复方阿嗪米特肠溶片对治疗胆道结石术后消化不良的影响.

方法

取2013-10/2016-12苍南县人民医院普外科收治胆道术后消化不良患者90例，电脑抽取随机数字法分为对照组(n = 45)和观察组(n = 45). 对照组采用复方消化酶胶囊治疗，观察组采用复方阿嗪米特肠溶片治疗，比较2组临床疗效及安全性.

结果

观察组治疗后食欲不振时间(1.28 d±0.21 d)、腹胀消失时间(2.04 d±0.35 d)、嗳气消失时间(1.98 d±0.38 d)及腹痛等症状消失时间(2.13 d±0.41 d)，均短于对照组(P<0.05)；观察组不良反应发生率为13.33%，对照组为20.00%，2组治疗2 wk药物不良反应发生率比较，差异有统计学意义(P<0.05).

结论

胆道结石术后消化不良患者采用复方阿嗪米特肠溶片治疗效果理想，安全性高，值得推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆道术后; 消化不良; 复方阿嗪米特肠溶片; 复方消化酶胶囊; 治疗效果

核心提要: 对于胆道术后消化不良患者采用不同药物治疗进行研究，结果显示：胃肠道术后消化不良患者采用复方阿嗪米特肠溶片效果理想，能提高安全性，具有较高的临床应用价值.

相关报道
胆道结石术后消化不良患者采用复方消化酶胶囊治疗虽然能满足治疗需要，但是不利于术后恢复，预后较差. 有研究提出，胆道术后消化不良患者采用复方阿嗪米特肠溶片效果理想，能提高治疗效果.

李道快. 肠溶片治疗胆道结石术后消化不良影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1587-1590 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1587.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1587

0 引言

胆囊及胆道手术是临床上胆石症常用的治疗方法，包括：腹腔镜胆囊切除术、胆总管切开取石术、经十二指肠镜取石等，通过手术能取尽结石，去除病灶，改善患者临床症状[1]. 但是，部分患者术后由于胆汁分泌不足、胆汁外引流，缺乏消化酶，导致患者术后消化不良症状发生率较高，临床表现为饭后腹痛、恶心、嗳气、纳差等，影响患者术后胃肠道功能恢复[2,3]. 常规药物以复方消化酶胶囊等为主，药物虽然能改善患者症状，但是药物安全性较低，预后较差[4,5]. 文献报道[6,7]显示：将复方阿嗪米特肠溶片用于胃肠道术消化不良患者中效果理想，安全性较高，能促进患者恢复，但是该结论尚未得到进一步证实，且在胆道手术术后应用较少. 为了探讨复方阿嗪米特肠溶片在胆囊、胆道结石术后消化不良患者中的临床治疗效果. 取2013-10/2016-12苍南县人民医院普外科收治胆道术后消化不良患者90例，报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取胆道术后消化不良患者90例，随机数字法分为2组. 对照组45例，男28例，女17例，年龄18-86岁，平均年龄为46.31岁±4.28岁. 手术类型：14例经十二指肠镜扩约肌切开取石术+鼻胆管引流术，23例胆总管切开取石+T管引流术，8例腹腔镜胆囊切除术. 治疗组45例，男29例，女16例，年龄19-85岁，平均年龄为47.12岁±4.35岁. 手术类型：13例经十二指肠镜扩约肌切开取石术+鼻胆管引流术，25例胆总管切开取石+T管引流术，7例腹腔镜胆囊切除术.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准：纳入标准：(1)符合于消化不良诊断标准[8,9]；(2)均行胆囊或胆道手术治疗；(3)术后出现不同程度的恶心、呕吐、腹痛、纳差等；(4)本课题均经过医院伦理委员会批准同意，自愿签署知情同意书. 排除标准：(1)不符合胆道术后消化不良临床诊断标准者；(2)排除胆道术后梗阻；(3)资料不全或难以配合治疗者；(4)合并心、肝、肾功能异常者.

1.2.2 治疗：术后完善相关检查，了解患者胃肠道消化不良出现的原因，排除胆道术后梗阻，结合临床表现制定相应的治疗方案. 对照组采用复方消化酶胶囊治疗：每次口服2粒复方消化酶胶囊，3次/d，连续服用2 wk(1个疗程). 观察组采用复方阿嗪米特肠溶片治疗：每次口服2粒复方阿嗪米特肠溶片治疗，3次/d，连续服用2 wk(1个疗程). 2组患者均饭后服用，治疗时饮

表 1　2组食欲不振、腹胀、嗳气及腹痛等症状消失时间比较 (n = 45, mean ± SD, d)

分组	食欲不振	腹胀	嗳气	腹痛
观察组	1.28 ± 0.21	2.04 ± 0.35	1.98 ± 0.38	2.13 ± 0.41
对照组	4.39 ± 0.32	3.89 ± 0.51	3.28 ± 0.47	5.01 ± 0.65
t值	19.284	20.441	17.471	15.396
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组药物不良反应发生率对比 [n = 45, n(%)]

分组	轻微稀便	软便	药物过敏	血压升高	发生率
对照组	2(4.44)	1(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	3(6.67)
观察组	1(2.22)	2(4.44)	3(2.22)	2(2.22)	8(17.78)
χ^2值					6.492
P值					<0.05

食清淡, 根据患者恢复情况增减药物剂量[10,11].

1.2.3 检测: (1)症状消失时间. 观察2组食欲不振、腹胀、嗳气及腹痛等症状消失时间; (2)安全性. 观察2组治疗后2 wk内药物不良反应发生率情况, 包括: 轻微稀便、软便、药物过敏、血压升高.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD示, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组食欲不振、腹胀、嗳气及腹痛等症状消失时间比较 经比较, 观察组治疗后食欲不振、腹胀、嗳气及腹痛等症状消失时间均短于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组治疗后2 wk药物安全性比较 观察组不良反应发生率为13.33%, 对照组为20.00%, 2组治疗2 wk药物不良反应发生率比较, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

3 讨论

胆道手术是临床上常见的手术, 但是手术属于是一种入侵式操作, 容易造成肠内细菌移位, 再加上胆汁中胆固醇分泌或排出减少, 造成肠道酸碱度平衡, 导致患者术后消化不良发生率较高, 不利于患者术后恢复. 复方消化酶胶囊能改善患者症状, 提高胃肠道功能, 但是药物安全性较低, 导致患者预后较差[12,13].

近年来, 复方阿嗪米特肠溶片在胃肠道及胆道术后消化不良患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组治疗后食欲不振、腹胀、嗳气及腹痛等症状消失时间, 短于对照组(P<0.05). 由此看出: 复方阿嗪米特肠溶片的使用有助于患者症状的改善, 缩短症状改善时间. 复方阿嗪米特肠溶片是临床上常用的治疗药物属于是一种新型的治疗药物, 药物中含有胰酶成分, 能调节机体胃肠道平衡, 促进蛋白质、脂肪的消化与吸收, 从而能调节患者胃肠道功能[14]. 同时, 复方阿嗪米特肠溶片还能增加机体胆汁分泌量, 有助于提高人体消化功能, 快速改善患者症状, 提高手术成功率, 并且药物安全性较高, 有助于降低药物不良反应发生率[15].

本研究中, 观察组不良反应发生率为20.00%, 对照组为13.33%, 2组治疗2 wk药物不良反应发生率比较差异有统计学意义(P<0.05). 由此看出: 复方阿嗪米特肠溶片的使用具有较高的安全性, 能提高患者治疗依从性.

总之, 胆道术后消化不良患者采用复方阿嗪米特肠溶片治疗效果理想, 安全性高, 值得推广应用.

4 参考文献

1 孙菁, 袁耀宗, 房静远. 复方阿嗪米特肠溶片治疗胆囊切除术后消化不良的有效性和安全性: 随机、双盲、复方消化酶胶囊对照的多中心临床研究. 中华消化杂志 2014; 34: 178-182

2 靳斌, 李蓉, 路伟, 惠莉, 张永红, 赵梦云. 伊托必利联合复方阿嗪米特治疗胆囊切除术后功能性消化不良的疗效分析. 医学综述 2013; 19: 3415-3417

3 孙菁, 袁耀宗, 房静远. 复方阿嗪米特肠溶片治疗胃肠道术后消化不良240例的多中心临床研究. 中华消化杂志 2015; 35: 753-757

创新盘点

本研究对胆道术后消化不良患者不同药物治疗效果进行研究、分析, 并且认为采用复方阿嗪米特肠溶片治疗效果理想, 药物安全性较高, 可以促进患者早期恢复.

应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对胆道术后消化不良采用复方阿嗪米特肠溶片治疗效果进行研究, 该研究相对深入, 样本量适中, 能为临床治疗提供依据和参考.

名词解释

复方阿嗪米特肠溶片：属于一种新型的治疗药物，药物中含有胰酶成分，能调节机体胃肠道平衡，促进蛋白质、脂肪的消化与吸收，从而能调节患者胃肠道功能.

同行评价

本文内容实用，有较好的参考价值.

4 陈欧, 羊建, 邱雄, 邵泽勇, 罗文杰, 周祥慧, 谢明荣, 陈侃, 徐应荣. 胃黏膜血清检测技术及Hp-IgG抗体在萎缩性胃炎、胃癌和功能性消化不良中的诊断价值. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 471-472

5 秦波, 张俊. 枳术宽中胶囊对功能性消化不良并抑郁患者的影响. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 186-189

6 董文婷, 霍金海, 张海燕, 王伟明. 刺五加叶的药理作用研究进展. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 220-223

7 曾志聪, 潘艳, 宋银枝, 邹科文, 刘镇, 李阳, 张元贵, 吴子君, 黎钊宾, 刘晓铭. 功能性消化不良中医体质分型与焦虑抑郁关系调查分析. 吉林中医药 2014; 34: 1212-1214

8 彭惠平, 陆喜荣, 徐宏伟. 穴位敷贴联合胃炎片治疗功能性消化不良临床研究. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 124-125

9 秦波, 张俊. 枳术宽中胶囊对功能性消化不良并抑郁患者的影响. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 186-189

10 李书良, 姬文燕, 李晶, 孔祥臣, 赵小慧. 疏肝解郁胶囊联合莫沙必利治疗功能性消化不良临床疗效观察. 中国医药科学 2014; 4: 63-65

11 丁彤, 杜斌. 中医药治疗功能性消化不良机制的研究进展. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 638-640

12 Sá MP, Ferraz PE, Escobar RR, Vasconcelos FP, Ferraz AA, Braile DM, Lima RC. Skeletonized versus pedicled internal thoracic artery and risk of sternal wound infection after coronary bypass surgery: meta-analysis and meta-regression of 4817 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 849-857 [PMID: 23446674 DOI: 10.1093/icvts/ivt012]

13 何峰, 覃岭. 健脾活血方治疗功能性消化不良脾胃气虚伴血瘀证的临床疗效. 检验医学与临床 2015; 12: 2037-2038

14 李伟冬, 贾林, 江舒曼, 黄耀星. 联合运用抗抑郁药治疗功能性消化不良疗效及安全性的Meta分析. 中华临床医师杂志 2013; 25: 1151-1156

15 Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Moorcroft J, Hopkins M, Pritchard DM, Pirmohamed M. The relative contribution of NSAIDs and Helicobacter pylori to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 48-56 [PMID: 22554233 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05118.x]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1591-1596

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1591

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

PDCA循环模式对消化系肿瘤癌痛患者口服止痛药依从性的影响

唐富平, 赵红艳, 范葵钰

唐富平, 赵红艳, 范葵钰, 广西中医药大学附属瑞康医院肿瘤科 广西壮族自治区南宁市 530011

唐富平, 主管护师, 主要从事消化科及肿瘤科护理研究工作.

作者贡献分布: 本课题由唐富平与赵红艳共同设计; 标本收集与管理由唐富平、 赵红艳及范葵钰共同完成; 数据管理及统计由赵红艳完成; 论文撰写由唐富平与范葵钰完成.

通讯作者: 唐富平, 主管护师, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院肿瘤科.
fupingtang1985@gxrkyy.cn
电话: 0771-2188081

收稿日期: 2017-03-22
修回日期: 2017-04-25
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-18

Effect of PDCA intervention on compliance of patients receiving oral analgesic medication for gastrointestinal cancer pain

Fu-Ping Tang, Hong-Yan Zhao, Kui-Yu Fan

Fu-Ping Tang, Hong-Yan Zhao, Kui-Yu Fan, Department of Oncology, Ruikang Hospital of Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Fu-Ping Tang, Nurse-in-Charge, Department of Oncology, Ruikang Hospital of Guangxi Traditional Chinese Medical University, 10 Huadong Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. fupingtang1985@gxrkyy.cn

Received: 2017-03-22
Revised: 2017-04-25
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of plan do check action (PDCA) intervention on compliance of patients receiving oral analgesic medication for gastrointestinal cancer pain.

METHODS

Ninety-two patients suffering from gastrointestinal cancer pain were randomly divided into an experimental group (n = 45) and a control group (n = 47). All the patients were given appropriate oral analgesic medication according to their condition. Both groups were given drug therapy-related routine health education, and the experimental group was additionally given PDCA intervention. The follow-up period was 4 wk. The self-designed questionnaire of cancer pain awareness, drug compliance scale, and numerical rating scale were used to assess the patients' awareness of cancer pain, treatment compliance, and therapeutic effects, respectively.

RESULTS

Before intervention, the patients' awareness of cancer pain did not differ significantly between the two groups (P > 0.05). After PDCA intervention, the awareness of cancer pain was significantly higher in the experiment group than in the control group (P < 0.01). The drug compliance and the pain score of the experiment group were both significantly improved compared with those of the control group (P < 0.01, P < 0.05).

背景资料

疼痛是癌症患者最常见和最难忍受的症状之一, 严重影响患者的生存质量, 口服阿片类止痛药是癌症疼痛控制的首选方法. 然而, 临床中不遵医嘱服止痛药物的行为普遍存在, 依从性差正是疼痛不能得到有效控制的主要原因, 因此, 提高患者口服止痛药依从性对于疼痛控制具有重要作用.

同行评议者

李卫强, 副教授, 副主任医师, 宁夏医科大学中医学院

研发前沿
本研究着重观察计划实施检查评价(plan do check action, PDCA)循环模式对于消化系癌痛患者口服止痛药依从性运用效果, 为提高癌痛患者口服止痛药依从性探索有效方法和途径.

CONCLUSION
PDCA intervention can improve patients' awareness of cancer pain and treatment compliance, thereby enhancing the therapeutic effect.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PDCA; Cancer pain; Compliance

Tang FP, Zhao HY, Fan KY. Effect of PDCA intervention on compliance of patients receiving oral analgesic medication for gastrointestinal cancer pain. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1591-1596 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1591.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1591

摘要

目的
探讨计划实施检查评价(plan do check action, PDCA)循环模式改善消化系癌痛患者口服止痛药依从性运用效果.

方法
将92例消化系癌痛患者随机分为实验组和对照组(试验组45例, 对照组47例). 所有患者按病情需要给予相应种类及剂量的止痛药, 对照组按常规予以药物治疗相关健康教育, 实验组应用PDCA循环法, 即对产生依从性差的原因进行分析、总结, 并落实相应护理干预措施, 随访观察4 wk. 采用服药依从性量表、数字疼痛评分法及自行设计的癌痛认知度调查表对2组患者进行干预前后的调查, 比较2组患者疾病癌痛认知知晓率、口服止痛药治疗依从性及治疗效果.

结果
2组患者干预前对癌痛的知晓率差异无显著性(P>0.05), PDCA干预结束后, 实验组患者患者对癌痛知识的知晓率较干预前显著提高(P<0.01). 实验组患者依从性得分及疼痛评分较对照组明显改善(P<0.01, P<0.05).

结论
通过实施PDCA循环模式, 以患者口服止痛药依从性为焦点, 不断进行评估、分析, 并进行相应护理干预, 可提高患者的消化系癌痛患者认知程度, 有效改善口服止痛药治疗依从性, 提高治疗效果, 值得临床推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

相关报道
临床护理工作中, 对于提高癌痛患者口服止痛药依从性的文献较多, 但以PDCA护理模式的应用仍现有报道, 本研究采用此模式进行干预, 循环的发现问题解决问题, 患者服药依从性明显提高.

关键词: PDCA循环模式; 癌痛; 依从行为

核心提要: 癌痛患者不遵医嘱服止痛药物的行为普遍存在, 通过实施计划实施检查评价循环模式, 以患者口服止痛药依从性为焦点, 不断进行评估、分析, 并进行相应护理干预, 可提高患者的消化系癌痛患者认知程度, 有效改善口服止痛药治疗依从性, 提高治疗效果.

唐富平, 赵红艳, 范葵钰. PDCA循环模式对消化系肿瘤癌痛患者口服止痛药依从性的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1591-1596 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1591.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1591

0 引言
疼痛是癌症患者最常见和最难忍受的症状之一, 严重影响患者的生存质量, 已是一个全球范围的严重公共健康问题. 据报道, 在初期和中期的癌症患者中有35%-45%经历着中度或重度的疼痛; 在疾病进展期, 75%的患者经历着不同程度的疼痛, 其中25%-30%的患者经受着严重的疼痛[1]. 根据WHO的三阶梯癌症疼痛治疗方案, 癌症疼痛的控制方法首选口服止痛药[2], 然而, 临床中不遵医嘱服止痛药物的行为普遍存在, 依从性差正是疼痛不能得到有效控制的主要原因[3,4]. 因此, 提高患者对口服止痛药的依从性对于改善癌痛患者生活质量及预后具有重要意义. 计划实施检查评价(plan do check action, PDCA)循环是实施全面质量管理, 是临床上最常用的护理质量管理的科学程序[5]. 为提高癌痛患者口服止痛药的依从性, 本研究于2012-01/2013-09对广西中医药大学附属瑞康医院住院的92例消化系肿瘤癌痛患者尝试使用PDCA循环模式, 取得良好的效果, 现将实践过程报道如下.

1 材料和方法
1.1 材料 选择2012-01/2013-09广西中医药大学附属瑞康医院住院的消化系肿瘤癌痛患者92例, 男性43例, 女性49例, 平均年龄为66.23岁±7.26岁, 均符合: (1)经病理证实为消化系肿瘤患者; (2)年龄18-80岁; (3)VAS疼痛评分≥4分, 需要药物干预, 并排除手术、骨折等其他病因引起的疼痛; (4)无智力和认知障碍; 无精神疾患, 无听力障碍, 能进行正常交流, 完成调查; (5)预计生存期>3 mo; (6)患者及家属签署

研究同意书. 其中食管癌患者21例、胰腺癌14例、肝癌患者16例、胃癌患者22例、结肠癌患者19例. 入组患者按随机数字法分为2组: 试验组45例, 其中男21例, 女24例, 年龄为63.78岁±8.25岁; 对照组47例, 男25例, 女22例, 年龄为68.55岁±7.76岁, 2组患者的年龄、性别构成比、病程等方面无明显差别(P>0.05), 具有可比性. 本研究通过广西中医药大学附属瑞康医院伦理委员会审查批准.

1.2 方法

1.2.1 干预方法: 对照组仅给予一般常规护理, 以健康教育为主, 包括口头讲解服用止痛药的目的、作用、必要性及不良反应等; 实验组按PDCA循环模式进行干预, 均干预4 wk(包括住院期间及出院后的随访). PDCA循环法由护士长全面负责, 责任组长、主管护士成立质量管理小组. 负责PDCA循环实施及质量检查, 进行全程服药督导, 治疗前后行量表评定. 具体方案如下.

1.2.2 计划阶段: 项目组成员全面了解患者口服止痛药依从性的现状, 以会议的形式, 每位成员思考后提出3条以上影响患者依从性差的原因并进行归纳汇总: (1)患者对疼痛本身、疼痛治疗及止痛药认知障碍[6]. 部分患者认为癌痛是必然的, 不可避免的, 认为疼痛时疾病进展的表现, 不愿如实告诉医护人员; 认为服用止痛药有成瘾性和耐药性, Potter等[7]的研究显示, 55.6%的患者担心止痛药成瘾, 39%的患者担心对止痛药产生耐药性; (2)治疗方案、疗效: 治疗方案过于复杂, 用药种类、次数过多, 疗效不佳, 易对患者造成负掇, 降低用药依从性; (3)医护人员指导不到位或指导错误, 患者未按时服药, 导致依从性差; (4)社会支持度低. 部分年纪较大的老人, 因为经济负担等原因, 家属推诿不关心, 医疗费用增加. 麻醉性止痛药物, 如: 美施康定、奥施康定、芬太尼透皮贴价格较贵, 需要长期服药, 部分癌痛患者经济负担大, 采取忍受疼痛, 或因经济困难造成拒绝接受止痛治疗, 或多种疾患并存, 用药种类繁多, 容易漏服药物; (5)心理因素. 有资料[8]显示, 32.38%的癌痛患者存在紧张焦虑情绪, 认为癌症不能有效根治, 加之发作时的痛苦体验, 而产生焦虑恐惧情绪, 治疗信心降低, 当患者心理负担过重或丧失治疗信心时, 依从性则有所下降. 制定计划: 充分重视患者口服止痛药的依从性, 并以此作为临床护理的一项重要的工作内容来完成. 针对产生依从性差的具体原因制定详细周密的护理计划, 包括对患者进行足够的健康教育, 重点讲解疼痛的概念和发生机制, 癌痛带来的危害, 介绍无需忍痛的观念, 长期口服止痛药的必要性, 服药时间和不良反应以及出现不良反应的治疗措施, 优化治理方案, 在不影响疗效的前提下减少口服止痛药的次数和剂量等, 改善患者对癌痛及止痛药的认知, 缓解患者紧张焦虑情绪; 正确引导家属与患者心理沟通与情感交流.

1.2.3 实施阶段: 是PDCA循环模式的核心环节, 先确定目标, 即提高患者服药依从性, 针对引起患者依从性差的不同原因, 按计划实施护理干预, 具体包括如下内容: (1)加强健康教育及疾病随访, 提高患者对癌痛本身及口服止痛药的认知水平. 如采用PPT课件形式对入院患者统一讲解癌痛发生的机制, 着重讲解口服止痛药的重要性、用药安全性及不良反应等, 对于文化程度较低的患者, 采用一对一的示范演讲, 语言生动形象, 通俗易懂, 态度和蔼可亲, 解除患者对口服止痛药的顾虑和恐惧, 使患者走出症状缓解即停药的误区, 告之患者如何避免或减轻口服止痛药引起的相关不良反应. 深化“无痛”理念. 告之患者口服止痛药的成瘾性及耐药性极小, 消除患者服药顾虑; (2)优化治疗方案. 入院后, 主管医生依据患者具体病情制定个体化止痛方案, 首先口服止痛药, 严格按照“三阶梯癌症疼痛治疗方案”选择止痛药, 提高疗效. 对不能经口服用的患者, 选用透皮贴剂, 避免用药复杂, 反复多次服药影响患者依从性; (3)入院后, 医护人员对患者进行按时按需口服止痛药的宣教, 早晚查房多次提醒患者及家属, 确保患者按时服药, 并告之患者若出现止痛药相关的不良反应, 及时告诉医护人员, 医护人员根据患者主诉及时采取治疗措施, 缓解或减轻不良反应; (4)加强对癌痛患者的社会支持度, 在确保疗效的同时尽量减少患者医疗费用, 通过开展健康讲座、建立“病友之家”等社会支持机构, 加强随访, 让患者家属参与癌痛控制的管理中来, 建立疼痛的日记记录, 定期检查记录情况和服药情况; (5)加强对患者的人文关怀, 告之患者癌痛是可以缓解和控制的, 缓解患者的焦虑紧张情绪, 增强患者的治疗信心, 从而提高患者对

创新盘点

本研究尝试以PDCA护理模式对消化系癌痛患者口服止痛药依从性进行干预, 着重于及时发现问题, 总结问题并分析及解决问题, 这一护理模式对于提高患者服药依从性具有明显改善作用, 值得临床推广应用.

应用要点
PDCA护理模式具有较强实用性和可操作性, 在消化系癌痛患者中应用可一定程度上提高口服止痛药依从性.

表 1 干预后2组患者依从性及疼痛减分率比较 *n*(%)

分组	*n*	依从性得分(分)	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	47	7.23±0.61	15(31.92)	16(34.04)	16(34.04)	65.96
实验组	45	12.06±1.10[b]	26(57.78)	11(24.44)	8(17.78)	82.22[a]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 对照组.

治疗的配合程度.

1.2.4 检查阶段: 质量管理小组按不同时段要求, 由护士长定时检查是否达到预期目标. 检查内容包括如下内容: 健康宣教是否有效; 患者是否知晓疼痛评分及服用止痛药的种类、剂量与方法, 护理工作质量是否符合要求, 护士是否及时了解患者心理状态及采取相应措施满足患者的护理需求; 患者及家属对护理工作的满意度; 检查前后患者量表完成情况等, 检查形式包括: 自查、科查及质控组查.

1.2.5 处理阶段: 根据护士长检查结果, 进行阶段性分析总结, 找出护理计划执行中存在的问题, 作为持续质量改进目标改进, 提出解决方案及防范措施, 从而转入下一个的循环, 重新制定新的目标及进度计划, 在不断往复中不断修正、完善干预计划.

1.2.6 观察指标及方法: 采用问卷量表评分方式进行, 所有入组患者干预前在责任护士的指导下填写采用统一指导语向被调查者详细说明填写量表的方法, 在1 h内完成, 并立即收回. 对文化程度低不能完成量表问卷的患者, 由患者口述, 责任护士代写, 在完成护理干预后1 d内再进行一次量表测评, 以评定干预的效果. 服药依从性量表评定: 参照国内余红春等学者[9]设计的依从性量表(信度系数为0.891, 效度系数为0.90)判别标准了解患者对口服止痛药的依从程度, 包括5个项目: 痛时才服药、漏服药、减量服药、不按时服药、不服药. 每个项目设3个等级, 分别为没有(3分)、有时(2分)、经常(1分), 选择“经常”、“有时”的为不良因素. 总分越高, 说明依从性越好. 总分≥12分时依从性较好, 6-11分为依从性一般, ≤5分为依从性差. 数字疼痛评分减分率: 干预前后采用0-10级线性视觉模拟评分法评定患者疼痛程度, 标尺从左到右依次标有0-10的数字, 0代表无痛, 1代表最轻微的疼痛, 10代表最严重的疼痛, 数字越大, 表示疼痛强度越大. 使用时先向患者解释, 由患者标出自觉疼痛程度在标尺中所处的位置. 比较干预前后疼痛评分减分率. SDS减分率>50%为显效; 减分率25%-49%为有效; SDS减分率<25%为无效. 其中总有效率 = (显效例数+有效例数)/(显效例数+有效例数+无效例数)×100%.

癌痛治疗认知度: 采用自行设计调查问卷, 包括: 一般资料: 包括患者性别、年龄、病程等. 患者对癌痛知识的了解: 从癌痛机制、临床表现、口服止痛药治疗的重要性的认识程度、服药方法、不良反应观察及处理、阿片类药物成瘾及药物依赖的概念、其他非药物性止痛方法等10个问题, 满分为100分, 回答正确80分以上为知晓.

统计学处理 采用SPSS11.5软件进行统计, 所有数据行描述性分析、正态性检验及方差齐性检验, 在描述性分析中, 对于正态分布的数据, 以mean±SD表示, 正态分布数据经方差齐性检验后采用独立样本的*t*检验, 计数资料采用χ^2检验, *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 干预后2组患者依从性及疼痛减分率比较 干预结束后, 实验组依从性得分较对照组显著提高(*P*<0.01); 实验组疼痛减分总有效率为82.22%, 对照组改善总有效率为65.96%, 2组比较有统计学差异(*P*<0.05, 表1).

2.2 干预前后2组患者对癌痛认知情况的比较 2组患者干预前对癌痛知识的知晓率差异无显著性(*P*>0.05); 干预后, 实验组患者知晓率较干预前显著提高(*P*<0.01); 干预后较对照组亦显著提高(*P*<0.01, 表2).

3 讨论

癌痛是长期慢性的过程, 口服止痛药是治疗癌痛的首先方法[2], 近年来, 随着三阶梯止痛原则的普及, 按时正确口服止痛药, 80%-90%的疼

表 2　干预前后2组患者对癌痛认知情况的比较

分组	n	时间	知晓例数(n)	知晓率(%)
对照组	47	干预前	14	29.79
	47	干预后	25	53.19[a]
实验组	45	干预前	12	26.67
	45	干预后	37[bd]	82.22[bd]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 干预前; [d]P<0.01 *vs* 干预后的对照组.

■名词解释
计划实施检查评价(plan do check action, PDCA)称为“戴明环”, 是美国质量管理专家戴明博士依据客观规律总结出来的, 是一项标准化、规范化的实施全面质量管理需要遵循的科学程序.

痛都能得到缓解[10]. 因此, 口服止痛药的依从性行为直接关系到癌痛的治疗效果. 依从性是指患者对规定执行的医疗护理, 接受和服从的客观行为和程度. 然而, 癌症患者所承受的疼痛不能得到有效缓解, 是世界范围所面临的难题, 依从性差正是疼痛不能得到有效控制的主要原因之一[3,4], 而造成患者依从性差的原因是多方面的, 主要有以下三大方面: (1)患者个人因素. 患者对癌痛本身及止痛药认知不足, 对疾病缺乏正确认识, 认为癌痛病不能治愈, 对前途缺乏信心, 对口服止痛药有顾虑, 或惧怕止痛药引起的不良反应, 自行停药或漏服药物; (2)医护因素. 医生制订的止痛方案过于复杂, 用药种类、次数过多, 疗效不佳影响患者依从性, 医护人员对服药时间、频率的指导不到位, 患者未按时服药; (3)社会因素. 传统的卫生宣传对提高癌痛知识和自我控制能力不足, 患者家庭支持力度低或长期口服止痛药, 造成经济负担重. 因此, 如何针对如上原因展开有效护理, 对于改善患者口服止痛药依从性, 提高癌痛控制率具有重要意义.

PDCA模式是美国质量管理专家戴明博士根据客观规律总结提出, 是广泛应用于质量管理的标准化、科学化的循环体系[5], 其主要特点是按照制定的质量管理计划, 从实施、审核评价到整改循环不断的运转, 达到提高管理质量的不断提升[11]. 因其对质量控制的全面性、持续改进性、不断提升性而在护理工作中受到越来越多的推崇[12-15]. 目前, PDCA护理模式在口服止痛药依从性干预方面的运用鲜有报道, 本研究以口服止痛药的依从性为切入点, 运用PDCA护理模式进行干预, 多角度多环节分析检查者依从性差的病因, 制定详细周密的护理计划, 着重从改善患者对癌痛及口服止痛药的认知水平入手, 实施过程中注重护理质量和疗效的改善, 质量管理小组加强监督管理, 对运转过程中出现的问题和不足及时改进和纠正, 干预结束后发现, 实验组患者患者对癌痛知识的知晓率、依从性得分及疼痛减分率较干预前显著改善(P<0.01), 提示实施PDCA护理模式干预后, 患者口服止痛药的依从性和疗效明显提高.

总之, PDCA护理模式可提高消化系肿瘤癌痛患者的疾病认知程度, 可有效改善口服止痛药治疗依从性, 提高治疗效果.

4　参考文献

1 Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, Lau J, Carr DB. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23: 182-190 [PMID: 15813511]
2 余华琴, 刘月琴, 陈惠蓉, 胡果, 陈华英. 健康教育对癌性疼痛患者口服止痛药依从性的影响. 华西医学 2008; 23: 615-617
3 陆雨晗, 尤黎明, 马双莲, 郭美珠, 张荔, 闻利红. 癌症疼痛患者对疼痛治疗的顾虑与遵医行为. 中国疼痛医学杂志 2004; 10: 335-337
4 陆宇晗, 关珊, 马双莲. 疼痛教育项目提高癌症患者疼痛治疗效果的有效性评价. 中国疼痛医学杂志 2006; 12: 280-283
5 王丽华, 缪滔, 朱玲凤, 程凤敏. 运用PDCA模式管理病区环境. 中华护理杂志 2011; 46: 893-895
6 韦燕, 莫显伟. 癌症患者相关障碍因素对癌痛治疗的影响. 医学综述 2010; 16: 3739-3740
7 Potter VT, Wiseman CE, Dunn SM, Boyle FM. Patient barriers to optimal cancer pain control. *Psychooncology* 2003; 12: 153-160 [PMID: 12619147 DOI: 10.1002/pon.627]
8 刘振静, 吴爱勤, 陈文. 癌症患者焦虑状态的相关因素. 中国心理卫生杂志 2006; 20: 607-608
9 余红春, 陈玉娣. 癌症疼痛患者止痛治疗依从性的影响因素分析. 护理管理杂志 2008; 8: 15-17
10 Mercadante S. Predictive factors and opioid responsiveness in cancer pain. *Eur J Cancer* 1998; 34: 627-631 [PMID: 9713265 DOI: 10.1016/S0959-8049(97)10053-3]
11 Williams HF, Fallone S. CQI in the acute care setting: an opportunity to influence acute care practice. *Nephrol Nurs J* 2008; 35: 515-522 [PMID: 18856084]
12 周如女, 罗玲, 周嫣, 王怡君, 朱佳, 宋黎翼, 冯芳茗, 金晶, 周莹, 吕剑虹, 徐励, 徐筠. 应用PDCA循环管理提高护理满意度的效果. 解放军护理杂志 2013; 30: 48-51
13 陆瑞光, 陈利敏, 黄奕. PDCA循环在产房电子护理

同行评价
癌痛治疗为临床难点, 文章选择癌痛干预, 具有一定的实用性.

病历质量控制中的应用. 解放军护理杂志 2012; 29: 64-65
14 胡妙仙, 谢红燕, 陶芳芳, 谢海萍. PDCA循环模式在急诊危重患者安全转运中的应用. 中国现代医生 2012; 50: 122-126
15 章玉兰, 杜菊媛. PDCA循环法在改善急诊留观患者睡眠障碍中的应用. 中国实用护理杂志 2010; 26: 19-20

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1597-1604

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1597

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

十二指肠乳头旁憩室合并胆胰疾病ERCP手术风险分析

陈峭峰, 唐志华, 余兴元, 刘志坚, 李国华, 周小江, 陈幼祥, 周晓东

陈峭峰, 刘志坚, 李国华, 周小江, 陈幼祥, 周晓东, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

唐志华, 景德镇市第一人民医院消化内科 江西省景德镇市 333000

余兴元, 南昌大学江西医学院 江西省南昌市 330006

陈峭峰, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤的病因与防治研究.

作者贡献分布: 论文撰写与资料收集由陈峭峰与唐志华完成; 资料整理由余兴元完成; 临床操作由刘志坚、李国华、周小江、陈幼祥及周晓东完成; 论文校对审阅由周晓东完成.

通讯作者: 周晓东, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科.
yfyzxd@163.com
电话: 0791-8692505

收稿日期: 2017-04-06
修回日期: 2017-05-02
接受日期: 2017-05-11
在线出版日期: 2017-06-18

Impact of periampullary diverticula on technical success and complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Qiao-Feng Chen, Zhi-Hua Tang, Xing-Yuan Yu, Zhi-Jian Liu, Guo-Hua Li, Xiao-Jiang Zhou, You-Xiang Chen, Xiao-Dong Zhou

Qiao-Feng Chen, Zhi-Jian Liu, Guo-Hua Li, Xiao-Jiang Zhou, You-Xiang Chen, Xiao-Dong Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Zhi-Hua Tang, Department of Gastroenterology, Jingdezhen First People's Hospital, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Xing-Yuan Yu, Jiangxi Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Dong Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yfyzxd@163.com

Received: 2017-04-06
Revised: 2017-05-02
Accepted: 2017-05-11
Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To investigate the association of periampullary diverticula (PAD) with pancreaticobiliary diseases as well as the impact of PAD on the technical success and complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS

A total of 1455 consecutive patients who underwent ERCP from January 2016 to December 2016 at The First Affiliated Hospital of Nanchang University were analyzed retrospectively. The patients were divided into a PAD group (n = 293) and a non-PAD group (n = 1162) according to the presence or absence of PAD. The rate of pancreaticobiliary diseases was analyzed and compared between the PAD group and non-PAD group, and the technical success rate of ERCP and the incidence of postoperative complications were also compared.

RESULTS

The rate of PAD increased with age (P < 0.05). The incidence rates of suppurative cholangitis and acute pancreatitis (AP) and carcinoma of the pancreatic head in patients with PAD were significantly higher than those in patients

背景资料

近年来, 随着内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的发展和应用使胆胰疾病的诊治不断向前迈进, 已成为诊治胆胰疾病的重要手段, 与此同时, 十二指肠乳头旁憩室(periampullary diverticula, PAD)的检出频繁出现, PAD的存在对胆胰疾病发生率、ERCP术成功率及其并发症发生率的影响, 便成为当下消化界研究热点.

同行评议者

白松, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院; 江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科; 江丽萍, 副主任护师, 浙江省中医院护理部

研发前沿
每年都有大量患者在行ERCP术时被发现和证实存在PAD, 归纳分析PAD并发胆胰疾病的成因机制以及讨论总结PAD对ERCP的手术风险显得尤为重要, 而当下如何处理及预防PAD给胆胰疾病的进展、ERCP操作困难及其手术并发症等所带来的不利影响, 这将是进一步的研究难点和重点.

without (P < 0.05). The rates of postoperative complications, such as hemorrhage, perforation, post-ERCP pancreatitis (PEP) and hyperamylasemia, were significantly higher in patients with PAD (P < 0.05). No significant differences was observed in the success rate of ERCP (P > 0.05).

CONCLUSION
PAD is associated with an increased rate of pancreaticobiliary diseases as well as the occurrence of postoperative complications of ERCP. However, the presence of PAD dose not affect the technical success rate of ERCP.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Periampullary diverticula; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Biliary calculi; Pancreatitis; Complication; Incidence

Chen QF, Tang ZH, Yu XY, Liu ZJ, Li GH, Zhou XJ, Chen YX, Zhou XD. Impact of periampullary diverticula on technical success and complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1597-1604 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1597.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1597

摘要
目的
探讨十二指肠乳头旁憩室(periampullary diverticula, PAD)与胆胰疾病的关系, 及其对内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)的成功率和手术相关并发症的影响.

方法
回顾性分析2016-01/2016-12在南昌大学第一附属医院接受ERCP术的1455例患者的病例资料, 按患者是否有PAD, 分为PAD组(293例)和非PAD组(1162例), 分析并比较2组之间胆胰疾病的发生率、ERCP手术成功率及其术后并发症发生率.

结果
PAD发生率随年龄的增大而升高(P<0.001). PAD组胆系结石发生率高于非PAD组(P = 0.012). PAD组化脓性胆管炎、急性胰腺炎、胰头癌发生率均高于非PAD组(P<0.05). PAD组ERCP术后出血、穿孔、术后胰腺炎、高淀粉酶血症等并发症发生率均高于非PAD组(P<0.05). 2组ERCP术成功率无明显差异(P>0.05).

结论
PAD容易并发胆胰疾病, 会增加ERCP并发症发生率, 但对ERCP术成功率没有影响.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: PAD; ERCP; **胆系结石**; **胰腺炎**; **并发症**; **发生率**

核心提要: 本文通过对南昌大学第一附属医院行内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)的1455例临床资料进行回顾性分析, 发现合并有十二指肠乳头旁憩室(periampullary diverticula, PAD)的患者更易并发多数胆胰疾病, 但也存在少数例外. 此外, PAD无疑会增加ERCP并发症发生率, 却在注意术式、细节及熟练内镜操作技巧的前提下, 不会明显影响ERCP手术成功率.

陈峭峰, 唐志华, 余兴元, 刘志坚, 李国华, 周小江, 陈幼祥, 周晓东. 十二指肠乳头旁憩室合并胆胰疾病ERCP手术风险分析. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1597-1604 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1597.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1597

0 引言
十二指肠乳头旁憩室(periampullary diverticula, PAD)通常是十二指肠降段内侧距离大乳头2-3 cm以内的局部肌层先天缺陷而导致的黏膜或黏膜下层组织的囊袋状膨出[1,2], 是次于结肠憩室之后最常见的消化道憩室[3]. 1710年由Chomel首次报道PAD, 其检出率因检查方式而异, 如磁共振胆胰管成像、多层螺旋CT、胃肠钡餐造影、内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)等, 其中在ERCP术中的检出率为5%-23%[4]. 这种病理性疝多为后天形成[5], 发病率与年龄成正相关, 发病高峰于50-60岁之间. 临床发现, 绝大多数PAD无典型的临床症状[6], 只有约5%的患者会出现并发症, 如出血、穿孔、胰腺炎等, 通常将PAD合并肝、胆、胰等疾病统称为乳头旁综合征或Lemmel症候群[7]. 那么, PAD是否跟胆胰疾病有关, 抑或跟哪些胆胰疾病有关; PAD的存在是否会增大ERCP手术的难度, 影响手术成功率以及对ERCP手术并发症是否产生影响均有待相关研究进一步证实, 这便是本文研究重点.

表 1 PAD组与非PAD组患者性别、年龄分布 *n*(%)

项目	*n*	PAD组(*n* = 293)	非PAD组(*n* = 1162)	*P*值
性别				0.480
男	728	152(20.88)	576(79.12)	
女	727	141(19.39)	586(80.61)	
年龄(岁)				<0.001
<40	348	13(3.74)	335(96.26)	
40–49	483	65(13.46)	418(86.54)	
50–59	139	39(28.06)	100(71.94)	
60–69	163	55(33.74)	108(66.26)	
>70	322	121(37.58)	201(62.42)	

PAD: 十二指肠乳头旁憩室.

相关报道 现有研究报道PAD对Oddis括约肌功能及EST胆总管取石的影响, 以及PAD与胆管结石复发的风险分析.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2016-01/2016-12在南昌大学第一附属医院行ERCP的手术患者1455例. 首次检出合并有PAD的患者293例, 其中男性152名, 女性141名, 平均年龄为66岁; 非PAD的患者有1162例, 男性576名, 女性586名, 平均年龄为54岁. 采用日本Olympus TJF-240、TJF-260v及配套的冷光源、智能高频电发生器, 乳头切开刀, 造影导管, 取石网篮, 扩张球囊, Boston公司黄斑马导丝, 鼻胆管, 胆管支架, 胰管支架等.

1.2 方法 结合患者术前腹部彩超、腹部CT、MRCP以及血常规、凝血功能、肝肾功能、血淀粉酶等实验室检查, 初步了解患者一般情况. 规范的术前准备后由内镜专家按常规ERCP方法操作, 镜下观察十二指肠乳头位置、形态、开口及PAD的类型、直径、数目等情况, 切开刀循导丝选择性胆管、胰管插管造影, 明确是否合并相关胆胰病变并根据术中情况采取相应处理方案, 如内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(magnetic resonance cholangiopancreatography, EST)、内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)、网篮球囊取石及碎石、胆道支架植入、胰管支架植入、鼻胆管引流术等, 观察治疗效果, 包括取石成功率及术后并发症情况等.

统计学处理 所有数据均应用SPSS19.0软件包分析处理, 分类变量采用χ^2检验或Fisher精确检验, $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PAD与性别、年龄的关系 2组不同性别PAD发病率进行统计学分析比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 说明PAD发病率与性别无明显关联. 不同年龄段患者PAD发病率比较, 差异具有统计学意义($P<0.001$), 且PAD的发病率随年龄的增长而逐渐增高, 具体如表1所示.

2.2 PAD的类型与胆胰疾病、ERCP术后并发症、PAD的直径的关系 PAD按与十二指肠大乳头的相对位置不同分为3型: Ⅰ型(包绕型): 56例(19.11%); Ⅱ型(边缘型): 85例(29.01%); Ⅲ型(并列型): 152例(51.88%), 其中单发憩室272例(92.83%)[1,8,9]. 通常把直径>3 cm的憩室归为巨大憩室[10]. 不同类型的PAD胆系结石、急性胰腺炎、术后胰腺炎(post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)、高淀粉酶血症的发生率均无统计学差异性($P>0.05$), 而化脓性胆管炎、巨大憩室的发生率均有统计学差异($P<0.05$), 其中并列型中化脓性胆管炎以及包绕型中巨大憩室的发生率均较其他2组更高, 且与其他2组比较差异都有统计学意义($P<0.015$), 具体如表2所示.

2.3 PAD与胆总管结石直径、数量的关系 对临床资料分析发现, 胆总管结石的直径在PAD组与非PAD组间分布各有不同, 且胆总管结石直径≤2 cm时, 2组分布差异明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表3). 另外, 胆总管结石的数量在2组之间分布亦有差异, 且差异有统计学意义($P = 0.002$).

2.4 PAD与胆胰疾病的关系 PAD组原发性胆总管结石、化脓性胆管炎、急性胰腺炎等发生率均高于非PAD组, 胆囊结石合并胆总管结石及胆道支架取除发生率却在非PAD组中更高, 但差异都具有统计学意义($P<0.05$), 具体如表4

创新盘点

本研究以大样本临床资料, 揭示了PAD与多种胆胰疾病的发生密切相关, 特别在不同憩室类型中某些疾病尤为多发, 以及PAD易并发多发性小结石而更有利于某些疾病的发生等方面凸显亮点, 本文重点分析总结了PAD与胆胰疾病、ERCP手术风险的密切联系, 能为广大读者提供必要临床经验.

表 2 PAD类型与PAD直径大小、胆胰疾病、ERCP并发症的关系 *n*(%)

憩室类型	胆系结石	化脓性胆管炎	急性胰腺炎	PEP	高淀粉酶血症	巨大憩室
包绕型	44(78.57)	5(8.93)	10(17.86)	5(8.93)	10(17.86)	12(21.43)
边缘型	67(78.82)	10(11.76)	20(23.53)	8(9.41)	10(11.76)	6(7.06)
并列型	129(84.87)	41(26.97)	36(23.68)	11(7.24)	15(9.87)	13(8.55)
*P*值	0.393	0.002	0.649	0.822	0.288	0.013

PAD: 十二指肠乳头旁憩室; ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影; PEP: 术后胰腺炎.

表 3 PAD与胆总管结石直径、数量的关系 *n*(%)

项目	*n*	PAD组	非PAD组	*P*值
胆总管结石直径(cm)				
<1	863	200(83.33)	663(76.12)	0.017
1–2	191	28(11.67)	163(18.71)	0.010
2–3	40	7(2.92)	33(3.79)	0.521
>3	17	5(2.08)	12(1.38)	0.430
胆总管结石数量				0.002
多发	662	164(68.33)	498(57.18)	
单发	449	76(31.67)	373(42.88)	

PAD: 十二指肠乳头旁憩室.

所示. 在1455例患者中, ERCP术前合并急性胰腺炎有158例(PAD组66例, 非PAD组92例). 按急性胰腺炎病因不同进行分组, 胆囊结石合并胆总管结石患者中73例合并急性胰腺炎(PAD组39.66%; 非PAD组15.38%); 原发性胆总管结石112例(PAD组20.54%; 非PAD组8.67%), 胆囊切除术后胆总管结石70例(PAD组15.71%; 非PAD组3.66%), 胆管癌25例(PAD组16.00%; 非PAD组2.50%), 胰头癌14例(PAD组28.57%; 非PAD组3.70%), 各自进行统计学分析, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 具体如表5所示.

2.5 PAD与ERCP手术成功率、并发症关系 ERCP术失败总共15例, PAD组3例(1.02%), 非PAD组12例(1.03%), 2组差异无统计学意义($P>0.05$). ERCP并发消化道出血总共67例, PAD组21例(7.17%), 包括术中出血18例(6.14%)和术后出血3例(1.02%), 非PAD组46例(3.96%), 包括术中出血42例(3.61%)和术后出血4例(0.34%), 2组差异有统计学意义($P<0.05$). ERCP并发消化道穿孔共4例, PAD组3例(1.02%), 包括术中发现1例和术后发现2例, 非PAD组术中发现1例(0.09%), 2组差异有统计学意义($P<0.05$). PAD组术后并发胰腺炎24例(8.19%)、高淀粉酶血症35例(11.95%); 非PAD组术后并发胰腺炎30例(2.58%), 高淀粉酶血症81例(6.97%), 差异有统计学意义($P<0.05$). 具体如表6所示.

3 讨论

诸多文献表明, PAD的发病率与性别差异无明显关联, 本文中PAD在男女中的发病率相当, 差异无统计学意义, 而PAD的发病却与年龄有关, 并随着年龄的增长, PAD检出率逐渐增加[11], 年龄在40岁以下很少发病, 却在50岁以上发病明显增长. 本研究中PAD组平均年龄比非PAD组大12岁, 且年龄≥60岁的PAD患者占所有PAD患者的60%以上[9], 这说明PAD好发于老年人, 可能是由于迷走神经、局部解剖结构等随着年龄的增长而发生退行性病变, 导致肠道平滑肌功能缺陷, 肌力减退[12-14]. 另外, 乳头部(前肠和后肠的结合部)以及胆管胰管汇合处恰恰是肠壁的先天薄弱区, 肠管内压力增高而使肠壁疝状膨出就不难解释.

近年来, PAD与诸多胆系疾病的关系已成为临床研究的热点, 国内外大量研究认为PAD容易并发胆系结石[15], 尤其是原发性胆总管结石[16]. 本研究中, PAD组胆系结石的发生率(81.91%)比非PAD组(74.96%)要高, 且原

表 4　憩室组与非憩室组并发疾病情况 *n*(%)

并发疾病	憩室组	非憩室组	*P*值
胆系结石	240(81.91)	871(74.96)	0.012
胆囊结石合并胆总管结石	58(19.80)	325(27.97)	0.005
原发性胆总管结石	112(38.23)	300(25.82)	<0.001
胆囊切除术后胆总管结石	70(23.89)	246(21.17)	0.313
急性胰腺炎	66(22.53)	92(7.92)	<0.001
化脓性胆管炎	56(19.11)	127(10.93)	<0.001
胆管癌	25(8.53)	120(10.33)	0.359
十二指肠乳头癌	2(0.68)	16(1.38)	0.553
十二指肠腺瘤	1(0.34)	10(0.86)	0.704
胰头癌	14(4.78)	27(2.32)	0.023
取出胆道支架	4(1.37)	88(7.57)	<0.001
慢性胰腺炎	3(1.02)	11(0.95)	1.000
胆道蛔虫	1(0.34)	1(0.09)	0.362
胆总管扩张原因不明	3(1.02)	18(1.55)	0.783

表 5　憩室组与非憩室组急性胰腺炎发生情况 *n*(%)

急性胰腺炎病因	憩室组	非憩室组	*P*值
胆囊结石合并胆总管结石	23(39.66)	50(15.38)	<0.001
原发性胆总管结石	23(20.54)	29(8.67)	0.003
胆囊切除术后胆总管结石	11(15.71)	9(3.66)	<0.001
胆管癌	4(16.00)	3(2.50)	0.017
胰头癌	4(28.57)	1(3.70)	0.039
原因不明	1	0	

表 6　十二指肠乳头旁憩室与ERCP并发症的关系 *n*(%)

并发症	憩室组	非憩室组	*P*值
出血	21(7.17)	46(3.96)	0.019
穿孔	3(1.02)	1(0.09)	0.028
术后胰腺炎	24(8.19)	30(2.58)	<0.001
高淀粉酶血症	35(11.95)	81(6.97)	0.005
ERCP失败	3(1.02)	12(1.03)	1.000

ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影.

应用要点

本文就行ERCP患者的临床资料进行了回顾分析, 有助于明确PAD相关胆胰疾病的发生成因并作出相应处理, 降低ERCP操作难度, 减少PAD患者ERCP相关并发症的发生.

发性胆总管结石在2组间的差异尤为明显, 与既往国内外研究结果一致. 目前诸多报道认为PAD容易导致胆石及胆管炎形成, 可能是: (1)PAD与胆总管下端的解剖位置邻近, 会压迫胆管, 使胆管压力增高, 导致胆汁排泄障碍[17]; (2)PAD因储积食物残渣而易继发细菌感染、并发憩室炎, 长期刺激十二指肠乳头致使其慢性纤维化, 乳头开口狭窄, 阻碍胆汁或胆泥排至肠道; (3)PAD会使Oddis括约肌功能障碍, 胃肠道消化液和食物容易返流至胆管, 增加胆管细菌感染的几率, 从而导致胆管炎和胆管结石的形成[8,18,19]. 分析本研究数据, 观察到PAD组胆系结石及原发性胆总管结石发生率均较非PAD组高, 但发现胆囊结石合并胆总管结石发生率却在非PAD组中多发, 由此推测可能是由于憩室中食物潴留, 使PAD增大而压迫胆总管, 致使胆总管局部狭窄, 近段扩张, 当憩室中食物被细菌分解排出后, 胆管压迫解除, 但扩张的胆管不能及时恢复, 由胆囊排至胆总管的结石反而易于排出, 但目前尚无相关文献证实此

名词解释

十二指肠乳头旁憩室: 通常是十二指肠降段内侧距离大乳头2-3 cm以内的局部肌层先天缺陷而导致的黏膜或黏膜下层组织的囊袋状膨出, 是次于结肠憩室之后最常见的消化道憩室; 乳头旁综合征: 指十二指肠乳头旁憩室合并肝、胆、胰等疾病, 如压迫胆总管影响胆汁及胰液排出而引起的梗阻性黄疸或胰腺炎, 严重淤胆甚至可引起肝细胞损害的一组症候群.

观点, 具体机制有待进一步明确. 本研究还发现PAD的类型对胆系结石的发生无影响. 此外, 并列型PAD更易并发化脓性胆管炎, 包绕型PAD更易并发巨大憩室, Ozogul等[8]及Kim等[10]亦分别证实了这一点. 有研究[20,21]表明, 在胆总管结石患者中, PAD组较非PAD组更容易并发化脓性胆管炎, 本研究结果亦支持此观点, 更有趣的是, 本研究发现PAD组更易并发多发性小结石(D<1 cm, N>2 cm), 由此推断, 小结石易随胆汁排至PAD患者本就容易狭窄的十二指肠乳头开口而发生嵌顿, 从而诱发化脓性胆管炎. 另外, 通过分析比较2组胆道支架取出率, 非PAD组更高, 可能是由于PAD增加了胆总管结石复发的风险[10], 而本研究中将此类因复发性结石入院行ERCP取石的同时取除胆管支架的患者归为胆总管结石患者, 不纳入取出胆道支架患者, 因此得出此结论, 但有待进一步研究.

Zoepf等[22]认为PAD是通过影响胆管结石的形成间接导致急性胰腺炎的发生, 与急性胰腺炎没有直接的关联, 而有些报道[23]则认为PAD会直接导致急性胰腺炎的发生, 认为其是老年患者急性胰腺炎发生的独立危险因素, 可能是由于憩室内浓缩食物或巨大憩室直接压迫胰管, 触发胰腺炎; 抑或憩室距离乳头开口较近, 严重压迫胆总管下端, 致使胰液排出不畅, 导致胰腺炎产生. 本研究对2组急性胰腺炎病因进行分类比较时, 发现PAD组胆系结石、胆管癌、胰头癌合并急性胰腺炎的发生率均比非PAD组高, 但本研究的临床资料均为行ERCP的胆胰疾病患者, 对急性胰腺炎的发生是由胆源性因素、胰头癌等间接造成还是PAD本身直接导致, 尚不能明确. 因此, 本文猜想PAD可能更容易并发急性胆源性胰腺炎和急性特发性胰腺炎. 然而, 分析比较PAD类型与急性胰腺炎发生率的关系时, 却发现PAD的类型对急性胰腺炎无影响.

迄今为止, PAD与慢性胰腺炎之间的关系尚无定论, 有相关文献认为, 由于PAD容易并发急性胆源性胰腺炎、急性特发性胰腺炎、复发性胰腺炎[23], 为此推断PAD与慢性胰腺炎的发生有关联. 本研究数据提示PAD组合并慢性胰腺炎发生率更高, 但并无统计学意义(P>0.05), 可能与本文所收集的慢性胰腺炎病例较少有关, 需进一步累积资料研究[24]. 本文发现PAD组较非PAD组更容易并发胰头癌, 可能是PAD容易并发胆系结石或胆系感染, 从而容易并发急性胰腺炎、慢性胰腺炎损伤胰腺细胞并导致其异型增生进而导致癌变[25], 但具体机制有待进一步证实.

既往研究[2,5,6,9,11]表明, PAD是ERCP手术失败的主要原因之一, PAD的存在加大了ERCP术的难度, 大大降低了手术成功率. PAD患者胆管插管失败率较非PAD患者明显增高[26], 且ERCP操作时间延长[2,5]. 但随着ERCP技术成熟及对PAD的认识, 研究者认为巨大多发的PAD可能会使十二指肠乳头变形、异位而不易发现, 从而增加手术的难度, 但是对ERCP手术成功率并无太大影响[1,5,27], 甚至有研究[13,28]发现, PAD的存在能够增加插管的成功率. 本研究发现, 2组ERCP手术失败率相当(1.02% *vs* 1.03%; P>0.05), 与PAD的存在无明显关联.

ERCP作为一种侵入性操作, 难免出现相关并发症. 据文献[29,30]报道, ERCP术后高淀粉酶血症发生率为7.7%-19.7%, PEP发生率为约为5%. 有研究[5]认为, 术后并发症发生率在PAD与非PAD中没有明显差异, 而本研究中, PAD组高淀粉酶血症、PEP均比非PAD组高, 与Parlak等[31]研究结果相符. 而PAD不同类型间的高淀粉酶血症、PEP发生率差异无统计学意义, 说明PAD会增加高淀粉酶血症、PEP的发生率, 但PAD的类型对PEP、高淀粉酶血症的发生无影响. 这可能与PAD增加了ERCP手术难度, 造成多次插管, 使十二指肠乳头水肿导致胰液排泄不畅有关; 此外, 为了减少多次插管, 通常采用的十二指肠乳头预切开、留置胰管导丝等方法也会提高PEP、高淀粉酶血症的发生率[32].

ERCP也容易并发消化道出血, 包括术中出血和术后出血. 而PAD被认为是ERCP并发消化道出血的危险因素之一[22], 可能与下列因素有关: (1)PAD增加了手术难度, 需要行EPBD、EST及多次插管, 难免会增加出血的风险; (2)十二指肠乳头和胆总管下端周围有较多血管, PAD可能使其变形, 行EST时更容易损伤血管, 造成出血[33]. 本研究分析比较2组消化道出血发生率, 发现PAD组发生率更高, 且2组差异具有统计学意义, 这说明PAD会增加ERCP并发消化道出血的概率.

国内ERCP并发消化道穿孔的发生率为

0.5%-1.8%, 国外为0.3%-0.6%, 穿孔部位以十二指肠降部及乳头周围为主[34]. 相关研究认为PAD会增加ERCP合并消化道穿孔的发生率, 可能与憩室壁结构仅有黏膜层和浆膜层, 比正常肠壁更薄弱有关[35]. 本研究比较2组消化道穿孔发生率, PAD组发生率更高, 且差异具有统计学意义, 这说明PAD可能是ERCP并发消化道穿孔原因之一.

4 结论

总之, PAD的发病与性别无关, 而与年龄成正相关. PAD患者容易并发胆系结石、化脓性胆管炎、急性胰腺炎、胰头癌, 可能容易并发胆管结石复发、慢性胰腺炎. 另外, 并列型PAD更易并发化脓性胆管炎, 包绕型更易发生巨大憩室. PAD会增加ERCP手术并发症(如出血、穿孔、PEP、高淀粉酶血症)发生率, 但在熟练内镜操作技巧、注意手术方式下, PAD对ERCP手术成功率无明显影响.

5 参考文献

1 Sun Z, Bo W, Jiang P, Sun Q. Different Types of Periampullary Duodenal Diverticula Are Associated with Occurrence and Recurrence of Bile Duct Stones: A Case-Control Study from a Chinese Center. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 9381759 [PMID: 27143965 DOI: 10.1155/2016/9381759]

2 Altonbary AY, Bahgat MH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in periampullary diverticulum: The challenge of cannulation. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 282-287 [PMID: 27014423 DOI: 10.4253/wjge.v8.i6.282]

3 Osipenko MF, Bikbulatova EA. [Colon diverticula: origin, prevalence, clinical manifestations]. *Ter Arkh* 2007; 79: 26-31 [PMID: 17460964]

4 Kim KH, Kim TN. Endoscopic papillary large balloon dilation in patients with periampullary diverticula. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7168-7176 [PMID: 24222962 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7168]

5 Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Tziomalos K, Zavos C, Beltsis A, Lazaraki G, Terzoudis S, Kountouras J. Impact of periampullary diverticula on the outcome and fluoroscopy time in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 408-414 [PMID: 23924499 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60063-6]

6 Coman IS, Radu EV, Şandru V, Bârsan IC, Badiu CD, Constantinescu G, Grigorean VT. Retained Common Bile Duct Lithiasis at a Pacient with Periampullary Duodenal Diverticulum. *Chirurgia* (Bucur) 2016; 111: 517-521 [PMID: 28044956 DOI: 10.21614/chirurgia.111.6.517]

7 Kang HS, Hyun JJ, Kim SY, Jung SW, Koo JS, Yim HJ, Lee SW. Lemmel's syndrome, an unusual cause of abdominal pain and jaundice by impacted intradiverticular enterolith: case report. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 874-878 [PMID: 24932093 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.6.874]

8 Ozogul B, Ozturk G, Kisaoglu A, Aydinli B, Yildirgan M, Atamanalp SS. The clinical importance of different localizations of the papilla associated with juxtapapillary duodenal diverticula. *Can J Surg* 2014; 57: 337-341 [PMID: 25265108 DOI: 10.1503/cjs.021113]

9 Zippi M, Traversa G, Pica R, De Felici I, Cassieri C, Marzano C, Occhigrossi G, Paoluzi P. Efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) performed in patients with Periampullary duodenal diverticula (PAD). *Clin Ter* 2014; 165: e291-e294 [PMID: 25203345]

10 Kim CW, Chang JH, Kim JH, Kim TH, Lee IS, Han SW. Size and type of periampullary duodenal diverticula are associated with bile duct diameter and recurrence of bile duct stones. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 893-898 [PMID: 23432035 DOI: 10.1111/jgh.12184]

11 Mohammad Alizadeh AH, Afzali ES, Shahnazi A, Mousavi M, Doagoo SZ, Mirsattari D, Zali MR. ERCP features and outcome in patients with periampullary duodenal diverticulum. *ISRN Gastroenterol* 2013; 2013: 217261 [PMID: 23984079 DOI: 10.1155/2013/217261]

12 Boix J, Lorenzo-Zúñiga V, Añaños F, Domènech E, Morillas RM, Gassull MA. Impact of periampullary duodenal diverticula at endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a proposed classification of periampullary duodenal diverticula. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 208-211 [PMID: 16921297 DOI: 10.1097/00129689-200608000-00002]

13 Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, Puri AS. Periampullary diverticula and technical success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2009; 23: 1342-1345 [PMID: 18818967 DOI: 10.1007/s00464-008-0167-7]

14 Yun AJ, Bazar KA, Lee PY. A new mechanism for diverticular diseases: aging-related vagal withdrawal. *Med Hypotheses* 2005; 64: 252-255 [PMID: 15607549 DOI: 10.1016/j.mehy.2004.07.010]

15 Lee JJ, Brahm G, Bruni SG, Thipphavong S, Sreeharsha B. Biliary dilatation in the presence of a periampullary duodenal diverticulum. *Br J Radiol* 2015; 88: 20150149 [PMID: 26133074 DOI: 10.1259/bjr.20150149]

16 Major P, Dembiński M, Winiarski M, Pędziwiatr M, Rubinkiewicz M, Stanek M, Dworak J, Pisarska M, Rembiasz K, Budzyński A. A Periampullary Duodenal Diverticula in Patient with Choledocholithiasis - Single Endoscopic Center Experience. *Pol Przegl Chir* 2016; 88: 328-333 [PMID: 28141552 DOI: 10.1515/pjs-2016-0072]

17 Miyazaki S, Sakamoto T, Miyata M, Yamasaki Y, Yamasaki H, Kuwata K. Function of the sphincter of Oddi in patients with juxtapapillary duodenal diverticula: evaluation by intraoperative biliary manometry under a duodenal pressure load. *World J Surg* 1995; 19: 307-312 [PMID: 7754640 DOI: 10.1007/BF00308647]

18 Egawa N, Anjiki H, Takuma K, Kamisawa T. Juxtapapillary duodenal diverticula and

同行评价

本文逻辑性强, 研究的内容提供了充足的信息, 具有一定的新颖性、科学性.

pancreatobiliary disease. *Dig Surg* 2010; 27: 105-109 [PMID: 20551652 DOI: 10.1159/000286520]
19 van Nieuwkoop C, Boere I, Rosekrans PA, Bac DJ. Recurrent bacterial cholangitis due to a juxtapapillary diverticulum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 189-190 [PMID: 11981344 DOI: 10.1097/00042737-200202000-00014]
20 Bruno M, Brizzi RF, Mezzabotta L, Carucci P, Elia C, Gaia S, Mengozzi G, Romito AV, Eloubeidi MA, Rizzetto M, De Angelis C. Unexplained common bile duct dilatation with normal serum liver enzymes: diagnostic yield of endoscopic ultrasound and follow-up of this condition. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: e67-e70 [PMID: 24045275 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a8848a]
21 Tomizawa M, Shinozaki F, Motoyoshi Y, Sugiyama T, Yamamoto S, Sueishi M. Association between juxtapapillary diverticulum and acute cholangitis determined using laboratory data. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 447-451 [PMID: 25429235 DOI: 10.2147/CEG.S71539]
22 Zoepf T, Zoepf DS, Arnold JC, Benz C, Riemann JF. The relationship between juxtapapillary duodenal diverticula and disorders of the biliopancreatic system: analysis of 350 patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 56-61 [PMID: 11427842 DOI: 10.1067/mge.2001.115334]
23 Uomo G, Manes G, Ragozzino A, Cavallera A, Rabitti PG. Periampullary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1186-1188 [PMID: 8651168]
24 Naranjo-Chavez J, Schwarz M, Leder G, Beger HG. Ampullary but not periampullary duodenal diverticula are an etiologic factor for chronic pancreatitis. *Dig Surg* 2000; 17: 358-363 [PMID: 11053943 DOI: 10.1159/000018879]
25 庞尔君, 陈巍, 杨俊, 汪昱, 郑起. 十二指肠乳头旁憩室与胆胰疾病的关系. 肝胆胰外科杂志 2012; 24: 30-32
26 Loffeld RJ, Dekkers PE. The Impact of Duodenal Diverticuli and the Execution of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreaticography. *Int Sch Res Notices* 2016; 2016: 5026289 [PMID: 27882342 DOI: 10.1155/2016/5026289]
27 Chen L, Xia L, Lu Y, Bie L, Gong B. Influence of periampullary diverticulum on the occurrence of pancreaticobiliary diseases and outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 105-111 [PMID: 27606949 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000744]
28 Panteris V, Vezakis A, Filippou G, Filippou D, Karamanolis D, Rizos S. Influence of juxtapapillary diverticula on the success or difficulty of cannulation and complication rate. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 903-910 [PMID: 18635174 DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1092]
29 汤学文, 孙勇, 贾红. 奥曲肽预防内镜下逆行胰胆管造影术后胰腺炎疗效的系统评价. 国际消化病杂志 2011; 31: 302-305
30 Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Hayward RA, Romagnuolo J, Elta GH, Sherman S, Waljee AK, Repaka A, Atkinson MR, Cote GA, Kwon RS, McHenry L, Piraka CR, Wamsteker EJ, Watkins JL, Korsnes SJ, Schmidt SE, Turner SM, Nicholson S, Fogel EL. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414-1422 [PMID: 22494121 DOI: 10.1056/NEJMoa1111103]
31 Parlak E, Suna N, Kuzu UB, Taşkiran İ, Yildiz H, Torun S, Yüksel M, Çiçek B, Dişibeyaz S, Şahin B. Diverticulum With Papillae: Does Position of Papilla Affect Technical Success? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25: 395-398 [PMID: 25730737 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000130]
32 罗珉, 李培明, 李克, 张威浩. 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术治疗十二指肠乳头旁憩室合并胆总管结石的临床研究. 中国内镜杂志 2007; 13: 157-159, 162
33 张燕霞, 黄茜, 马久红. 急诊内镜下治疗内镜下逆行胰胆管造影术后十二指肠乳头出血27例临床分析. 中国内镜杂志 2016; 22: 83-86
34 曹友红, 姚玉玲, 吴毓麟, 孔文涛, 王福根. ERCP术中并发上消化道穿孔11例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 243-247
35 Takano Y, Nagahama M, Yamamura E, Maruoka N, Takahashi H. Perforation of the Papilla of Vater in Wire-Guided Cannulation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 5825230 [PMID: 27446851 DOI: 10.1155/2016/5825230]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1605-1609

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1605

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍

高建新, 路夷平

高建新, 路夷平, 首都医科大学附属北京中医医院普外科 北京市 100010

高建新, 在读博士, 主要从事普外科方面的研究.

作者贡献分布: 高建新独立完成本文的写作; 高建新与路夷平共同完成了课题的设计与研究过程.

通讯作者: 路夷平, 主任医师, 100010, 北京市东城区美术馆后街23号, 首都医科大学附属北京中医医院.
yipinglu2016@126.com

收稿日期: 2017-03-31
修回日期: 2017-04-19
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-18

Modified Sanxiang Xiaopi decoction improves gastrointestinal dysfunction in patients after surgery for colon cancer

Jian-Xin Gao, Yi-Ping Lu

Jian-Xin Gao, Yi-Ping Lu, Department of General Surgery, Beijing Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

Correspondence to: Yi-Ping Lu, Chief Physician, Department of General Surgery, Beijing Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, 23 Meishuguanhou Street, Dongcheng District, Beijing 100010, China. yipinglu2016@126.com

Received: 2017-03-31
Revised: 2017-04-19
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of modified Sanxiang Xiaopi decoction in treating gastrointestinal dysfunction in patients after surgery for colon cancer.

METHODS

Eighty patient with gastrointestinal dysfunction after surgery for colon cancer were randomly divided into a treatment group and a control group, with 40 cases for each group. Both groups were administered with enhanced anti-infection and nutrition support and other therapies, and patients in the treatment group were additionally given 80 mL of water-dissolved modified Sanxiang Xiaopi decoction through a stomach tube. Both groups were treated for 14 d. They were evaluated in terms of times to recovery of bowel sound and anal exhaust and improvement of syndromes and main symptoms.

RESULTS

The total effective rates in improving syndromes, abdominal fullness and distention, abdominal pain and loss of appetite were 90%, 90%, 95% and 90%, respectively, in the treatment group, all of which were significantly superior to those in the control group (52.5%, 52.5%, 65% and 50%, respectively; $P < 0.01$). Times to recovery of bowel sound and anal exhaust in the treatment group were significantly shorter than those of the control group ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Modified Sanxiang Xiaopi decoction has a definite curative effect in treating gastrointestinal dysfunction in patients after surgery for colon cancer.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
术后胃肠功能障碍是常见的手术并发症, 原因主要是胃肠道蠕动受损. 现在对于该种并发症多采用加强营养以及合理调整饮食习惯. 而中医疗法能够在一定程度上对胃肠功能障碍疾病的治疗产生一定的影响, 加快病情恢复.

同行评议者
牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科; 郑建勇, 副教授, 副主任医师, 第四军医大学西京消化病医院消化外科

研发前沿
术后胃肠功能障碍是目前非常常见的一种手术并发症, 经常发生在腹部外科手术后, 发病原因主要是胃肠道蠕动受损. 现在对于该种并发症的治疗还没有找到更加安全有效的治疗手段, 目前的研究热点是有针对性地探讨一种更加安全有效的治疗手段.

Key Words: Gastrointestinal dysfunction; Colon cancer; Modified Sanxiang Xiaopi decoction

Gao JX, Lu YP. Modified Sanxiang Xiaopi decoction improves gastrointestinal dysfunction in patients after surgery for colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1605-1609 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1605.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1605

摘要

目的

观察加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍的临床疗效.

方法

将80例结肠癌术后胃肠功能障碍患者随机分为治疗组和对照组各40例. 2组均给予加强抗感染、营养支持等治疗, 同时治疗组给予加味三香消痞汤, 80 mL水溶解后, 鼻饲胃管注入, 夹闭1 h后抽吸, 鼻饲胃管拔出后改为冲服, 2组均治疗14 d. 评价其肠鸣音恢复时间、肛门排气恢复时间及治疗后证候疗效、主要症状疗效.

结果

治疗组证候疗效、脘腹胀满、腹痛、食欲不振总有效率分别为90%、90%、95%、90%, 对照组分别为52.5%、52.5%、65%、50%, 治疗组均明显优于对照组(P<0.01). 治疗组肠鸣音恢复时间、肛门排气时间明显短于对照组(P<0.01).

结论

加味三香消痞汤治疗结癌术后胃肠功能障碍疗效确切, 值得临床推广.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; 术后胃肠功能障碍; 加味三香消痞汤

核心提要: 加味三香消痞汤治疗结癌术后胃肠功能障碍相对于常规治疗组, 证候疗效、脘腹胀满、腹痛、食欲不振等治疗组均明显优于对照组, 2组治疗前后血清C-反应蛋白比较, 治疗组明显低于对照组.

高建新, 路夷平. 加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1605-1609 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1605.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1605

0 引言

术后胃肠功能障碍是目前非常常见的一种手术并发症, 经常发生在腹部外科手术后, 发病原因主要是胃肠道蠕动受损. 现在对于该种并发症的治疗还没有找到更加安全有效的治疗手段, 大多是采用加强营养以及合理调整饮食习惯等方式[1,2], 缺乏针对性. 而中医疗法能够在一定程度上对胃肠功能障碍疾病的治疗产生一定的影响[3,4], 缓解该并发症的发生, 同时加快病情恢复. 在此理论基础上我们对中医疗法进行了更加详细的研究探讨, 现将相关报告报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2016-01首都医科大学附属北京中医医院普外科住院的结肠癌术后胃肠功能障碍患者80例. 诊断标准: 术后胃肠功能障碍疾病的诊断主要是根据中华消化内镜学会关于结肠癌的诊断标准制定的, 除此之外还参照了复旦大学附属中山医院对于结肠癌术后胃肠功能障碍疾病的诊断标准[5,6]: (1)没有出现明显的水电解质紊乱以及酸碱失衡现象; (2)患者食欲减退且偶发腹痛腹胀; (3)临床症状和结肠癌的病理诊断标准相似; (4)经检查发现没有出现机械性肠梗阻; (5)近期没有使用任何能够引起平滑肌收缩的药物; (6)不存在诱发胃肠功能障碍的基础性疾病, 比如甲减、糖尿病. 中医辨证标准参照文献[7]和文献[8]制定. 脾虚气滞证中最主要的症状为患者食欲较病前差, 进食后容易引起腹胀腹痛、水样便、肛门排气较少或者不排气. 除此之外少数人还会出现其他症状, 比如面色发黄、精神涣散、疲倦无力、便秘以及盗汗等等症状. 如果患者具有上述主要症状以及次要症状各两项, 基本可以诊断该患者患有结肠癌术后胃肠功能障碍. 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各40例. 其中治疗组男17例, 女23例; 年龄30-73岁, 平均年龄为46.71岁±12.57岁; 病程1-10 wk, 平均病程为5.63 wk±2.24 wk. 对照组男19例, 女21例; 年龄31-76岁, 平均年龄为45.43岁±16.72岁; 病程1-11 wk, 平均病程为5.68 wk±2.32 wk. 2组患者一般资料比较差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 本研究经过首都医科大学附属北京中医医院伦理委员会的审查通过.

表 1　2组结肠癌术后患者主要临床症状疗效比较 [*n* = 40, *n*(%)]

症状	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
腹痛					
治疗组	6	13	17	4	36(90)[b]
对照组	2	7	12	19	21(52.5)
腹胀					
治疗组	6	20	12	2	38(95)[b]
对照组	3	4	9	24	26(65)
食欲不振					
治疗组	6	11	19	4	36(90)[b]
对照组	3	7	10	20	20(50)

[b]*P*<0.01 *vs* 对照组.

创新盘点
中医药治疗手术后胃肠功能障碍是目前研究的热点之一. 本文总结了目前最新的研究报道, 并结合了作者自己的初步研究结果, 分析了加味三香消痞汤治疗结癌术后胃肠功能障碍的疗效及影响疗效的可能因素.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)患者年龄范围在18-80岁之间; (2)患者以及家属同意签订知情同意书; (3)患者临床表现满足上述诊断标准或辩证标准. 排除标准: (1)患有基础性疾病, 比如糖尿病、甲减等, 这些疾病本身能够引起胃肠功能障碍; (2)患有严重的心血管疾病以及其他重要器官的原发疾病; (3)处于妊娠期以及哺乳期的妇女; (4)结肠癌切除术后发生广泛远处转移者.

1.2.2 治疗: 实验开始前医生需要和患者及其家属积极交流沟通, 避免患者术后紧张, 并指导其日常饮食, 严格预防患者服用对试验疗效有干扰的药物, 除此之外还需要进行抗感染以及营养支持治疗, 抗感染治疗: 0.9%氯化钠100 mL加头孢他啶2.0 g静脉滴注, 2次/d; 术后12 h拔除胃管, 拔胃管后进食清流质; 治疗组在对照组的基础上, 手术后24 h要额外服用加味三香消痞汤, 药物组成: 黄芪15 g, 香附10 g, 藿香10 g, 广木香10 g, 炒莱菔子30 g, 焦槟榔10 g, 厚朴10 g, 当归15 g, 枳实10 g, 苍术10 g, 白术15 g, 水煎后, 鼻饲, 夹闭60 min后抽吸, 随后将鼻管拔出改成口服.

1.2.3 观察指标及方法: 2组患者手术完成24 h后平均每3 h听诊一次肠鸣音, 如果某一区域听诊每分钟超过3次, 则记为最早恢复时间; 同时还需记录患者第1次排气时间. 在治疗第14天时对患者腹胀腹痛以及食欲减退等症状进行观察记录, 并根据《中药新药临床研究指导原则》[7]进行评估. 炎症因子的检测: 2组干预前后收集血清, 血清统一保存, 统一交与上海生物工程有限公司检测, 检测指标包括C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP).

1.2.4 疗效判定标准: 判定标准依照参考文献[7]. 判定方法: 尼莫地平法. 疗效指数即治疗前总积分减治疗后总积分与治疗前总积分的比值. 若患者症状基本消失, 疗效指数超过95%则为临床治愈; 若症状体征改善明显, 70%≤疗效指数<95%则记为显效; 若症状体征有好转, 且疗效指数处于30%-70%之间则记为有效; 若症状、体征没有任何变化, 且疗效指数<30%则记为无效. 症状分级标准: 症状消失则为临床控制; 症状分级降低2级则为显效; 症状分级降低1级则为有效; 如果达不到上述标准则为无效.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件对本研究中的数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 进行*t*检验, 计数资料以*n*(%)表示, 进行χ^2检验, 以*P*<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组结肠癌术后患者疗效对比 治疗组患者腹痛明显优于对照组(90% *vs* 52.5%), 腹胀明显优于对照组(95% *vs* 65%), 食欲情况也明显优于对照组(90% *vs* 50%), 差异均具有统计学意义(*P*<0.01, 表1).

2.2 2组结肠癌术后患者证候疗效对比 治疗组的总体有效率远远高于对照组(90% *vs* 52.5%), 差异有统计学意义(χ^2 = 12.14, *P* = 0.001, 表2).

2.3 2组结肠癌术后患者排气时间和肠鸣音恢复时间比较 治疗组肠鸣音恢复时间明显短于对照组(26.2±3.3 *vs* 35.6±6.7), 肛门排气时间明显短于对照组(39.1±8.6 *vs* 65.7±10.9), 差异具有统计学意义(*P*<0.01).

应用要点

本文通过总结相关研究的结果, 分析了加味三香消痞汤治疗结癌术后胃肠功能障碍的疗效及影响疗效的可能因素, 提出了此类研究目前尚未解决的问题, 为今后的研究指出了方向.

表 2　2组结肠癌术后患者临床疗效比较 (n = 40, n(%))

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	6	17	13	4	36(90)[b]
对照组	2	8	11	19	21(52.5)

[b]P<0.01 *vs* 对照组.

表 3　2组结肠癌术后患者治疗前后血清CRP比较 (n = 40)

分组	治疗前	治疗后	t值	P值
治疗组	76.91 ± 7.23	19.73 ± 5.68	28.43	<0.05
对照组	77.12 ± 8.09	60.33 ± 6.21	6.79	<0.05
t值	0.189	23.085		
P值	>0.05	<0.05		

CRP: C-反应蛋白.

2.4 2组结肠癌术后患者治疗前后血清CRP比较 2组患者治疗前比较, 差异均无统计学意义. 治疗后治疗组与对照组相比(19.73±5.68 *vs* 60.33±6.21), 差异有统计学意义(P<0.05). 2组治疗前后相比, 差异均有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

结肠癌术后胃肠功能障碍从中医角度属于“痞满”、“腹痛”范畴. 该疾病主要发生在肝脾脏, 主要发病机制为机体肝气郁结脾脏虚衰, 加之外科手术创伤, 导致气滞血瘀. 治疗该种疾病, 中医认为应该以疏肝健脾为主, 可以服用木香、藿香以及香附等药物, 达到疏肝理气醒脾的目的; 木香的作用是使肝脾中各气升降有序, 调节气滞; 香附能够活血化瘀; 藿香主要具有醒脾作用, 预防呕吐防止中暑. 除此之外还可以加用黄芪、焦槟榔、炒莱菔子、白术以及苍术, 进而达到祛湿健脾的作用[9-13]. 由于目前还没有研究出具有针对性的西药治疗方法, 且该病容易出现吻合口撕裂的危险, 因此本研究对照组没有服用西药[14,15]. 在腹部手术中, 很多患者术后常伴有营养不良和免疫功能低下, 增加感染和复发的危险性. 实验研究发现肠道是机体应激时的中心器官之一, 肠道的屏障功能损害时, 肠内细菌是导致预后不良的重要因素, 导致严重预后的产生. 最终结果显示, 结肠癌术后胃肠功能障碍主要由手术损伤引起, 具有一定的自我恢复能力, 如果额外加用中药加味三香消痞汤, 其证候疗效以及症状缓解效果远远好于自我恢复, 且血清中的炎症因子降低, 患者容易接受, 能够广泛应用到临床中. 研究结果表明中医治疗手段不但能够降低结肠癌术后胃肠功能障碍发病率, 减轻患者痛苦, 而且还能够减轻患者经济负担, 值得临床推广.

4 参考文献

1 Kehlet H, Holte K. Review of postoperative ileus. *Am J Surg* 2001; 182: 3S-10S [PMID: 11755891 DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00781-4]
2 Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000; 87: 1480-1493 [PMID: 11091234 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01595.x]
3 余奎, 梁晓强, 张静喆. 术后肠麻痹中西医治疗进展. 医学综述 2011; 17: 1375-1377
4 张卫. 中西医结合治疗术后粘连性肠梗阻的临床疗效. 临床合理用药杂志 2015; 8: 129-130
5 杨建明. 中国早期大肠癌内镜诊治共识意见. 首届浙江省消化病学术大会论文汇编, 2008
6 顾晋, 李明. 胃十二指肠癌术后消化道功能障碍. 中国实用外科杂志 2003; 23: 453-455
7 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002
8 何裕民. 现代中医肿瘤学. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005
9 张建春, 蔡雅明, 周德斌, 王沙沙. 木香的研究进展. 甘肃科技 2010; 26: 170-173
10 张广文, 马祥全, 苏镜娱, 曾陇海, 王发松. 广藿香中的黄酮类化合物. 中草药 2001; 32: 870-874
11 刘成彬, 张少聪, 李青天. 香附的现代药理研究进展. 光明中医 2009; 24: 787-788
12 吴发宝, 陈希元. 黄芪药理作用研究综述. 中药材 2004; 27: 232-234
13 吴希, 夏厚林, 黄立华, 陈丹丹, 陈金玉. 香附化学成分研究. 中药材 2008; 31: 990-992

14 Bauer AJ, Boeckxstaens GE. Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 2: 54-60 [PMID: 15357852 DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00558.x]

15 Luckey A, Livingston E, Taché Y. Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg* 2003; 138: 206-214 [PMID: 12578422 DOI: 10.1001/archsurg.138.2.206]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

同行评价
本文为临床使用此方法缓解患者痛苦进行了有效探索, 有一定的借鉴价值.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): 1610-1614

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1610

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

中医特色护理在小儿便秘中的护理效果及对抗腹泻功能因子的影响研究

沈彦艳

背景资料

从中医角度来说，便秘主要病位在大肠，由于大肠传导失常，导致糟粕内停，多与肺、脾、肝及肾脏功能有关，临床多以常规护理为主，如何选择更好的护理方法提高临床护理效果在临床中具有重要的意义.

沈彦艳, 南浔中西医结合医院治未病中心 浙江省湖州市 313009

沈彦艳, 主管护师, 主要从事儿科护理方面的研究.

作者贡献分布: 沈彦艳独立完成此文.

通讯作者: 沈彦艳, 主管护师, 313009, 浙江省湖州市南浔区万顺路66号, 南浔中西医结合医院治未病中心.
shengyanchaozy@weibing_center.com
电话: 0572-3912179

收稿日期: 2017-04-12
修回日期: 2017-05-04
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-18

Traditional Chinese medicine-based nursing care in children with constipation: Nursing effect and impact on anti-diarrhea factors

Yan-Yan Shen

Yan-Yan Shen, Center for Preventive Treatment of Diseases, Nanxun Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huzhou 313009, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yan-Yan Shen, Nurse-in-Charge, Center for Preventive Treatment of Diseases, Nanxun Hospital of integrated traditional Chinese and Western Medicine, 66 Wanshun Road, Nanxun District, Huzhou 313009, Zhejiang Province, China. shengyanchaozy@weibing_center.com

Received: 2017-04-12
Revised: 2017-05-04
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To evaluate the nursing effect of traditional Chinese medicine-based nursing care in children with constipation and its impact on anti-diarrhea factors.

METHODS

Sixty children with constipation were randomly divided into a control group (n = 40) and an observation group (n = 40) from June 2015 to September 2016. Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given Chinese medicine-based nursing care. Interleukin (IL)-8, IL-10, and monocyte nuclear factor (NF-κB) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Nursing effect and the levels of anti-diarrhea factors were compared between the two groups.

RESULTS

Before nursing care, there were no statistically significant differences in symptom improvement between the two groups (P > 0.05). After nursing care, the improvement of symptoms such as dysuria, decreased appetite and poor appetite was more significant in the observation group than in the control group (P < 0.05). There were no significant differences in IL-8, IL-10 and NF-κB levels between the two groups before nursing. After nursing, IL-8, IL-10 and NF-κB levels were significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05). There was a significant difference between the two groups in nursing satisfaction (P < 0.05).

同行评议者

孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合临床教研室; 李杰, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科; 卢秉久, 教授, 博士生导师, 辽宁中医药大学附属医院感染科

CONCLUSION

Traditional Chinese medicine-based nursing care combined with traditional nursing care can reduce anti-diarrhea factors and improve nursing quality in children with constipation.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Traditional Chinese medicine-based nursing; Routine method; Pediatric constipation; Nursing effect; Anti-diarrhea factor

Shen YY. Traditional Chinese medicine-based nursing care in children with constipation: Nursing effect and impact on anti-diarrhea factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1610-1614 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1610.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1610

摘要

目的

探讨中医特色护理在小儿便秘中的护理效果及对抗腹泻功能因子的影响.

方法

取2015-06/2016-09医院收治小儿便秘患儿80例, 采用随机数字法分为对照组(n = 40)和观察组(n = 40). 对照组采用常规方法护理, 观察组在对照组基础上联合中医特色护理, 采用酶联免疫吸附试验检测2组护理前、后相关因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)及单核细胞核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)水平, 比较2组护理效果及对抗腹泻功能因子的影响.

结果

2组护理前排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分, 低于对照组(P<0.05); 2组护理前IL-8、IL-10及NF-κB水平比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后IL-8、IL-10及NF-κB水平, 低于对照组(P<0.05); 2组护理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论

小儿便秘治疗过程中在常规护理基础上联合中医特色护理效果理想, 能降低抗腹泻功能因子, 提高护理质量, 值得推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中医特色护理; 常规方法; 小儿便秘; 护理效果; 抗腹泻功能因子

核心提要: 临床中对于小儿便秘患儿常规护理基础上联合中医特色护理效果理想, 能促进胃肠道功能恢复, 提高患儿生活质量. 同时, 该方法的实施能提高患儿治疗效果, 临床应用价值高.

沈彦艳. 中医特色护理在小儿便秘中的护理效果及对抗腹泻功能因子的影响研究. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1610-1614 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1610.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1610

研发前沿

小儿便秘的护理一直是临床关注的问题, 常规护理虽然能满足治疗需要, 但是护理缺乏针对性, 护理满意度较低, 护理过程中患儿护理质量及对抗腹泻功能因子的影响均需要综合考虑.

0 引言

便秘是临床上常见的疾病, 且随着人们饮食不规律、缺乏运动、就坐等, 导致便秘发生率呈现上升趋势[1]. 儿童也是便秘的高发人群, 由于年龄较小, 身体耐受性较弱, 再加上肠道蠕动能力较低, 导致便秘发生率较高. 患儿发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会影响胃肠道功能, 严重者甚至影响智力的发育[2]. 数据报道[3]显示: 我国3亿儿童中约有2000万便秘患儿, 临床表现为排便时间延长、粪质干燥、粪便排出不畅及腹部胀满等, 导致患儿生长发育迟缓、身体消瘦, 影响患儿健康. 从中医角度来说, 便秘病位在大肠, 多与肺、脾、肝及肾脏功能有关[4]. 目前, 临床上对于便秘以药物治疗为主, 但是小儿便秘患儿由于年龄较小, 导致药物治疗依从性较差, 再加上药物的不良反应等, 造成患儿治疗预后较差. 常规护理虽然能满足治疗需要, 但是护理缺乏针对性, 未充分考虑每一位患儿实际需要, 导致护理质量较低. 文献[5]报道显示: 小儿便秘患儿中在常规护理基础上联合中医特色护理效果理想, 能提高护理质量, 降低抗腹泻功能因子水平, 但是该结论尚未得到进一步证实. 为了探讨中医特色护理在小儿便秘中的护理效果及对抗腹泻功能因子的影响. 取2015-06/2016-09医院收治小儿便秘患儿80例, 报道如下.

相关报道

小儿便秘的护理方法虽然较多, 但是护理缺乏针对性, 护理预后较差, 影响患儿抗腹泻功能因子水平恢复. 有研究提出, 小儿便秘患儿在常规护理基础上联合中医特色护理效果理想, 能获得更好的预防效果.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-06/2016-09医院收治小儿便秘患儿80例, 采用随机数字法分为对照组和观察组. 对照组40例, 男24例, 女16例, 年龄为6 mo-4岁, 平均年龄为2.54岁±1.25岁, 病程为1-2 mo, 平均病程为1.21 mo±0.9 mo. 观察组

创新盘点
本研究对小儿便秘治疗过程中护理方法进行分析, 并且认为小儿便秘患儿在常规护理基础上联合中医特色护理效果理想, 能降低抗腹泻功能因子水平.

40例, 男23例, 女17例, 年龄为7 mo-5岁, 平均年龄为2.63岁±1.28岁, 病程为1-2.2 mo, 平均病程为1.41 mo±0.10 mo. 纳入标准: (1)符合1994年我国中医药管理局《中华人民共和国中医药行业标准中医病证诊断疗效标准》中关于便秘临床诊断标准; (2)符合美国最新修订的罗马III儿童功能性便秘标准; (3)入院时患儿均伴有不同程度的排便时间延长或排便困难、粪便干燥、坚硬; (4)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 患儿级家住自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符合小儿便秘临床诊断标准者; (2)排除资料不全或难以配合治疗、护理者; (3)排除乙状结肠及直肠器质性病变者. 本课题在医院伦理委员会批准、监督下进行, 患儿及家属自愿签署知情同意书. 2组患儿均未发生脱落, 患儿性别、年龄、便秘时间比较差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 *护理方法*: 入院后完善相关检查, 根据检查结果结合患儿临床表现、便秘严重程度等制定针对性治疗、护理方案. 对照组采用常规方法护理: 向患儿及家属宣传教育便秘产生的原因、便秘的临床症状、危害性及即将进行的护理方法, 让患儿家属对疾病及治疗方案等有一个全面的了解及认知, 提高护理配合依从性. 同时, 护士加强患儿常规护理, 包括: 饮食、锻炼等[6].

观察组在对照组基础上联合中医特色护理: (1)饮食干预. 饮食喂养在儿童日常调理中发挥重要作用, 部分患儿家属并不知晓患儿饮食是否健康、是否满足生长需求等. 护士根据每一位患儿情况制定相应的饮食指导干预, 尽可能让患儿多饮食膳食纤维食物, 纠正患儿不健康的饮食习惯[7]; (2)足量饮水. 水是人体不可或缺的物质, 人体中主要水分源于摄入的液体、固体中所含的水分. 对于便秘患儿应该根据患儿年龄补充水分, 根据年龄<1岁、1-4岁、4-7岁、7-13岁及>13岁分别补充110-155 mL、100-150 mL、90-110 mL、70-85 mL、50-60 mL等, 改善患儿症状; (3)推拿护理. 以患儿脐部为中心, 采用顺时针方向进行环旋按摩, 并逐渐增大范围, 每次按摩5 min, 清大肠300次, 退六腑200次, 清天河水200次. 对于虚证便秘者以健脾补气、导滞通络等为主, 推拿时以补脾经300次, 推三关300次, 连续推拿1 mo(1个疗程)[8]; (4)穴位敷贴. 根据患儿便秘严重程度进行中药穴位敷贴, 方药: 枳壳30 g、当归30 g、肉桂6 g, 打磨成粉, 采用采用面巾纸将粉包入其中, 叠成小药包, 贴敷在神厥穴, 采用胶带给予固定, 电吹风加热, 每1-2 d更换一次, 连续使用1 mo(1个疗程); (5)中药灌肠. 对于治疗效果不理想且长时间便秘者则需要进行中药灌肠, 方药包括: 枳壳30 g、当归30 g、肉桂6 g, 煎熬成200 mL药液, 患儿取左侧卧位姿势, 待药物冷却后将导管插入肛门, 深度为7-10 cm, 15 min左右完成灌肠, 然后让患儿保持右侧位姿势5 min, 待药物进入人体后完成治疗, 连续使用1 mo(1个疗程)[9]; (6)情志护理. 患儿发病前、后心理波动变化较大, 治疗过程中护士应多与患儿进行沟通、交流, 加强患儿中医情志护理, 帮助患儿树立战胜疾病的信心, 消除内心的恐惧、害怕等心理.

1.2.2 *检测方法*: 2组患儿护理前、后次日早晨空腹抽取5 mL静脉血, 5 min离心, 速度为3000 rpm, 采用酶联免疫吸附试验检测2组护理前、后相关因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)及单核细胞核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)水平, 相关操作步骤必须严格遵循仪器、试剂盒操作说明进行[10].

1.2.3 观察指标: (1)症状改善积分. 参考2002年《中药新药临床指导原则中》[11]管理小儿便秘症状分级量化积分进行评分, 包括: 排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染等, 总分3分, 得分越高, 护理质量越低; (2)抗腹泻功能因子水平. 观察2组护理前后IL-8、IL-10及NF-κB水平情况比较; (3)满意度. 2组护理后采用医院自拟问卷调查表对护理满意度进行评估, 总分100分, 得分≥90分满意, 得分70-90分一般, 得分<70分不满意[12].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对小儿便秘患儿在常规护理基础上联合中医特色护理具有指导作用, 且临床中在常规护理基础上联合中医特色护理能提高护理满意度, 降低抗腹泻功能因子水平, 临床应用前景也比较广泛.

2 结果

2.1 2组护理前、后小儿便秘症状分级量化积分比较 2组护理前排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护

表 1　2组护理前、后小儿便秘症状分级量化积分比较 (n = 40, mean ± SD, 分)

分组	时间	排便困难	胃纳差减少	腹痛腹胀	夜间哭闹	小便黄染
观察组	治疗前	2.31 ± 0.53	1.99 ± 0.49	2.09 ± 0.51	2.21 ± 0.52	2.30 ± 0.52
	治疗后	0.78 ± 0.20[ac]	0.26 ± 0.05[ac]	0.19 ± 0.08[ac]	0.09 ± 0.02[ac]	0.06 ± 0.01[ac]
对照组	治疗前	2.30 ± 0.52	2.00 ± 0.50	2.07 ± 0.49	2.20 ± 0.51	2.29 ± 0.51
	治疗后	1.98 ± 0.31[c]	0.68 ± 0.08[c]	0.37 ± 0.11[c]	0.54 ± 0.03[c]	0.19 ± 0.21[c]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 治疗前.

表 2　2组护理前后IL-8、IL-10及NF-κB水平情况比较 (n = 40, mean ± SD)

分组	时间	IL-8(ng/mL)	IL-10(ng/mL)	NF-κB(%)
观察组	治疗前	3.35 ± 0.61	34.36 ± 8.25	0.13 ± 0.09
	治疗后	0.73 ± 0.19[ac]	7.75 ± 2.90[ac]	0.05 ± 0.01[ac]
对照组	治疗前	3.36 ± 0.62	34.61 ± 8.43	0.15 ± 0.10
	治疗后	0.89 ± 0.21[c]	9.84 ± 3.41[c]	0.09 ± 0.02[c]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 治疗前. IL: 白介素; NF-κB: 核因子-κB.

表 3　2组护理后满意度比较 [n = 40, n(%)]

分组	满意	一般	不满意	满意率
观察组	34(85.00)	5(12.50)	1(2.50)	39(97.50)
对照组	28(70.00)	6(15.00)	6(15.00)	34(85.00)
χ^2值				6.981
P值				<0.05

理后排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分, 低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理前、后IL-8、IL-10及NF-κB水平情况比较 2组护理前IL-8、IL-10及NF-κB水平比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后IL-8、IL-10及NF-κB水平低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组护理后满意度比较 观察组护理后满意度为97.50%, 对照组为85.00%, 2组护理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

小儿便秘是临床上常见的疾病, 不仅与小儿胃肠道功能紊乱等有关, 还涉及小儿肺、脾、肾等, 患儿发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会影响患儿营养吸收、智力发育等, 严重者甚至会引起心理障碍, 影响患儿健康成长[13]. 目前, 临床上对于小儿便秘以药物治疗为主, 药物能有效改善患儿症状, 促进其恢复, 但是患儿年龄较小, 机体耐受较差, 再加上患儿治疗过程中缺乏有效的护理, 导致护理预后较差, 难以达到预期的治疗效果. 近年来, 中医特色护理在小儿便秘中得到应用, 且效果理想[14].

本研究中, 2组护理前排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分, 低于对照组(P<0.05). 由此看出: 中医特色护理的实施有助于缩短症状改善时间. 中医特色护理是一种新型的护理模式, 该护理能从饮食干预、足量饮水、推拿治疗手法、穴位敷帖、中药灌肠等角度进行护理. 通过饮食干预能帮助患儿养成良好的生活习惯, 根据患儿生长需要补充足够的营养, 并且加强日常饮水, 促进胃肠道功能的恢复; 通过推拿治疗手法、穴位敷帖、中药灌肠能能加强胃肠道蠕动, 有效的改

名词解释

中医特色护理: 中医特色护理是一种新型的护理模式, 该护理能从饮食干预、足量饮水、推拿治疗手法、穴位敷帖、中药灌肠等角度进行护理, 能提高患儿护理质量, 改善胃肠功能恢复.

同行评价
文章选题较好, 设计思路清晰, 书写层次及逻辑性均较好, 结论对临床实践具有指导意义.

善患儿症状, 降低抗腹泻功能因子水平, 促进患儿早期恢复[15].

本研究中, 2组护理前IL-8、IL-10及NF-κB水平比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后IL-8、IL-10及NF-κB水平, 低于对照组(P<0.05). 提示: 中医特色护理干预有助于降低炎症因子水平, 从根本上改善患儿症状, 促进患儿恢复. 由于对患儿实施综合护理干预, 能有效地改善患儿治疗配合度及依从性, 有助于促进患儿恢复, 激发抗腹泻功能因子水平, 从而能充分发挥患儿主观能动性, 实现护理及治疗的有机结合. 本研究中, 2组护理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05).

总之, 小儿便秘治疗过程中在常规护理基础上联合中医特色护理效果理想, 能降低抗腹泻功能因子, 提高护理质量, 值得推广应用.

4 参考文献

1 佘优琴, 汪桔仙, 杜莉, 张军. 生大黄贴敷配合耳穴埋豆干预骨折患儿便秘的临床观察. 护理与康复 2014; 13: 58-59
2 徐兵, 孙传成, 佘溪洋. Lynn术治疗小儿便秘18例临床疗效管擦. 结直肠肛门外科 2013; 19: 101-102
3 赵君健, 方健, 彭洪, 张璇, 张莉. 中医护理对老年慢性功能性便秘患儿便秘知识知晓率及护理满意率的影响. 西部中医药 2013; 26: 126-127
4 陈峰英. 经络拍打结合穴位按摩预防腰椎手术患儿术后便秘的效果观察. 护理学报 2014; 21: 72-73
5 吴雪兰, 盛玉琴, 程梅. 耳穴埋豆联合磁疗治疗脑卒中患儿便秘效果观察. 护理学杂志 2015; 30: 28-29
6 Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, Crandall CJ, Danielson ME, Ouchi Y, Karlamangla AS. C-reactive protein, bone strength, and nine-year fracture risk: data from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1688-1698 [PMID: 23456822 DOI: 10.1002/jbmr.1915]
7 El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlani I. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology* (Oxford) 2010; 49: 1303-1310 [PMID: 20360038 DOI: 10.1093/rheumatology/keq084]
8 韦江华, 蒙淑珍. 电刺激配合推拿按摩治疗便秘50例临床观察. 右江民族医学院学报 2013; 35: 392
9 许文, 郝明. 腹部八卦推拿手法配合护理干预治疗脊髓损伤患儿便秘的临床研究. 中国卫生产业 2013; 35: 190-191
10 王振东, 韩升祥, 杨旭东, 董林森, 王鹤云, 陈国彪. 穴位按摩治疗老年人慢性功能性便秘的临床疗效. 中国疗养医学 2014; 23: 237-238
11 金丽. 郑氏经穴腹部按摩预防骨折卧床病人功能性便秘的护理体会. 内蒙古中医药 2013; 32: 164-165
12 刘小燕, 刘彩琴. 自拟健脾通便方治疗小儿功能性便秘80例疗效观察. 现代中医药 2013; 33: 47-48
13 Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, Gottesman JE, Goldstein HR, Hull GW, Tran DN, Warsi GM, Lacerna LV. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5: 271-277 [PMID: 17553207 DOI: 10.3816/CGC.2007.n.003]
14 欧海芳, 邢叶红, 杨海波. 复元活血汤对胸腰椎骨折后腹胀便秘的运用效果分析. 中国中医基础医学杂志 2014; 20: 854-855
15 雷建波, 李江山, 王德军. 试从刘氏与三字经派小儿推拿治疗脾虚型泄泻的差异看刘氏推拿理论. 按摩与康复医学 2013; 4: 41

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): I-V

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: https://www.baishideng.com. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月18日; 25(17): I-II

www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

常丽丽 主任医师
石家庄市第一医院消化内科

党双锁 教授
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化内科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

房学东 主任医师
吉林大学中日联谊医院普通外科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

顾岩 教授
上海第九人民医院普外科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院住院部

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

何清 主任医师
第三人民医院肝病Ⅱ科

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院消化内科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院药剂科

林征 教授
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院放射科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗素霞 主任医师
河南省肿瘤医院消化内科二病区

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

马燕兰 主任护师
解放军总医院护理部

毛华 教授
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦冬梅 副教授
石河子大学药学院

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

曲兴龙 副主任医师
复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤外科

田华 副教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

田艳涛 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院胰胃外科

涂相林 主任医师
南昌市第九医院(南昌大学附属感染病医院)

王红 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

王晓春 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

尉继伟 教授
大同大学附属医院胸外科

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科胃肠外科

秧茂盛 教授
吉首大学医学院临床医学

姚登福 教授
南通大学附属医院临床医学

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张彩云 副教授
兰州大学第一医院

张德奎 主任医师
兰州大学第二医院消化内科

张炜 副教授
江苏大学附属医院消化科

张志宏 副主任医师
成都市人民医院消化内科

周新民 教授
第四军医大学第一附属医院消化内科

朱颖 副主任护师
开滦总医院



Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 6 月 28 日　第 25 卷　第 18 期　(Volume 25 Number18)



18/2017

ISSN 1009-3079
18>
9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一七年六月二十八日　第二十五卷　第十八期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成．其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编
程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授
傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
马超副教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
沈琳副教授
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静主任医师
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣副教授
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟教授
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋璞主任医师
张涛副主任医师

张伟副主任医师
张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军教授
邹敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽教授

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
荚卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授
戴二黑教授
丁惠国教授

丁向春副教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞教授
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘国彦教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春教授
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

蔡文品副主任技师
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
林香春主任医师
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授

陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红副教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福教授
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赫宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副教授
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣教授
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年6月28日 第25卷 第18期 (总第566期)

述评

1615 细胞内锌稳态调控及其在胰腺癌发生发展过程中的作用

杨晓军

1624 倍半萜内酯类治疗肠易激综合征的应用前景

彭颖, 李晓波

1633 预转移龛形成——肿瘤转移研究新方向

吴思凡, 郑琼丹, 崔杰峰

临床研究

1640 数字胃肠造影与腹部CT对胃癌的临床诊断

吴海利

文献综述

1645 非酒精性脂肪性肝炎的药物治疗进展

冷雪君, 颜学兵

研究快报

1655 社区联合常规护理在胃炎患者中的效果观察及对溃疡组织生长因子的影响

石爱萍

1659 胆结石合并胃溃疡患者中的疗效对比观察及对预后的影响

符明年

1663 不同手术在III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中的临床疗效及对切口的影响

王云, 胡静

临床经验

1667 长链非编码RNA HULC在胃癌中的表达及其分子机制

倪曙民, 叶孟

1671 中西医结合在免疫性肝病合并胃炎的临床效果及安全性

涂波, 吴伟民

1675 超声检查评估肝硬化患者病情发展的意义

尹林凤, 马晨霞

1679 前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响

蒋建华, 陈芝华, 蔡晓洁

1684 益生菌对肠炎患儿机体免疫的影响

王绍强

1688 情志护理对急性心肌梗塞患者消化系统、焦虑心理和睡眠质量的改善作用

叶丹丹

病例报告

1693 胃癌术后胃结肠瘘1例报告

于建平, 吉翔, 李正凯, 韩晓鹏, 李洪涛, 刘宏斌

附　　录　　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知
I　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

1632 《世界华人消化杂志》正文要求
1644 《世界华人消化杂志》栏目设置
1654 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1662 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1687 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1692 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1696 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李晓波, 教授, 200240, 上海市东川路800号, 上海交通大学药学院. 主要从事中药与胃肠道疾病、中药活性物质与质量标准、中药的胃肠道代谢等研究. 先后主持完成国家重大基础研究前期专项、国家“十一五”支撑计划重点课题、国家高技术研究发展计划(“863”计划)、“十一五”和“十二五”国家“重大新药创制”专项课题、国家自然科学基金重大研究计划课题、教育部及上海市科委等多项科研课题. 获教育部2002年“优秀青年教师资助计划”、教育部2008年科技进步奖1项. 发表论文140余篇, 获专利授权10项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-06-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 18 June 28, 2017

EDITORIAL

1615 Regulation of intracellular zinc homeostasis: Role in occurrence and development of pancreatic carcinoma

Yang XJ

1624 Perspectives of application of sesquiterpene lactones in treatment of irritable bowel syndrome

Peng Y, Li XB

1633 Pre-metastatic niche: A new research direction of tumor metastasis

Wu SF, Zheng QD, Cui JF

CLINICAL RESEARCH

1640 Clinical diagnosis of gastric cancer by digital gastrointestinal radiography and abdominal CT

Wu HL

REVIEW

1645 Pharmacotherapies for non-alcoholic steatohepatitis

Leng XJ, Yan XB

RAPID COMMUNICATION

1655 Community nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastritis: Nursing effects and impact on expression of growth factors

Shi AP

1659 Laparoscopic cholecystectomy and laparotomy in gallstone patients with gastric ulcer: Efficacy and effect on prognosis

Fu MN

1663 Different operations for patients with third degree uterine prolapse complicated with chronic gastritis: Clinical efficacy and impact on abdominal incision

Wang Y, Hu J

CLINICAL PRACTICE

1667 Clinical significance of expression of long non-coding RNA HULC in gastric carcinoma

Ni SM, Ye M

1671 Clinical efficacy and safety of integrated traditional Chinese and Western medicine in elderly autoimmune liver disease patients with gastritis

Tu B, Wu WM

1675 Significance of ultrasonography in evaluating progression of liver cirrhosis

Yin LF, Ma CX

1679 Preventive effect of prospective evaluation combined with graded prevention on stress ulcer in emergency patients

Jiang JH, Chen ZH, Cai XJ

1684 Effect of probiotics on immunity in children with enteritis

Wang SQ

1688 Emotional nursing improves digestive system symptoms, anxiety and quality of sleep in patients with acute myocardial infarction

Ye DD

CASE REPORT

1693 One case of gastrocolic fistula after surgery for gastric cancer

Yu JP, Ji X, Li ZK, Han XP, Li HT, Liu HB

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 18 June 28, 2017

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT
Ⅰ－Ⅱ Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Xiao-Bo Li, Professor, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, 800 Dongchuan Road, Shanghai 200240, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 28, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1615-1623

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1615

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

细胞内锌稳态调控及其在胰腺癌发生发展过程中的作用

杨晓军

杨晓军, 甘肃省人民医院普外科 甘肃省兰州市 730000

杨晓军, 副主任医师, 主要从事肝胆胰肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260326.

作者贡献分布: 本文由杨晓军独立完成.

通讯作者: 杨晓军, 副主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院普外科. yangxjmd@aliyun.com
电话: 0931-8281011

收稿日期: 2017-03-27
修回日期: 2017-04-12
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-06-28

Regulation of intracellular zinc homeostasis: Role in occurrence and development of pancreatic carcinoma

Xiao-Jun Yang

Xiao-Jun Yang, Department of General Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260326.

Correspondence to: Xiao-Jun Yang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yangxjmd@aliyun.com

Received: 2017-03-27
Revised: 2017-04-12
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-06-28

Abstract

Zinc (Zn) is an essential micronutrient that is required in over 300 different cellular processes, including DNA and protein synthesis, enzyme activity, and intracellular signaling. Zn availability is also important for tumor growth and progression because it is an essential component for many enzymes such as carbonic anhydrase and matrix metalloproteinases, which are involved in hypoxia, angiogenesis, cell proliferation, and metastasis. Intracellular Zn homeostasis is tightly regulated through the integration of Zn transporting mechanisms, including zinc influx, efflux and intracellular retention. A large number of studies have confirmed that the deregulation of Zn homeostasis is related to the occurrence and metastasis of pancreatic carcinoma. Therefore, the abnormal regulation of intracellular zinc homeostasis plays an important role in the occurrence and development of pancreatic carcinoma.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic carcinoma; Intracellular zinc homeostasis; Regulation; Metallothionein; Metal regulatory transcription factor 1

Yang XJ. Regulation of intracellular zinc homeostasis: Role in occurrence and development of pancreatic carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1615-1623 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1615.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1615

摘要

锌参与300种以上的细胞生理过程, 包括DNA及蛋白合成、酶的活化以及细胞内信号转导过程. 同时锌也是许多酶类, 如碳酸

背景资料
在多种肿瘤动物模型中都已经发现锌对于肿瘤生长的重要性. 而锌的饱和供给则明显促进这些恶性肿瘤动物模型的肿瘤形成. 已有大量研究证实锌转运子ZIP4与胰腺癌、前列腺癌的发生和转移有关.

同行评议者
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

研发前沿
在胰腺癌细胞中, ZIP4已被证明能够促进细胞周期, 细胞增殖和侵袭. 在体内研究中, ZIP4的沉默显著增加了胰腺癌原位及异位移植瘤裸鼠的存活率.

酐酶、基质金属蛋白酶的关键组分, 而这些酶类与缺氧、血管生成、细胞增殖及肿瘤转移密切相关, 因此, 锌的获取对于恶性肿瘤的生长和进展非常重要. 细胞内锌离子的浓度变化受到ZnT1、ZIP4、金属硫蛋白及金属转录因子1等的调控, 细胞内锌稳态是多种调控机制参与下锌内流、锌外流和保留之间动态平衡的结果. 已有大量研究证实锌稳态调控失衡与胰腺癌的发生和转移有关, 因此, 锌及锌稳态的调控异常在胰腺癌的发生发展中具有重要作用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; 细胞内锌稳态; 调控; 金属硫蛋白; 金属转录因子1

核心提要: 大量研究证实锌稳态调控失衡与胰腺癌的发生和转移有关. 进一步深入研究胰腺细胞中锌稳态调控的具体机制, 可以为胰腺癌的靶向治疗提供理论支持, 从而为胰腺癌的基因治疗提供一种新的选择, 改善胰腺癌预后.

杨晓军. 细胞内锌稳态调控及其在胰腺癌发生发展过程中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1615-1623 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1615.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1615

0 引言

胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤, 预后极差. 未接受治疗的胰腺癌患者生存期约为4 mo, 接受旁路手术治疗的患者生存期约7 mo, 切除手术后患者一般能生存16 mo[1,2]. 在北美, 胰腺癌在所有的肿瘤相关死亡中位居第4. 尽管数十年来手术治疗、化疗以及放疗都取得了一些进展, 但是就胰腺癌而言, 发生率仍然等于死亡率[3-5]. 因为缺乏可靠的检验手段能用于早期诊断, 也缺乏有效的治疗手段可以用来控制转移, 所以胰腺癌的生存率统计数据非常差. 唯一可能治愈胰腺癌的方法就是外科手术切除, 然而, 对于已经出现临床症状的胰腺癌患者来说, 80%已经丧失了手术机会[5,6]. 显然, 我们需要更深入的研究来揭示胰腺癌的发病机制, 并探索更加有效的治疗方法. 因此, 把某些或者在胰腺癌中特异性表达, 或者参与细胞代谢、营养摄取等关键通路的基因作为靶点进行研究, 将有利于提高胰腺癌的诊断和治疗水平.

锌离子是人体含量居第2位的微量元素, 参与300种以上的细胞生理过程, 包括DNA及蛋白合成、酶的活化以及细胞内信号转导过程. 锌也是许多包含锌指结构的金属酶和转录因子的催化/结构组分[7,8]. 实验动物的锌缺乏会导致生长迟滞、摄食减少、DNA合成障碍、免疫功能异常以及严重的皮炎[9]. 锌的获取对于恶性肿瘤的生长和进展非常重要, 因为锌是许多酶类, 如碳酸酐酶、基质金属蛋白酶的关键组分, 而这些酶类与缺氧、血管生成、细胞增殖及肿瘤转移密切相关[10,11]. 高锌浓度对于细胞是有毒性作用的, 因此, 细胞进化形成一套复杂的调控体系以维持锌摄取、细胞内储存及外流之间的动态平衡[12,13]. 研究证实有两个溶质相关载体(*SLC*)基因家族具有锌转运功能: *SLC30*基因, 编码锌转运子蛋白(Zinc transporter, ZnT); *SLC39*基因, 编码Zrt-Irt样蛋白(ZIP)[13-15], 他们在细胞内锌稳态的维持过程中作用相反. ZnT转运子通过促进细胞内的锌外流或者进入囊泡内而降低细胞内锌浓度; 反之, ZIP转运子通过促进细胞外锌的摄取和囊泡内锌进入胞质而提高细胞内锌浓度. ZnT和ZIP锌转运子家族均为组织特异性表达, 对饮食中锌缺乏/过量反应不同, 通过激素和细胞因子对生理刺激也呈现不同反应[16].

在多种肿瘤动物模型中都已经发现锌对于肿瘤生长的重要性. 例如, 在乳腺癌[17]、Lewis肺癌[18]、白血病[19]、Walker256癌[20,21]以及其他数种实质性肿瘤[19]中都发现锌缺失可抑制移植肿瘤生长, 提高Lewis肺癌和Walker256癌移植瘤动物的存活率[20,21], 而锌的饱和供给则明显促进这些恶性肿瘤动物模型的肿瘤形成. 已有大量研究[13,22-24]证实锌转运子ZIP4与胰腺癌、前列腺癌的发生和转移有关. 在胰腺癌细胞中, ZIP4已被证明能够促进细胞周期, 细胞增殖和侵袭. 在体内研究中, ZIP4的沉默显著增加了胰腺癌原位及异位移植瘤裸鼠的存活率.

1 锌离子的生理功能及与疾病的相关性

锌离子是人体必需的微量元素, 广泛参与细胞增殖和分化、核酸与蛋白质的合成以及其他许多重要的生理活动. 在人体中已鉴定出300多种含锌酶和至少1000多种含锌转录因子, 这些酶和转录因子必须有锌离子的参与才能发

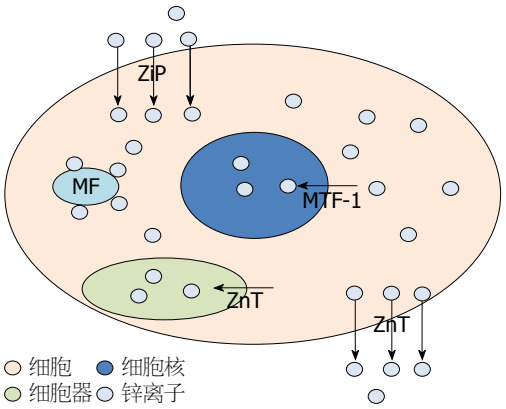


图 1　细胞内锌离子稳态调控模式.

挥其正常功能和作用. 人体中, 锌的含量约为2-3 g, 其中90%位于肌肉和骨骼中. 细胞内锌离子含量因细胞种类和所处部位不同而有所差异. 前列腺细胞中锌离子含量是其他组织的3-10倍[25]; 正常情况下细胞质内锌离子浓度约是10^{-9}-10^{-8} mol数量级, 而在某些囊泡和锌体中, 锌离子含量可达10^{-3} mol以上[26]. 但从细胞整体水平上看, 锌离子含量始终是处于动态平衡之中. 这种动态平衡, 对于维持细胞正常生理活动和功能有着极其重要的作用[27], 平衡一旦被打破, 就会引起细胞内生理活动的紊乱, 引发多种病症.

人体内锌离子缺乏会导致免疫力下降、男性生殖功能减退等问题. 而锌离子过剩, 也会引发缺铁性贫血、提高心血管疾病发病率等. 锌在细胞生长和增殖过程中发挥重要作用, 锌缺乏与各种疾病密切相关, 包括免疫功能受损、生长迟滞、伤口愈合延迟、骨骼发育迟滞以及骨质疏松症[9,28]. 之前的一些研究提示锌对成骨样细胞的增殖和分化都有直接作用. 已经证实锌通过数个不同机制调控细胞的增殖, 对于影响细胞分裂和增殖的酶系统而言锌是至关重要的. 祛除细胞外环境中的锌会导致脱氧胸苷激酶活性减弱并降低腺苷(5')四磷酸(5')腺苷的水平. 因此, 锌有可能通过对这些酶的影响而直接调节DNA的合成. 锌还影响细胞分裂过程中的相关激素调控. 例如, 垂体生长激素-胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)轴亦对锌的水平变化发生反应, 显然在细胞增殖过程中, 锌对于诱导产生IGF-1是必需的[9,29]. Chesters等[30]完成了一项对体外培养细胞DNA合成过程中锌的需求时间点的实验, 据此他们推测锌对于介导细胞进入S期的蛋白的汇集及维持是必不可缺的. 这些研究结果提示锌有可能是通过影响DNA合成和细胞周期而在细胞增殖和生长过程中发挥重要作用. 然而, 高浓度的锌对细胞是有毒性的, 并可导致凋亡[31]. 因此, 细胞必须通过调节锌转运子活性等一整套稳态机制来维持细胞内的锌水平在一个狭小的生理范围内. 研究细胞内锌离子动态平衡的相关生理机制有助于了解这些疾病的发病机制, 对于疾病的预防和治疗有着重要的指导意义.

相关报道
ZIP4的异常过表达能够促进胰腺癌的发生和发展, 提示一个针对胰腺癌的新治疗策略, 即靶向沉默ZIP4可以控制胰腺癌的生长. 在ZIP4敲除的裸鼠皮下移植瘤体内实验中, 胰腺癌进展的几个方面都受到了抑制, 包括细胞增殖、转移和侵袭; 另外, 在胰腺癌原位移植瘤模型中, 沉默ZIP4表达使肿瘤的大小、重量受抑, 裸鼠生存率增加.

2 细胞内锌稳态的调控机制

细胞内锌离子稳态的维持, 需要各种锌转运机制的精细协同, 调控细胞内锌离子在各种细胞器之间的合理分布. 在真核细胞中, 锌离子动态平衡的调控主要包括锌离子在细胞水平的吸收, 锌离子在细胞膜或细胞器膜上的运输, 锌离子在囊泡或锌体内的储存, 以及锌离子进入细胞核后启动相关基因的表达等生理活动[26]. 这一系列生理活动的调控, 主要由ZIP/SLC39A家族蛋白(solutelinked carrier 39A, SLC39A)、ZnT/SLC30A家族蛋白(solutelinked carrier 30A, SLC30A)、金属硫蛋白(metallothionein, MT)以及金属转录因子1(metal response element binding transcription factor1, MTF1)这4大类锌指蛋白共同参与完成[25]. 目前已经有24个锌转运蛋白被鉴定出来, 对于他们在锌稳态维持过程中的功能研究正在进行之中[32,33]. SLC30A基因家族成员(包括ZnT1-10)的作用是将锌离子转运出细胞质, 但ZnT5是个例外[34], 只是结构类似, 都具有6个跨膜结构域和1个在锌离子结合过程中发挥关键作用的组氨酸富集区域[33]. 与之相反, SLC39A(ZIP1-14)基因家族成员能够将锌离子转运至细胞质内[32,35].

正常生理条件下, 一定时间内细胞内与细胞外、细胞质与细胞器间锌离子流量保持动态平衡. 即ZIP摄入胞内的锌离子量基本等于ZnT排除出胞外的锌离子量; 从细胞质进入细胞器或锌离子结合蛋白的锌离子量基本等于细胞器或锌离子结合蛋白上释放出来的锌离子量, 如图1所示. 当细胞受到高浓度锌离子刺激时, 细胞会首先启动锌离子缓冲反应体系, 以此来削弱因锌离子的流入而造成胞内锌离子含量的升高. 细胞内锌离子缓冲方式包括: (1)金属硫蛋白结合游离态的锌离子(MT-Zinc);

创新盘点

细胞内锌稳态是多种调控机制参与下锌内流、锌外流和保留之间动态平衡的结果. 大量研究证实锌稳态调控失衡与胰腺癌的发生和转移有关, 因此, 锌及锌稳态的调控异常在胰腺癌的发生发展中具有重要作用.

(2)通过ZnT家族转运蛋白, 把游离态锌离子转运到亚细胞器内, 或是把锌离子排出细胞外, 从而使胞内锌离子浓度恢复到初始平衡值[26]. 但当高浓度的锌离子量超过其缓冲体系的缓冲能力时, 锌离子就会启动核内相关基因的转录系统. 此时, MTF1结合游离态锌离子, 结合有锌离子的MTF1接着转移至细胞核内, 在相关蛋白的辅助下, 与相关基因的MRE启动位点结合, 启动相关基因的表达, 比如MT、ZnT1蛋白的表达, 从而继续缓冲胞内的锌离子, 直至细胞内锌离子浓度恢复到正常水平. 当细胞受到锌离子饥饿刺激时, 胞内的含锌蛋白或细胞器, 例如, 囊泡或锌体中存储的锌离子便能为细胞提供锌离子, 锌离子从锌体等存储部位上释放出来. 同时ZIP蛋白可从细胞外摄入锌离子, 维持细胞内锌离子动态平衡.

3 细胞内锌稳态失衡与恶性肿瘤

锌离子稳态的失衡与多种肿瘤的发生有关, 缺锌成为促发肿瘤的重要因素. 缺锌可增加DNA链的突变概率, 使DNA修复蛋白*p53*基因发生突变, 增加DNA的氧化压力, 造成DNA氧化性损害, 破坏DNA的完整性, 干扰异常增生组织细胞的凋亡, 进而促发肿瘤[36,37]. 在肿瘤细胞中, 缺锌可使肿瘤组织的细胞核抗原、cyclinD1、cyclinD1依赖性激酶4、p53、抗细胞凋亡蛋白Bcl2、细胞角蛋白14和表皮生长因子受体等过度表达, 破坏细胞的凋亡抗肿瘤机制[38,39]. 人食管鳞状细胞癌中, 缺锌使细胞角蛋白14和cyclinD1过度表达, 造成细胞周期G_1期控制紊乱, 促发肿瘤的发生[40]. 现已发现在消化系肿瘤、腮腺肿瘤、鼻咽肿瘤、肺癌、前列腺癌、头颈部癌等中锌离子的含量显著偏离正常组织. 胃、大肠、膀胱和女性生殖器官肿瘤组织中, 锌含量均有一定程度下降, 肾癌组织中锌离子的浓度比正常组织显著下降. 但在乳腺癌组织和脑瘤组织中, 其锌含量则是明显升高的[41]. 可见, 肿瘤的发生与锌离子动态平衡失衡有一定相关性.

锌离子作为辅助因子参与机体多种酶促反应, 同时, 也是维持许多信号转导分子和转录因子正常表达与结构完整不可或缺的部分, 而这些活性分子大都与肿瘤的生长及转移相关[8,10,42]. 细胞内锌离子水平的相对稳定是由2个功能截然相反的锌转运子家族维持. 其中ZnT转运子通过向细胞外排出而降低细胞内的锌离子水平, 反之, ZIP家族通过促进细胞外的摄取而提高细胞内锌离子水平. 锌转运子表达水平的异常会导致细胞内锌离子水平发生变化, 而涉及多种肿瘤的病理过程. 例如, 化学诱导的乳腺癌就以ZnT1表达水平降低及细胞内锌离子水平12倍的升高为特征[13]. ZIP6的过表达可以提高锌离子水平且与雌激素受体阳性的乳腺癌及淋巴结转移相关[23], 而ZIP10的表达对于乳腺癌细胞的侵袭特性是不可或缺的[43]. 最近的研究[44-46]阐明锌转入子ZIP4在胰腺癌发生发展过程中发挥重要生物功能. ZIP4是胰腺癌中表达升高的主要锌转入子, 可以促进肿瘤生长, 并且可以促进肿瘤的增殖和转移[44]. 过表达的ZIP4可以导致IL-6/STAT3/信号通路激活, 并且提高VEGF和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达水平[46]. 尽管在多种恶性肿瘤中, 细胞内锌离子和锌转运子的生物学效应已经被基本阐明, 但其潜在的分子机制仍不清楚.

4 锌离子与胰腺生理功能

胰腺是一个兼具内外分泌功能的器官, 锌离子参与了胰腺生理功能的多个环节, 包括胰高血糖素分泌、消化酶活性以及胰岛素的包装、分泌和信号转导. 由于锌离子具有如此广泛的生理效应, 所以胰腺内锌离子的代谢失衡会影响多个关键生理过程, 包括血糖的调控[47-51], 并与胰腺癌[46,47,52]和慢性胰腺炎[53-56]的发生相关.

4.1 内分泌功能 锌离子调节胰腺功能的多个方面, 包括胰高血糖素的分泌[57-59]. ZIP1、ZIP10和ZIP14表达在胰腺α细胞, 并且定位于细胞膜, 提示这些转运子全部或者至少有一个的功能是将锌离子转运至细胞内[60]. 除了参与胰腺细胞活力调控之外[61], 锌还属于细胞内的信号转导分子, 在糖饥饿条件下对于胰腺α细胞分泌释放胰高血糖素发挥“关闭”作用[59]. 这种情况下, 胰腺β细胞在血糖刺激下会释放包含锌离子的胰岛素四聚体进入胰岛内的外周循环中. 锌离子从胰岛素上解离下来, 通过结合于胰腺α细胞表面而发挥作用, 从而开放ATP依赖性钾离子通道, 使细胞超极化, 抑制电压依赖性钙通道. 因此, 胰腺α细胞储存的胰高血糖分泌释放过程受到抑制[58], 提示锌离子是调节胰高血糖素分泌的关键分子. 此外, 其他几

个葡萄糖异生相关酶, 包括磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酶都是锌离子依赖性的[57], 进一步说明锌离子是糖代谢调控的关键分子.

除了调控胰高血糖素的分泌, 锌离子还参与全身的血糖调控[62-65]. ZIP4定位于胰腺β细胞的细胞膜, 提示ZIP4参与锌离子进入β细胞的调控过程[66]. 胰岛素的生物合成过程是在胰腺β细胞内进行的, 胰岛素原先被转运至高尔基复合体内, 接着进入富含锌离子的分泌囊泡[67], 2个锌离子先和2个胰岛素2聚体结合, 然后再与另外一个胰岛素2聚体结合, 从而形成一个含有锌离子的6聚体单元[68]. 因此, 锌离子是胰岛素生物合成必不可少的结构成分之一, 对于胰腺β细胞的结构及功能完整也是不可或缺. 释放至外周血液循环中的锌离子在维持血糖水平恒定方面的具体作用有待进一步深入研究. 而且, 锌离子还能调节胰岛素对其靶组织的效应. 例如, 锌离子可以通过PI3/Akt信号通路启动靶组织对胰岛素的反应[65], 证实了锌离子在外周组织胰岛素信号通路中的关键作用. 此外, 胰岛素反应性氨基肽酶(insulin reactive aminopeptidase, IRAP)也属于锌离子依赖性酶, 他的具体功能目前尚不清楚. IRAP和葡萄糖转运子4[62,63]共同定位, 并且在胰岛素作用下共同转位至细胞膜表面[69]. 和葡萄糖转运子4类似, 在2型糖尿病患者, 转位至肌细胞及脂肪细胞表面的IRAP数量减少[62]. 这一现象又在锌离子代谢和胰岛素信号之间建立了另一种关联. 但是, 仍需进一步深入研究以深刻理解胰岛素信号转导的锌离子依赖程度.

4.2 外分泌功能 在正常饮食条件下, 每天有1-2 mg的锌离子从胰腺腺泡细胞以酶原颗粒的形式分泌进入消化道[70]. 这些酶原颗粒中含有消化功能所必需的消化酶, 这些酶活性都是锌离子依赖性的[71]. ZIP5定位于腺泡细胞的基底膜, 显然是在锌离子的转入细胞过程中发挥作用[66]. 最近, 研究[72]发现ZnT2涉及锌离子转运至酶原颗粒而参与消化酶的代谢. 锌的缺乏会引起ZnT2表达降低并且使酶原颗粒中的锌浓度下降. 因此, 锌离子稳态的破坏可能会影响消化酶的活性, 并进而影响营养吸收. 这一点在人体对锌离子需求增大的某些特殊阶段可能尤为重要, 像妊娠、哺乳和发育阶段. 进一步的深入研究有助于我们深刻了解锌离子缺乏对人体消化酶活性及营养吸收功能的影响.

5 锌稳态失衡与胰腺癌

胰腺癌是一种高度恶性, 预后极差的恶性肿瘤, 确诊后的整体5年生存率仅仅5%[73]. 该肿瘤目前约占全部恶性肿瘤2%-3%, 且发病率逐年上升. 手术切除目前仍是延长生存期的最有效手段. 但大部分患者就医时肿瘤已为局部进展期或存在远处转移而无法行根治性切除. 即使可切除, 术后复发率也很高. 越来越多的研究结果显示锌离子稳态失衡与胰腺癌的发病机制密切相关[44-46,52], 锌离子治疗和锌转运子可作为潜在治疗靶点进行深入研究[44-46,74-76].

Jayaraman等[52]所完成的一项研究证实: 将胰腺癌细胞暴露在锌离子下, 可以增加细胞的泛素化并加速细胞死亡, 提示锌离子可以做为胰腺癌的潜在治疗药物. 此外, 高表达锌转运子ZIP4可以通过促进细胞内锌离子蓄积而与胰腺癌的病理过程密切相关[44-46]. Li等[44]的研究发现, 与癌旁正常组织相比较, 锌转运子ZIP4在17份胰腺腺癌的临床样本中有16份(94%)显著高表达. ZIP4 mRNA的表达水平在胰腺癌细胞中明显高于人胰腺导管上皮细胞. 他们进一步研究了过表达ZIP4在体外实验中对胰腺癌细胞增殖能力的影响, 以及在体内实验中对胰腺癌进展的影响. 实验结果表明[44]人为过表达ZIP4在体外实验中可以提高细胞内的锌离子水平, 使细胞增殖能力有2倍的增高; 在裸鼠皮下移植瘤实验中肿瘤体积相比对照组有13倍的增加; 在裸鼠原位移植瘤实验中, 不仅使肿瘤重量有7.2倍的增加, 而且增加腹膜扩散转移和腹水的发生率. 此外, 在肿瘤组织中也观察到了细胞增殖的加快和锌含量的提高. 这些数据证实ZIP4的异常过表达能够促进胰腺癌的发生和发展, 也提示一个针对胰腺癌的新治疗策略, 即靶向沉默ZIP4可以控制胰腺癌的生长. 接下来的研究[45]证实了这一设想: 在ZIP4敲除的裸鼠皮下移植瘤体内实验中, 胰腺癌进展的几个方面都受到了抑制, 包括细胞增殖、转移和侵袭; 另外, 在胰腺癌原位移植瘤模型中, 沉默ZIP4表达使肿瘤的大小、重量受抑, 裸鼠生存率增加.

Zhang等[46]发现ZIP4过表达可以通过cAMP反应组分结合蛋白(cAMP responsive

■应用要点
越来越多的研究结果显示锌离子稳态失衡与胰腺癌的发病机制密切相关, 锌离子治疗和锌转运子可作为潜在治疗靶点进行深入研究.

名词解释

锌稳态(zinc homeostasis): 从细胞整体水平上看, 锌离子含量始终是处于动态平衡之中. 这种动态平衡, 对于维持细胞正常生理活动和功能有着极其重要的作用.

element-binding protein, CREB)增加IL-6的转录, 然后, IL-6激活STAT3, 进一步增加细胞周期素D1的表达, 促进细胞增殖和肿瘤进展. 他们进一步深入研究发现, ZIP4介导的细胞内锌离子浓度升高, 可以转录诱导胰腺癌中mir373的表达并促进肿瘤生长[74]. 报告子表达分析以及染色体免疫共沉淀实验均证实: ZIP4可以激活锌离子依赖转录因子CREB, 并且需要CREB通过调控启动子来促进mir373的表达. 在ZIP4介导的细胞增殖、侵袭及肿瘤生长过程中, mir373的激活是不可或缺的一环. 进一步对mir373的体内致癌功能进行研究发现, mir373的表达受到TP53INP1、CD44以及LATS2的负性调控. 这些结果揭示了一个新的细胞信号转导轴: ZIP4-CREB-mir373, 可以促进胰腺癌的生长, 并且可以部分解释锌转运子在癌细胞中的作用机制. 这些研究结果阐明了ZIP4介导胰腺癌生长的一条新的信号通路, 并且对胰腺癌靶向治疗提出了一些新的靶点, 包括ZIP4、IL-6、mir373以及STAT3. 还有几个由ZIP4所调控介导的信号通路被证实也与胰腺癌的进展相关. ZIP4过表达可以显著增加神经纤毛蛋白-1、VEGF、MMPs的表达, 反之ZIP4敲除可以逆转这些效应[75]. 最新的研究[76]结果表明: ZIP4不仅在胰腺癌的增殖、转移和侵袭过程中发挥重要作用, 而且还与胰腺癌细胞在锌缺乏状态下的凋亡抵抗能力密切相关. ZIP4稳定过表达的MIA PaCa-2(MIA-ZIP4)细胞对锌耗竭诱导的凋亡的抵抗性更强. 相反, ZIP4稳定降低的AsPC-1(AsPC-shZIP4)细胞对锌缺乏诱导的凋亡比对照更敏感. ZIP4所介导的细胞凋亡抵抗是通过胱天蛋白酶途径实现.

锌离子通过调控多个细胞信号通路, 在胰腺癌的病理过程中发挥非常复杂的作用, 他和ZIP4都可以作为治疗靶点深入研究.

6 前景与展望

胰腺癌是恶性程度极高的疾病之一, 在所有恶性肿瘤中胰腺癌的死亡率位居第1, 总体5年生存率不足5%[3,5,77]. 胰腺癌的特点就是浸润型生长早期发生转移, 而且对放疗及化疗不敏感[78]. 对于胰腺癌, 缺乏可靠的早期诊断标志物, 而对于大多数在进展期确诊的病例也缺乏有效的治疗措施. 尽管目前对于胰腺发生发展的生物学研究取得了一些进展, 但是对于胰腺癌增殖和信号转导的具体机制仍然知之甚少. 显然, 我们迫切需要对胰腺癌发生发展的细胞及分子机制做深入研究, 以求发现针对这一致死性疾病的更有效的治疗方法.

锌是一种微量元素, 人体含有2-3 g的锌. 由于体内没有锌的储存系统, 所以锌需要每日口服摄入, 并需要准确地调节其稳态平衡. 锌的化学特性使其成为生命过程中重要的金属离子之一, 有数百种锌依赖酶和信号事件依赖于锌. 因为锌具有重要的生理功能, 锌缺乏与多个器官功能障碍有关. 最近的研究显示锌的水平和恶性肿瘤尤其是胰腺癌风险之间存在某种关联, 然而, 锌和锌转运子在胰腺癌进展过程中的具体作用尚不清除. 生命系统严格控制着锌浓度的稳态平衡, 并且这种平衡是通过细胞本身调节锌离子流入和流出而实现的. 目前普遍的共识是ZIP家族蛋白、ZnT家族蛋白、金属硫蛋白以及金属转录因子1这4大类锌指蛋白共同参与完成锌稳态的调控. 胰腺对锌离子有特殊需求, 用以完成一些关键的细胞生理过程, 因此, 胰腺细胞中的锌稳态失衡与细胞功能受损、锌离子分泌障碍及某些疾病密切相关也就不足为奇了. 目前对胰腺细胞中锌离子稳态的具体调控机制研究的还不是十分清楚. 但是, 就现有的研究成果来看, 基于锌离子的干预治疗策略对于提高相关疾病尤其是胰腺癌的诊断及治疗能力都是非常有价值的. 下一步研究工作的关键是探讨锌离子调控蛋白的基因变异和突变对于胰腺功能以及胰腺癌发生发展的影响.

7 结论

进一步深入研究胰腺细胞中锌稳态调控的具体机制, 可以为胰腺癌的靶向治疗提供理论支持, 从而为胰腺癌的基因治疗提供一种新的选择, 改善胰腺癌预后, 有较高的科学意义和应用前景.

8 参考文献

1 German RR, Fink AK, Heron M, Stewart SL, Johnson CJ, Finch JL, Yin D. The accuracy of cancer mortality statistics based on death certificates in the United States. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 126-131 [PMID: 20952269 DOI: 10.1016/j.canep.2010.09.005]

2 Kindler HL. Front-line therapy of advanced pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: S33-S36 [PMID: 16399428 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2005.

06.007]
3 Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29 [PMID: 9449931 DOI: 10.3322/canjclin.48.1.6]
4 Torrisani J, Buscail L. Molecular pathways of pancreatic carcinogenesis. *Ann Pathol* 2002; 22: 349-355 [PMID: 12483152]
5 Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455-465 [PMID: 1732772 DOI: 10.1056/NEJM199202133260706]
6 Fisher WE, Berger DH. Angiogenesis and antiangiogenic strategies in pancreatic cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 33: 79-88 [PMID: 12909740 DOI: 10.1385/IJGC:33:1:79]
7 Mao X, Kim BE, Wang F, Eide DJ, Petris MJ. A histidine-rich cluster mediates the ubiquitination and degradation of the human zinc transporter, hZIP4, and protects against zinc cytotoxicity. *J Biol Chem* 2007; 282: 6992-7000 [PMID: 17202136 DOI: 10.1074/jbc.M610552200]
8 Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 66-73 [PMID: 12032886 DOI: 10.1086/341125]
9 Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Modern Nutrition in Health and Disease. 11 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 271-285
10 Juhász M, Chen J, Lendeckel U, Kellner U, Kasper HU, Tulassay Z, Pastorekova S, Malfertheiner P, Ebert MP. Expression of carbonic anhydrase IX in human pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 837-846 [PMID: 14535878 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01738.x]
11 Garcea G, Doucas H, Steward WP, Dennison AR, Berry DP. Hypoxia and angiogenesis in pancreatic cancer. *ANZ J Surg* 2006; 76: 830-842 [PMID: 16922908 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03872.x]
12 Kim BE, Wang F, Dufner-Beattie J, Andrews GK, Eide DJ, Petris MJ. Zn2+-stimulated endocytosis of the mZIP4 zinc transporter regulates its location at the plasma membrane. *J Biol Chem* 2004; 279: 4523-4530 [PMID: 14612438 DOI: 10.1074/jbc.M310799200]
13 Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 151-172 [PMID: 15189117 DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132402]
14 Guerinot ML. The ZIP family of metal transporters. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1465: 190-198 [PMID: 10748254 DOI: 10.1016/S0005-2736(00)00138-3]
15 Eide DJ. The SLC39 family of metal ion transporters. *Pflugers Arch* 2004; 447: 796-800 [PMID: 12748861 DOI: 10.1007/s00424-003-1074-3]
16 Cousins RJ, Liuzzi JP, Lichten LA. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J Biol Chem* 2006; 281: 24085-24089 [PMID: 16793761 DOI: 10.1074/jbc.R600011200]
17 Mills BJ, Broghamer WL, Higgins PJ, Lindeman RD. Inhibition of tumor growth by zinc depletion of rats. *J Nutr* 1984; 114: 746-752 [PMID: 6716177]
18 DeWys W, Pories W. Inhibition of a spectrum of animal tumors by dietary zinc deficiency. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 375-381 [PMID: 4652380]
19 Takeda A, Goto K, Okada S. Zinc depletion suppresses tumor growth in mice. *Biol Trace Elem Res* 1997; 59: 23-29 [PMID: 9522043 DOI: 10.1007/BF02783226]
20 McQuitty JT, DeWys WD, Monaco L, Strain WH, Rob CG, Apgar J, Pories WJ. Inhibition of tumor growth by dietary zinc deficiency. *Cancer Res* 1970; 30: 1387-1390 [PMID: 5448539]
21 DeWys W, Pories WJ, Richter MC, Strain WH. Inhibition of Walker 256 carcinosarcoma growth of dietary zinc deficiency. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970; 135: 17-22 [PMID: 5475614 DOI: 10.3181/00379727-135-34978]
22 Murgia C, Vespignani I, Rami R, Perozzi G. The Znt4 mutation inlethal milk mice affects intestinal zinc homeostasis through the expression of other Zn transporters. *Genes Nutr* 2006; 1: 61-70 [PMID: 18850221 DOI: 10.1007/BF02829937]
23 Taylor KM, Morgan HE, Johnson A, Hadley LJ, Nicholson RI. Structure-function analysis of LIV-1, the breast cancer-associated protein that belongs to a new subfamily of zinc transporters. *Biochem J* 2003; 375: 51-59 [PMID: 12839489 DOI: 10.1042/BJ20030478]
24 Taylor KM, Hiscox S, Nicholson RI. Zinc transporter LIV-1: a link between cellular development and cancer progression. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 461-463 [PMID: 15541644 DOI: 10.1016/j.tem.2004.10.003]
25 Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1342-1365 [PMID: 20617034 DOI: 10.3390/ijerph7041342]
26 Colvin RA, Holmes WR, Fontaine CP, Maret W. Cytosolic zinc buffering and muffling: their role in intracellular zinc homeostasis. *Metallomics* 2010; 2: 306-317 [PMID: 21069178 DOI: 10.1039/b926662c]
27 Lichten LA, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu Rev Nutr* 2009; 29: 153-176 [PMID: 19400752 DOI: 10.1146/annurev-nutr-033009-083312]
28 Tang Z, Sahu SN, Khadeer MA, Bai G, Franklin RB, Gupta A. Overexpression of the ZIP1 zinc transporter induces an osteogenic phenotype in mesenchymal stem cells. *Bone* 2006; 38: 181-198 [PMID: 16203195 DOI: 10.1016/j.bone.2005.08.010]
29 Lee R, Woo W, Wu B, Kummer A, Duminy H, Xu Z. Zinc accumulation in N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary tumors is accompanied by an altered expression of ZnT-1 and metallothionein. *Exp Biol Med* (Maywood) 2003; 228: 689-696 [PMID: 12773700]
30 Chesters JK, Boyne R. Nature of the Zn2+ requirement for DNA synthesis by 3T3 cells. *Exp Cell Res* 1991; 192: 631-634 [PMID: 1988298 DOI: 10.1016/0014-4827(91)90085-9]
31 Kim AH, Sheline CT, Tian M, Higashi T, McMahon RJ, Cousins RJ, Choi DW. L-type Ca(2+) channel-mediated Zn(2+) toxicity and modulation by ZnT-1 in PC12 cells. *Brain Res* 2000; 886: 99-107 [PMID: 11119691 DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02944-9]
32 Eide DJ. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763: 711-722 [PMID: 16675045 DOI: 10.1016/

同行评价

近几年研究证实, 锌与胰腺癌具有一定相关性, 特别是ZIP4蛋白与胰腺癌的相关性. 国内尚无锌与胰腺癌相关综述. 本文内容主要分为细胞内锌稳态调控、锌稳态在胰腺癌发生发展过程中的作用两部分, 语言简练, 结构安排合理.

j.bbamcr.2006.03.005]
33 Palmiter RD, Huang L. Efflux and compartmentalization of zinc by members of the SLC30 family of solute carriers. In: Hediger MA, editor. The ABC of solute carriers. New York: Springer-Verlag, 2003
34 Kambe T, Narita H, Yamaguchi-Iwai Y, Hirose J, Amano T, Sugiura N, Sasaki R, Mori K, Iwanaga T, Nagao M. Cloning and characterization of a novel mammalian zinc transporter, zinc transporter 5, abundantly expressed in pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 19049-19055 [PMID: 11904301 DOI: 10.1074/jbc.M2009]
35 Dufner-Beattie J, Langmade SJ, Wang F, Eide D, Andrews GK. Structure, function, and regulation of a subfamily of mouse zinc transporter genes. *J Biol Chem* 2003; 278: 50142-50150 [PMID: 14525987 DOI: 10.1074/jbc.M304163200]
36 Ho E. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 572-578 [PMID: 15542347 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2004.07.005]
37 Navarro Silvera SA, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 7-27 [PMID: 17186419 DOI: 10.1007/s10552-006-0057-z]
38 Fong LY, Mancini R, Nakagawa H, Rustgi AK, Huebner K. Combined cyclin D1 overexpression and zinc deficiency disrupts cell cycle and accelerates mouse forestomach carcinogenesis. *Cancer Res* 2003; 63: 4244-4252 [PMID: 12874033]
39 Fong LY, Feith DJ, Pegg AE. Antizyme overexpression in transgenic mice reduces cell proliferation, increases apoptosis, and reduces N-nitrosomethylbenzylamine-induced forestomach carcinogenesis. *Cancer Res* 2003; 63: 3945-3954 [PMID: 12873989]
40 Cintorino M, Tripod SA, Santopietro R, Antonio P, Lutfi A, Chang F, Syrjänen S, Shen Q, Tosi P, Syrjänen K. Cytokeratin expression patterns as an indicator of tumour progression in oesophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2001; 21: 4195-4201 [PMID: 11911318]
41 Prasad AS, Beck FW, Snell DC, Kucuk O. Zinc in cancer prevention. *Nutr Cancer* 2009; 61: 879-887 [PMID: 20155630 DOI: 10.1080/01635580903]
42 Dufner-Beattie J, Wang F, Kuo YM, Gitschier J, Eide D, Andrews GK. The acrodermatitis enteropathica gene ZIP4 encodes a tissue-specific, zinc-regulated zinc transporter in mice. *J Biol Chem* 2003; 278: 33474-33481 [PMID: 12801924 DOI: 10.1074/jbc.M305000200]
43 Kagara N, Tanaka N, Noguchi S, Hirano T. Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. *Cancer Sci* 2007; 98: 692-697 [PMID: 17359283 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00446.x]
44 Li M, Zhang Y, Liu Z, Bharadwaj U, Wang H, Wang X, Zhang S, Liuzzi JP, Chang SM, Cousins RJ, Fisher WE, Brunicardi FC, Logsdon CD, Chen C, Yao Q. Aberrant expression of zinc transporter ZIP4 (SLC39A4) significantly contributes to human pancreatic cancer pathogenesis and progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 18636-18641 [PMID: 18003899 DOI: 10.1073/pnas.0709307104]
45 Li M, Zhang Y, Bharadwaj U, Zhai QJ, Ahern CH, Fisher WE, Brunicardi FC, Logsdon CD, Chen C, Yao Q. Down-regulation of ZIP4 by RNA interference inhibits pancreatic cancer growth and increases the survival of nude mice with pancreatic cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5993-6001 [PMID: 19755388 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0557]
46 Zhang Y, Bharadwaj U, Logsdon CD, Chen C, Yao Q, Li M. ZIP4 regulates pancreatic cancer cell growth by activating IL-6/STAT3 pathway through zinc finger transcription factor CREB. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1423-1430 [PMID: 20160059 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2405]
47 Huber AM, Gershoff SN. Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas. *J Nutr* 1973; 103: 1739-1744 [PMID: 4752977]
48 Jou MY, Philipps AF, Lönnerdal B. Maternal zinc deficiency in rats affects growth and glucose metabolism in the offspring by inducing insulin resistance postnatally. *J Nutr* 2010; 140: 1621-1627 [PMID: 20660286 DOI: 10.3945/jn.109.119677]
49 Hall AG, Kelleher SL, Lönnerdal B, Philipps AF. A graded model of dietary zinc deficiency: effects on growth, insulin-like growth factor-I, and the glucose/insulin axis in weanling rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 72-80 [PMID: 15990634 DOI: 10.1097/01.mpg.0000166800.54085.9c]
50 Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE, McClain CJ. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 75: 273-277 [PMID: 6881179 DOI: 10.1016/0002-9343(83)91205-6]
51 Canfield WK, Hambidge KM, Johnson LK. Zinc nutriture in type I diabetes mellitus: relationship to growth measures and metabolic control. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 577-584 [PMID: 6384460 DOI: 10.1097/00005176-198409000-00018]
52 Jayaraman AK, Jayaraman S. Increased level of exogenous zinc induces cytotoxicity and up-regulates the expression of the ZnT-1 zinc transporter gene in pancreatic cancer cells. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 79-88 [PMID: 20392624 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.12.001]
53 Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency. *JOP* 2009; 10: 651-656 [PMID: 19890187]
54 Milnerowicz H, Jabłonowska M, Bizoń A. Change of zinc, copper, and metallothionein concentrations and the copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 681-688 [PMID: 19629005 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a53d1]
55 Yavuz N, Unal E, Dogan M, Kiziler AR, Aydemir B, Titiz I. Serum free prostate-specific antigen and zinc levels in experimental acute pancreatitis. *Biol Trace Elem Res* 2005; 106: 205-209 [PMID: 16141468 DOI: 10.1385/BTER:106:3:205]
56 Bojarski K, Dabrowski A, Wallner G, Maciejewski R. Shift of zinc in serum and tissues in course of experimental acute pancreatitis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 2002; 57: 74-78 [PMID: 12898822]
57 Cameron AR, Anil S, Sutherland E, Harthill

J, Rena G. Zinc-dependent effects of small molecules on the insulin-sensitive transcription factor FOXO1a and gluconeogenic genes. *Metallomics* 2010; 2: 195-203 [PMID: 21069157 DOI: 10.1039/b914984h]
58 Ramracheya R, Ward C, Shigeto M, Walker JN, Amisten S, Zhang Q, Johnson PR, Rorsman P, Braun M. Membrane potential-dependent inactivation of voltage-gated ion channels in alpha-cells inhibits glucagon secretion from human islets. *Diabetes* 2010; 59: 2198-2208 [PMID: 20547976 DOI: 10.2337/db09-1505]
59 Slucca M, Harmon JS, Oseid EA, Bryan J, Robertson RP. ATP-sensitive K+ channel mediates the zinc switch-off signal for glucagon response during glucose deprivation. *Diabetes* 2010; 59: 128-134 [PMID: 19808893 DOI: 10.2337/db09-1098]
60 Gyulkhandanyan AV, Lu H, Lee SC, Bhattacharjee A, Wijesekara N, Fox JE, MacDonald PE, Chimienti F, Dai FF, Wheeler MB. Investigation of transport mechanisms and regulation of intracellular Zn2+ in pancreatic alpha-cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 10184-10197 [PMID: 18250168 DOI: 10.1074/jbc.M707005200]
61 Kim BJ, Kim YH, Kim S, Kim JW, Koh JY, Oh SH, Lee MK, Kim KW, Lee MS. Zinc as a paracrine effector in pancreatic islet cell death. *Diabetes* 2000; 49: 367-372 [PMID: 10868957 DOI: 10.2337/diabetes.49.3.367]
62 Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998; 101: 2377-2386 [PMID: 9616209 DOI: 10.1172/JCI1557]
63 Keller SR. Role of the insulin-regulated aminopeptidase IRAP in insulin action and diabetes. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 761-764 [PMID: 15187412 DOI: 10.1248/bpb.27.761]
64 Keller SR, Scott HM, Mastick CC, Aebersold R, Lienhard GE. Cloning and characterization of a novel insulin-regulated membrane aminopeptidase from Glut4 vesicles. *J Biol Chem* 1995; 270: 23612-23618 [PMID: 7559527]
65 Tang X, Shay NF. Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes. *J Nutr* 2001; 131: 1414-1420 [PMID: 11340092 DOI: 10.1074/jbc.270.40.23612]
66 Dufner-Beattie J, Kuo YM, Gitschier J, Andrews GK. The adaptive response to dietary zinc in mice involves the differential cellular localization and zinc regulation of the zinc transporters ZIP4 and ZIP5. *J Biol Chem* 2004; 279: 49082-49090 [PMID: 15358787 DOI: 10.1074/jbc.M409962200]
67 Chimienti F, Devergnas S, Favier A, Seve M. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes* 2004; 53: 2330-2337 [PMID: 15331542 DOI: 10.2337/diabetes.53.9.2330]
68 Coffman FD, Dunn MF. Insulin-metal ion interactions: the binding of divalent cations to insulin hexamers and tetramers and the assembly of insulin hexamers. *Biochemistry* 1988; 27: 6179-6187 [PMID: 3056521 DOI: 10.1021/bi00416a053]
69 Albiston AL, Yeatman HR, Pham V, Fuller SJ, Diwakarla S, Fernando RN, Chai SY. Distinct distribution of GLUT4 and insulin regulated aminopeptidase in the mouse kidney. *Regul Pept* 2011; 166: 83-89 [PMID: 20851149 DOI: 10.1016/j.regpep.2010.09.003]
70 Hambidge KM, Miller LV, Westcott JE, Sheng X, Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1478S-1483S [PMID: 20200254 DOI: 10.3945/ajcn.2010.28674I]
71 Vehik K, Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 3-13 [PMID: 21218503 DOI: 10.1002/dmrr.1141]
72 Guo L, Lichten LA, Ryu MS, Liuzzi JP, Wang F, Cousins RJ. STAT5-glucocorticoid receptor interaction and MTF-1 regulate the expression of ZnT2 (Slc30a2) in pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 2818-2823 [PMID: 20133611 DOI: 10.1073/pnas.0914941107]
73 Ellison LF. Measuring the effect of including multiple cancers in survival analyses using data from the Canadian Cancer Registry. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 550-555 [PMID: 20638928 DOI: 10.1016/j.canep.2010.06.015]
74 Zhang Y, Yang J, Cui X, Chen Y, Zhu VF, Hagan JP, Wang H, Yu X, Hodges SE, Fang J, Chiao PJ, Logsdon CD, Fisher WE, Brunicardi FC, Chen C, Yao Q, Fernandez-Zapico ME, Li M. A novel epigenetic CREB-miR-373 axis mediates ZIP4-induced pancreatic cancer growth. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 1322-1334 [PMID: 23857777 DOI: 10.1002/emmm.201302507]
75 Zhang Y, Chen C, Yao Q, Li M. ZIP4 upregulates the expression of neuropilin-1, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteases in pancreatic cancer cell lines and xenografts. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 236-242 [PMID: 20023433 DOI: 10.4161/cbt.9.3.10749]
76 Cui X, Zhang Y, Yang J, Sun X, Hagan JP, Guha S, Li M. ZIP4 confers resistance to zinc deficiency-induced apoptosis in pancreatic cancer. *Cell Cycle* 2014; 13: 1180-1186 [PMID: 24553114 DOI: 10.4161/cc.28111]
77 Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049-1057 [PMID: 15051286 DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15841-8]
78 Yu X, Zhang Y, Chen C, Yao Q, Li M. Targeted drug delivery in pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1805: 97-104 [PMID: 19853645 DOI: 10.1016/j.bbcan.2009.10.001]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1624-1632

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1624

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

倍半萜内酯类治疗肠易激综合征的应用前景

彭 颖, 李晓波

背景资料

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)以腹痛或腹部不适、排便习惯异常为特征. 由于发病机制复杂、缺乏形态学和生化标志异常的依据, 目前IBS诊断主要依靠症状学标准. 临床尚未形成有效的IBS治疗方案, 治疗原则主要是对症治疗. 因此寻找安全有效的治疗IBS药物和有效治疗方法是目前IBS研究面临的主要问题.

彭颖, 李晓波, 上海交通大学药学院 上海市 200240

李晓波, 教授, 主要从事中药与胃肠道疾病的相关研究.

基金项目: 国家科技重大专项基金资助项目, No. 2012ZX09103201-038.

作者贡献分布: 本文由彭颖撰写; 李晓波审核.

通讯作者: 李晓波, 教授, 200240, 上海市东川路800号, 上海交通大学药学院. xbli@sjtu.edu.cn
电话: 021-34204806

收稿日期: 2017-03-28
修回日期: 2017-04-12
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-06-28

Perspectives of application of sesquiterpene lactones in treatment of irritable bowel syndrome

Ying Peng, Xiao-Bo Li

Ying Peng, Xiao-Bo Li, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Supported by: National Key Science and Technology Specific Project of the Chinese Government, No. 2012 ZX09103201-038.

Correspondence to: Xiao-Bo Li, Professor, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, 800 Dongchuan Road, Shanghai 200240, China. xbli@sjtu.edu.cn

Received: 2017-03-28
Revised: 2017-04-12
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-06-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional bowel disorder characterized by abdominal pain or discomfort and alteration of stool habits. The etiology of IBS remains unclear. Based on Rome III criteria, IBS is classified into four subtypes: C-IBS (constipation predominant), D-IBS (diarrhoea predominant), M-IBS (mixed type), and U-IBS (unsubtyped). Until now, there has been not a specific agent for treating all the subtypes on the market. Sesquiterpene lactones are bioactive components of many medicinal plants, exhibiting a variety of biological activities, including anti-tumor, anti-inflammatory, analgesic, and antibacterial activities. In this paper, we discuss the biological activities of sesquiterpene lactones in improving IBS symptoms and their application in IBS treatment.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sesquiterpene lactones; Irritable bowel syndrome; Anti-inflammatory and analgesic; Regulation of neurotransmitters; Regulation of gastrointestinal smooth muscle

Peng Y, Li XB. Perspectives of application of sesquiterpene lactones in treatment of irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1624-1632 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1624.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1624

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性肠道疾病, 以腹痛或腹部不适、排便习惯异常为特征, 其发病机制尚不明确. 依照罗马III标准可将其分为腹泻型、便秘型、混合型和未定型4种亚型. 目前临床治疗原则主要是对症治疗, 迄今尚无特效

同行评议者

雷招宝, 主任药师, 江西省丰城市人民医院药剂科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

药物能够有效治疗所有类型IBS. 倍半萜内酯类成分是众多药用植物的生物活性成分, 具有广泛生物学活性, 包括抗肿瘤、抗炎镇痛、抗菌等. 本文就倍半萜内酯类成分可改善IBS症状的相关生物学活性, 及其在IBS治疗中的应用前景进行简要综述.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 倍半萜内酯; 肠易激综合征; 镇痛抗炎; 神经递质调节; 胃肠平滑肌调节

核心提要: 倍半萜内酯类化合物是一组非常庞大且结构完全不同的天然产物, 具有广泛生物学活性. 从倍半萜类内酯类化合物中寻找新型治疗肠易激综合征药物, 将为倍半萜内酯化合物的应用开拓新的前景.

彭颖, 李晓波. 倍半萜内酯类治疗肠易激综合征的应用前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1624-1632 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1624.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1624

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床上常见的一种胃肠功能紊乱疾病, 可分为腹泻型(diarrhea predominant IBS, D-IBS)、便秘型(constipation predominant IBS, C-IBS)、混合型(mixed type IBS, M-IBS)和未定型(unsubtyped IBS, U-IBS)[1,2]. 全球IBS患病率约为7%-21%[3]; 西方国家中IBS患病率约为10%-15%[4]; 亚洲国家IBS患病率约为6.5%-10.1% [5], 而我国的患病率约为6.5%[6]. 由于IBS的发病机制尚不明确, 缺乏形态学和生化标志异常的依据, 目前IBS诊断主要依靠症状学标准. 临床尚未形成有效的IBS治疗方案, 治疗原则主要是对症治疗, 以缓解症状为主. 可用于IBS治疗的药物主要有解痉剂、止泻剂、导泻剂、5-HT受体调控剂、抗生素、抗抑郁药和中药制剂等. 因此致力于肠易激综合征治疗药物的研究和开发具有重大的现实意义[7,8].

倍半萜内酯化合物(sesquiterpene lactones)是一大类含有15个碳原子, 3个异戊烯共价键分布于特征环, 包含一个或多个内酯的天然产物. 这类化合物以其多样的结构骨架和化学分类以及广泛的生物活性备受关注[9]. 倍半萜内酯化合物广泛存在于自然界中, 其是一大群药用植物的生物活性组分, 广泛存在于爵床科、伞形科、大戟科、木兰科、防己科及菊科等植物中. 一些重要的药用植物如山金车(arnica montan)、黄花蒿(artemisia annua Linn)和小白菊(chrysanthemum parthenium)中的倍半萜内酯为其主要活性成分, 而从黄花蒿分得的青蒿素, 则以其具有强抗疟作用而闻名. 目前已知的倍半萜内酯化合物超过5000种, 具有广泛生物学活性, 包括抗肿瘤、抗菌、抗炎镇痛和改善胃肠动力等[10]. 倍半萜内酯的基本骨架为15个碳原子, 其结构为3个异戊烯首尾相接, 其不同的生物学活性可能与其不同烷基取代数、亲脂性、分子构型和目标巯基的化学环境等有关. 虽然倍半萜内酯化合物具体作用机制尚不明确, 但普遍认为α-亚甲基-γ-内酯和α, β-不饱和环戊烯酮环是其主要的活性基团[11]. 近年来, 研究[10-13]发现部分倍半萜内酯化合物具有明显抗炎镇痛、调节5-HT等神经递质和改善胃肠动力异常等活性, 提示其可能对以肠道平滑肌运动异常和内脏敏感度增高为特征的IBS具有一定的疗效, 本文就倍半萜内酯类成分在IBS治疗中的应用前景作一综述.

研发前沿

从天然植物中寻找并开发具有临床应用价值、天然低毒的治疗药物, 是目前新药研发的热点. IBS因其病因病机尚不明确, 迄今为止尚无一种安全有效的药物适用于所有IBS患者. 因此从天然植物中探索对不同类型IBS均有治疗作用的药物, 将减轻患者的痛苦, 使更多的IBS患者都能得到及时、有效的治疗, 提高IBS患者的生活质量.

1 IBS的发病机制及临床治疗

随着社会的发展, 生活节奏的加快和工作压力的增大, IBS的患病率逐年上升. 全世界IBS患病率达到10%-15%, 严重影响患者的工作与生活质量, 是近年来胃肠病研究热点之一[3,14,15]. IBS病因病机尚不明确, 病因复杂, 可能与肠道动力异常、内脏高敏感、感染、神经-内分泌、遗传、饮食及精神心理等多种因素有关. 现在普遍认为, IBS的病因是多因素相互作用的结果, 尚不能用某一种机制完全解释.

鉴于IBS的发病机制复杂, 除涉及消化道症状以外, 还有相当一部分患者伴有肠外表现. 临床表现具有多变性和反复性, 且个体差异较大, 无法用单一的病理生理机制来阐明其复杂的症状及病因. 因此目前尚未形成有效的IBS治疗方案. 治疗原则常根据症状严重程度和症状类型进行分级治疗和对症治疗[16]. 在非药物治疗同时, 根据症状的严重程度, 考虑个体化药物治疗. 而IBS药物治疗主要是对症治疗, 以缓解症状, 尤其是改善粪便形态为主要目标. 可用于IBS治疗的药物主要有解痉剂、止泻剂、导泻剂、5-HT受体调控剂、抗生素、抗

创新盘点

本文系统阐述了倍半萜内酯类化合物治疗IBS的应用前景, 提出倍半萜内酯类针对不同类型的IBS具有双向调节作用的概念, 为不同类型的IBS的治疗药物的研发提供了借鉴, 对于开发IBS治疗药物的研究具有一定的指导意义.

抑郁药和中药制剂等. 因此, 寻找安全有效的治疗IBS药物和有效治疗方法对于提高IBS患者的生活质量是极其必要的.

近来, 许多植物传统药被证明对IBS具有较好的疗效, 引起学者广泛的关注[17,18]. Sałaga等[19]发现一种墨西哥植物Calea zacatechichi的二氯甲烷提取物对IBS模型小鼠具有较强的抗腹泻和镇痛作用. Son等[20]报道苍术根提取物可明显改善IBS模型大鼠内脏高敏感性. 而富含倍半萜内酯类成分的土木香(radix inulae)自古以来就有健脾和胃、理气止痛的传统功效. 研究发现其可调节小肠转运及分泌, 高浓度时对胃肠道平滑肌有抑制作用, 低浓度时有兴奋作用[21]; 同时又是无依赖性的天然止痛药物[22], 推测其中的倍半萜内酯类成分可能是其作用的物质基础. 这些发现有助于从传统中药中开发新的药物来提振IBS患者对药物治疗的信心. 从传统中药中发现有活性的天然先导化合物已经成为新药研发的重要途径之一. 倍半萜内酯化合物具有广泛生物学活性, 是众多药用植物的生物活性成分, 植物资源分布范围广, 应用前景巨大.

2 倍半萜内酯类的镇痛抗炎活性与IBS

复发性腹痛是IBS主要的临床症状, 严重影响患者的日常生活[23]. IBS患者与正常人相比, 其胃肠道疼痛阈值发生改变[24]. 内脏高敏感性可能是IBS症状的主要病理生理基础, 是IBS的主要发病机制之一, 其可通过扰乱反射通路的调节和分泌功能引起胃肠动力的改变[25,26]. 越来越多的报道认为肠道的急性感染可显著增加IBS的发病几率. 患者肠道感染后, 肠黏膜内存在持续的炎症反应, 这种炎症反应导致黏膜内细胞结构发生变化. 肥大细胞[27,28]、肠嗜铬细胞[29]、T淋巴细胞[27,28]、中性粒细胞[27]等增多, 使得炎症因子表达增强, 如白介素-1β[30,31]、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)[32,33]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)[34]、前列腺素E_2[35,36]、神经生长因子[37,38]、一氧化氮(nitric oxide, NO)[39]等. 这些炎症因子作用于肠道黏膜和平滑肌的神经纤维, 通过神经、内分泌等途径影响肠道动力和感觉, 从而产生IBS症状.

倍半萜内酯已被证明是多种中药镇痛和抗炎的活性成分[11], 在不同疼痛和炎症模型中具有较强的抗炎活性[40-42]. 据报道[43], 这些倍半萜内酯的抗炎作用可能或至少部分是由于对核转录因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的抑制作用, 可能是通过烷基化cysteine-38的p65亚基的DNA结合域实现. 其他关于倍半萜内酯抗炎作用机制的理论包括激活p53和作为倍半萜内酯的细胞毒作用增加活性氧[44]. 研究[45]发现, 旋覆花(I. japonica)中分离得到的新的倍半萜内酯类化合物JEUD-38是通过抑制NF-κB和MAPK的活性抑制iNOS的表达, 进而抑制NO产生; 提示JEUD-38在预防和治疗炎症方面有潜在的应用价值, 有望成为治疗炎症疾病的候选药物. 从药用植物旋覆花中分离鉴定的倍半萜内酯二聚体XFH-31可能是新型的TNF-α拮抗剂, 其可与TNF-α直接结合, 选择性地抑制TNF-α与TNFR1的相互作用, 在TNF-α刺激的细胞中有效地阻断TNFR1介导的信号, 在体内和体外拮抗TNF-α的促炎活性. 已知TNF-α与某些炎症及过敏性反应有关, 如哮喘、类风湿性关节炎、过敏性皮炎等. 其他XFH-31的结构类似物也能直接靶向TNF-α, 选择性地抑制TNF-α与TNFR1的结合, 并拮抗TNF-α的活性[46]. 研究[47]表明, 云木香(saussurea lappa)根的甲醇提取物具有抑制TNF-α的活性. Peng等[48]报道土木香倍半萜总内酯可以显著缓解D-IBS和C-IBS症状, 显著降低D-IBS大鼠的稀便率, 增加C-IBS大鼠的排便频率及粪便含水量; 显著提高D-IBS大鼠腹部撤退反射疼痛阈值, 降低C-IBS大鼠腹部撤退反射疼痛阈值; 显著上调D-IBS大鼠血清NO水平, 下调C-IBS大鼠血清NO水平, 对D-IBS和C-IBS均具有较好疗效. Lim等[49]发现木香中的土木香内酯通过抑制TNF-α和干扰素-γ诱导的HaCaT细胞中趋化因子的生成和STAT1磷酸化发挥抗炎作用. 土木香倍半萜总内酯对D-IBS和C-IBS的治疗作用是否与其抗炎活性有关, 其他倍半萜内酯类成分的镇痛抗炎活性是否可开发应用于IBS的治疗, 都值得进一步探究.

3 倍半萜内酯类对神经递质的调节作用与IBS

脑-肠轴协调中枢神经系统和肠神经系统的功能, 包括神经通路、内分泌系统和免疫反应, 从而形成一个双向通路, 有效地调节胃肠运动、内脏敏感性、胃肠激素分泌、应激反应

和中枢神经系统的认知功能. 脑-肠轴在胃肠道感觉和运动功能的调节中起着极其重要的作用, 脑-肠轴功能异常可引起内脏高敏感和胃肠道动力异常等IBS症状[50]. 应激和情感能引发经脑-肠轴的神经-内分泌反应. 研究发现, IBS患者脊髓兴奋性增高, 当外周有害刺激, 如炎症介质和神经损伤, 使伤害性感受器激活时, 降低了初级传入神经的感受阈值[51-53], 即引起内脏敏感性的增高. 肠和中枢神经系统中存在的一些胃肠道神经递质已被证明会影响胃肠蠕动、分泌和疼痛. 其中, NO、5-HT和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等神经递质已被证明参与调节内脏敏感性疼痛和胃肠道动力[54,55], 这些递质水平的改变可能是IBS发病机制之一.

3.1 倍半萜内酯类的NO调节作用 在肠道中, NO被认为是一个重要的抑制性神经递质, 调节各种运动模式[27,56]. 同时NO也是一种炎症因子. NO被证明涉及IBS的发病机制, 但具体作用机制不明. 研究[57]表明, 母婴分离(一种在IBS研究中常用于诱导IBS动物模型的方法)通过上调nNOS(nNOS与活性氧相互作用, 导致IBS内脏高敏感的形成)增加NO的生成. 研究[48]发现, 在冰水灌胃合并单独饲养诱导的C-IBS大鼠模型中, 大鼠血清NO浓度增加; 而在醋酸灌肠诱发的D-IBS模型中, 大鼠血清NO浓度减少. 这可能是因为D-IBS模型大鼠NO产生的神经元被抑制, 导致NO水平下降和平滑肌运动增强, 导致腹泻. 土木香倍半萜总内酯可显著下调C-IBS大鼠NO水平, 上调D-IBS大鼠NO水平, 具有双向调节作用; 这可能与其中不同成分倍半萜内酯的不同作用机制和靶点有关[48]. 已有报道[57,58]土木香内酯可以通过降低亚硝酸盐的积累, 抑制iNOS依赖性NO的合成. 其可能通过MyD88信号通路下调NF-κB、MAPK和AP-1从而抑制iNOS和COX-2的表达[59]. 土木香倍半萜总内酯显著下调C-IBS模型大鼠血清NO水平可能与其中的土木香内酯抑制NO合成作用有关; 但其上调D-IBS大鼠NO水平的作用, 以及对不同IBS模型的双向调节作用机制有待进一步研究, 可能与其所含的不同倍半萜内酯的协同作用有关.

3.2 倍半萜内酯类的5-HT调节作用 5-HT是一种重要的调节胃肠平滑肌收缩和内脏感觉的神经递质. 研究发现, IBS患者血清5-HT水平明显升高[60,61], IBS模型大鼠[48,62,63](包括C-IBS和D-IBS模型大鼠)血清5-HT水平均显著上调. 近年研究[64]提出, 中枢神经系统和肠道5-HT信号的紊乱可能导致IBS症状的出现. 5-HT受体介导的中枢神经系统的信号传导, 可引发D-IBS的恶心和IBS内脏感觉敏感症状. 同时, 因为5-HT受体也可调节快速传递和激活肠肌间初级传入神经元, 其升高可能会导致便秘.

目前针对5-HT及其受体研制出的药物, 已被证实能显著改善IBS症状, 包括5-HT$_3$受体拮抗剂、选择性5-HT$_4$受体激动剂和5-HT$_4$受体部分激动剂. 5-HT$_3$受体存在于肠神经丛中, 通过释放于局部的5-HT增加神经介导的运动和分泌, 以及引起内脏痛觉刺激. 因此对于肠道运动增加、液体吸收减少、内脏痛阈下降而腹痛的IBS患者, 可试用5-HT$_3$受体拮抗剂[65]. 代表药物阿诺司琼, 但由于该药可引起缺血性结肠炎, 已退出美国市场[66]. 选择性5-HT$_4$受体激动剂具有全胃肠道促动力作用, 可加快便秘为主的IBS患者的肠道转运速度, 从而改善便秘症状, 代表药物西沙必利. 与选择性5-HT$_4$受体激动剂相比, 5-HT$_4$受体部分激动剂对全胃肠道的促动力作用更强, 缩短全结肠转运时间, 增加排便频率[67]. 代表药物替加色罗, 具有促动力和降低内脏敏感性的双重作用, 且连续多次用药后疗效依旧, 治疗后腹痛和排便异常均明显改善. 该药一度被认为前景广阔, 但具有严重的心脏毒性, 已停止销售. 因此, 寻找新的、不良反应小的5-HT调节剂, 对于治疗IBS具有现实意义.

倍半萜内酯类成分小白菊内酯(parthenolide)是一种有效的5-HT神经元抑制剂, 其与大鼠胃底和回肠组织体外孵育30 min, 对其中的5-HT$_{2B}$和5-HT$_{2A}$受体无明显直接作用[68], 推测其对5-HT的调节作用可能存在其他作用机制. 同时, 小白菊内酯是一种已知的NF-κB抑制剂, 可直接作用于NF-κB的p65亚基, 烷基化两半胱氨酸残基(Cys38和Cys120); 亦可通过抑制IκK(IκB激酶)的活性间接使NF-κB失活[11]. NF-κB是人类免疫反应中的一个转录因子蛋白家族, 参与免疫反应的早期和炎症反应各阶段的许多分子都受NF-κB的调控, 例如细胞因子、炎性分子和细胞黏附分子等. 此外研究[48]发现, 土木香倍半萜总内酯可显著下调C-IBS和D-IBS模型大鼠血清5-HT水平, 但具体作用机

应用要点

倍半萜内酯类化合物对于开发具有临床应用价值、天然低毒的IBS治疗药物具有潜在的应用前景. 今后研究重点应建立相关实验模型, 加强该类化合物在抗IBS方面的药效筛选及构效关系研究、阐明作用机制和通路等, 进一步推动治疗IBS天然药物研究的发展.

同行评价
本文具有较好的创新性和先进性, 为IBS治疗药物的研究与开发提供借鉴, 对今后IBS的临床和基础研究都有一定的参考意义.

制不明. 这些结果表明, 倍半萜内酯类成分对5-HT调节作用机制复杂, 对5-HT的调节作用及对IBS的治疗作用有待进一步开发.

3.3 倍半萜内酯类的VIP调节作用 VIP可促进整体肠道蠕动和消化, 被认为是一个较有前途的IBS治疗靶点. 然而关于IBS患者和模型动物体内VIP变化的研究却存在不一致的结果. 例如, 研究[69]表明慢性特发性便秘患者结肠VIP水平降低, 腹泻患者血清VIP水平升高. 但Simrén等[70]研究未发现健康受试者、C-IBS和D-IBS患者结肠VIP水平的变化. Simrén指出, 这种不一致可能是由于研究中采集的不同样品部位造成. 他们发现神经肽水平(包括VIP水平)随着采集的不同结肠部位而发生变化. 而在IBS模型动物中, 有研究[71]发现IBS模型动物血清VIP水平明显升高; 亦有研究[48]表明C-IBS和D-IBS模型大鼠结肠末端VIP水平显著升高, 但血清VIP水平无明显变化. 倍半萜内酯类成分对VIP调节作用相关研究报道较少, 目前发现土木香倍半萜总内酯可显著下调C-IBS和D-IBS模型大鼠结肠VIP水平[48]. 在目前IBS的研究中, 存在许多不同患者或者动物模型指标不一致的现象, 这些现象表明IBS的发病机制仍不清楚. 这些存在异常的物质哪种是原发的、始动的因素, 哪种是继发的、反馈调节的结果, 哪种物质的作用占主导, 哪种物质只起辅助作用, 其相应的受体是否存在改变? 这些都是尚未解决的问题. 但发现这些现象至少可以给IBS研究提供有益的启示, 为寻找其分子生物学的基础和有效治疗药物提供依据. 这些物质可能存在于神经-免疫-内分泌调控网络之中, 最终表现的胃肠动力和内脏感觉异常是多因素多水平联合作用的结果.

4 倍半萜内酯类对胃肠平滑肌的调节与IBS

IBS患者胃肠动力紊乱, 表现为胃动力异常、结肠及小肠转运加快或减慢, 引起腹泻或者便秘症状. 目前关于IBS患者胃运动的研究结果尚无定论. 少数研究报道IBS患者胃排空延迟, 更多的结果显示IBS患者胃排空基本正常[72,73]. 研究表明, 小肠运动障碍在IBS发病中起着重要作用. 不同类型IBS患者的小肠转运速度变化不同. D-IBS患者小肠转运速度加快[74]; 而C-IBS患者小肠转运速度减慢[75]. 作为最早期的重点研究部位, 结肠的反射运动(特别是乙状结肠), 一直为研究人员所关注. 正常人结肠的运动形式主要分为袋状运动和推进运动. 袋状运动主要用于水和无机盐的吸收, 而推进运动主要用于运输肠内容物. 研究[76]发现, D-IBS患者乙状结肠腔内压力降低, 推进性蠕动增强, 同时可伴有腹痛; 而C-IBS患者乙状结肠腔内压力增高, 袋状收缩增加, 同时可伴有痉挛性收缩和腹胀, 有颗粒状排出.

天然产物的倍半萜内酯类化合物显示多种生物活性, 部分倍半萜内酯类具有调节胃肠动力异常作用. 土木香倍半萜总内酯对正常小鼠胃肠动力无明显作用, 但对阿托品引起的受抑或新斯的明诱发的偏亢状态的肠道具有调节作用[48]. 这一双向调节作用可能与胆碱能系统有关, 具体作用机制还有待进一步研究. 从菊苣根提取物分离的两种倍半萜内酯[77]表现出显著的剂量依赖性乙酰胆碱酯酶抑制活性, 表明倍半萜内酯具有抗胆碱酯酶活性. 此外, 斑鸠菊内酯, 从Vernonia amygdalina干果中分离出的一种倍半萜内酯类化合物[78], 对豚鼠肠道平滑肌的收缩具有时间依赖性的两阶段的增强和抑制作用. 日本Yamahara等[79]发现, 从云木香中分离到的化合物去氢木香内酯能加速小鼠胃内食物的排空, 具有增加胃肠蠕动的作用. 这些现象表明, 倍半萜内酯类成分对胃肠道平滑肌具有一定调节作用, 可能是一种潜在的治疗IBS的药物, 值得进一步开发和利用.

5 结论

IBS是最常见的功能性肠道疾病. 临床症状表现为腹泻、便秘及腹泻便秘交替出现, 并可涉及其他消化道症状. 迄今为止, 尚无一种安全有效的药物适用于所有IBS患者. 从天然植物中研究开发治疗IBS新药, 可以降低治疗的成本, 减轻患者的痛苦, 使更多的IBS患者都能得到及时、有效的治疗, 提高IBS患者的生活质量. 倍半萜内酯类成分为天然植物的提取物且分布广泛, 现代研究证实倍半萜内酯类成分具有广泛生物学活性. 其中抗炎镇痛、调节神经递质和改善胃肠动力异常等活性与IBS症状缓解密切相关. 已有研究证实土木香倍半萜总内酯可明显改善C-IBS和D-IBS各项症状, 对IBS症状疗效明显. 因此, 从倍半萜内酯类化合物中寻找高效低毒的IBS治疗药物将是一个有效的途径.

6 参考文献

1 Ringel Y, Sperber AD, Drossman DA. Irritable bowel syndrome. *Annu Rev Med* 2001; 52: 319-338 [PMID: 11160782 DOI: 10.1146/annurev.med.52.1.319]
2 Hammer J, Eslick GD, Howell SC, Altiparmak E, Talley NJ. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut* 2004; 53: 666-672 [PMID: 15082584 DOI: 10.1136/gut.2003.021857]
3 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
4 Ljótsson B, Andersson G, Andersson E, Hedman E, Lindfors P, Andréewitch S, Rück C, Lindefors N. Acceptability, effectiveness, and cost-effectiveness of internet-based exposure treatment for irritable bowel syndrome in a clinical sample: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 110 [PMID: 21992655 DOI: 10.1186/1471-230X-11-110]
5 Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome in the 21st century: perspectives from Asia or South-east Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 4-12 [PMID: 17201873 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04672.x]
6 张璐, 段丽萍, 刘懿萱, 冷玉鑫, 张华, 刘作静, 王琨. 中国人群肠易激综合征患病率和相关危险因素的Meta分析. 中华内科杂志 2014; 53: 969-975
7 Spiller R. Clinical update: irritable bowel syndrome. *Lancet* 2007; 369: 1586-1588 [PMID: 17499587 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60726-0]
8 Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 738-755 [PMID: 20662786 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04409.x]
9 Ren Y, Yu J, Kinghorn AD. Development of Anticancer Agents from Plant-Derived Sesquiterpene Lactones. *Curr Med Chem* 2016; 23: 2397-2420 [PMID: 27160533 DOI: 10.2174/0929867323666160510123255]
10 Chadwick M, Trewin H, Gawthrop F, Wagstaff C. Sesquiterpenoids lactones: benefits to plants and people. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 12780-12805 [PMID: 23783276 DOI: 10.3390/ijms140612780]
11 Amorim MH, Gil da Costa RM, Lopes C, Bastos MM. Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 559-579 [PMID: 23875764 DOI: 10.3109/10408444.2013.813905]
12 Ivanescu B, Miron A, Corciova A. Sesquiterpene Lactones from Artemisia Genus: Biological Activities and Methods of Analysis. *J Anal Methods Chem* 2015; 2015: 247685 [PMID: 26495156 DOI: 10.1155/2015/247685]
13 Merfort I. Perspectives on sesquiterpene lactones in inflammation and cancer. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1560-1573 [PMID: 21561425 DOI: 10.2174/138945011798109437]
14 Dapoigny M. Irritable bowel syndrome: epidemiology/economic burden. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 1: S3-S8 [PMID: 19303536 DOI: 10.1016/S0399-8320(09)71519-2]
15 Endo Y, Shoji T, Fukudo S. Epidemiology of irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 158-159 [PMID: 25830818]
16 Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 737 [PMID: 12676842 DOI: 10.1136/bmj.326.7392.737]
17 Tang ZP. Traditional Chinese medicine clinical experience of the treatment for irritable bowel syndrome. *Chin J Integr Med* 2009; 15: 93-94 [PMID: 19407944 DOI: 10.1007/s11655-009-0093-0]
18 Rahimi R, Abdollahi M. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 589-600 [PMID: 22363129 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.589]
19 Sałaga M, Kowalczuk A, Zielinska M, Błażewicz A, Fichna J. Calea zacatechichi dichloromethane extract exhibits antidiarrheal and antinociceptive effects in mouse models mimicking irritable bowel syndrome. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2015; 388: 1069-1077 [PMID: 26068703 DOI: 10.1007/s00210-015-1142-1]
20 Son HJ, Jung K, Park YH, Jeon HJ, Kang M, Ryu KH, Pyo SS, Eutamene H, Bueno L, Sun WS. Inhibitory effects of SKI3246, the rhizome extract of Atractylodes japonica, on visceral hypersensitivity in experimental irritable bowel syndrome rat models. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 642-649 [PMID: 25070763 DOI: 10.1007/s12272-014-0454-x]
21 郑虎占, 董泽宏, 余靖. 中药现代研究与应用(第6卷). 北京: 学苑出版社, 1999: 5515
22 王良信. 土木香乙醇提取物的镇痛作用. 国外医药植物药分册 2004; 79: 261
23 Wong RK, Drossman DA. Quality of life measures in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 277-284 [PMID: 20528115 DOI: 10.1586/egh.10.19]
24 姜敏, 汤浩, 刘峥艳, 张义侠, 傅宝玉. 肠易激综合征内脏感知异常与临床症状的相关性. 世界华人消化杂志 2005; 13: 561-564
25 Bokic T, Storr M, Schicho R. Potential Causes and Present Pharmacotherapy of Irritable Bowel Syndrome: An Overview. *Pharmacology* 2015; 96: 76-85 [PMID: 26139425 DOI: 10.1159/000435816]
26 Kuiken SD, Klooker TK, Tytgat GN, Lei A, Boeckxstaens GE. Possible role of nitric oxide in visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 115-122 [PMID: 16420289 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00731.x]
27 Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-209 [PMID: 17005763 DOI: 10.1136/gut.2006.100594]
28 Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-1783 [PMID: 12055584 DOI: 10.1053/gast.2002.33579]
29 Spiller RC. Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 41-47 [PMID: 17238025 DOI: 10.1007/s00535-006-1925-8]

30 王伟岸, 钱家鸣, 潘国宗. 结肠黏膜肥大细胞活化在肠易激综合征发病中的作用. 中华消化杂志 2003; 23: 523-526

31 Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 2: 1-9 [PMID: 15335408 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02036.x]

32 Barbara G, De Giorgio R, Deng Y, Vallance B, Blennerhassett P, Collins SM. Role of immunologic factors and cyclooxygenase 2 in persistent postinfective enteric muscle dysfunction in mice. *Gastroenterology* 2001; 120: 1729-1736 [PMID: 11375954 DOI: 10.1053/gast.2001.24847]

33 Akiho H, Deng Y, Blennerhassett P, Kanbayashi H, Collins SM. Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2005; 129: 131-141 [PMID: 16012943 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.049]

34 Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000; 119: 1148-1157 [PMID: 11040201 DOI: 10.1053/gast.2000.18160]

35 Delafoy L, Raymond F, Doherty AM, Eschalier A, Diop L. Role of nerve growth factor in the trinitrobenzene sulfonic acid-induced colonic hypersensitivity. *Pain* 2003; 105: 489-497 [PMID: 14527709 DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00266-5]

36 Barreau F, Cartier C, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. *Gastroenterology* 2004; 127: 524-534 [PMID: 15300585 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.019]

37 Bissonnette EY, Hogaboam CM, Wallace JL, Befus AD. Potentiation of tumor necrosis factor-alpha-mediated cytotoxicity of mast cells by their production of nitric oxide. *J Immunol* 1991; 147: 3060-3065 [PMID: 1919006]

38 姜敏, 李红菊, 汤浩, 张义侠, 傅宝玉. 肥大细胞在肠易激综合征患者结肠的分布特点及其作用. 中国医科大学学报 2005; 34: 335-336

39 Million M, Grigoriadis DE, Sullivan S, Crowe PD, McRoberts JA, Zhou H, Saunders PR, Maillot C, Mayer EA, Taché Y. A novel water-soluble selective CRF1 receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress-induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res* 2003; 985: 32-42 [PMID: 12957366 DOI: 10.1016/S0006-8993(03)03027-0]

40 Favero Fde F, Grando R, Nonato FR, Sousa IM, Queiroz NC, Longato GB, Zafred RR, Carvalho JE, Spindola HM, Foglio MA. Artemisia annua L.: evidence of sesquiterpene lactones' fraction antinociceptive activity. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 266 [PMID: 25065946 DOI: 10.1186/1472-6882-14-266]

41 Akkol EK, Arif R, Ergun F, Yesilada E. Sesquiterpene lactones with antinociceptive and antipyretic activity from two Centaurea species. *J Ethnopharmacol* 2009; 122: 210-215 [PMID: 19330908 DOI: 10.1016/j.jep.2009.01.019]

42 Valério DA, Cunha TM, Arakawa NS, Lemos HP, Da Costa FB, Parada CA, Ferreira SH, Cunha FQ, Verri WA. Anti-inflammatory and analgesic effects of the sesquiterpene lactone budlein A in mice: inhibition of cytokine production-dependent mechanism. *Eur J Pharmacol* 2007; 562: 155-163 [PMID: 17320857 DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.01.029]

43 Park HH, Kim SG, Park YN, Lee J, Lee YJ, Park NY, Jeong KT, Lee E. Suppressive effects of britanin, a sesquiterpene compound isolated from Inulae flos, on mast cell-mediated inflammatory responses. *Am J Chin Med* 2014; 42: 935-947 [PMID: 25004884 DOI: 10.1142/S0192415X14500591]

44 Siedle B, García-Piñeres AJ, Murillo R, Schulte-Mönting J, Castro V, Rüngeler P, Klaas CA, Da Costa FB, Kisiel W, Merfort I. Quantitative structure-activity relationship of sesquiterpene lactones as inhibitors of the transcription factor NF-kappaB. *J Med Chem* 2004; 47: 6042-6054 [PMID: 15537359 DOI: 10.1021/jm049937r]

45 王笑晴. 天旋覆花来源的新倍半萜内酯类化合物JEUD-38抑制RAW264.7细胞产生NO的作用及机理. 天津: 天津医科大学, 2015

46 王丹. 旋覆花倍半萜内酯类成分与TNF-α的相互作用及其抗炎活性研究. 上海: 第二军医大学, 2013

47 Cho JY, Park J, Yoo ES, Baik KU, Jung JH, Lee J, Park MH. Inhibitory effect of sesquiterpene lactones from Saussurea lappa on tumor necrosis factor-alpha production in murine macrophage-like cells. *Planta Med* 1998; 64: 594-597 [PMID: 9810262 DOI: 10.1055/s-2006-957528]

48 Peng Y, Wang SQ, Wang MY, Wang F, Yang JY, Wu CF, Li XB. Dual effects on constipation and diarrhea: protective potential of Radix Inulae lactones on irritable bowel syndrome. *RSC Adv* 2016; 6: 94486-94495 [DOI: 10.1039/C6RA18533A]

49 Lim HS, Jin SE, Kim OS, Shin HK, Jeong SJ. Alantolactone from Saussurea lappa Exerts Antiinflammatory Effects by Inhibiting Chemokine Production and STAT1 Phosphorylation in TNF-α and IFN-γ-induced in HaCaT cells. *Phytother Res* 2015; 29: 1088-1096 [PMID: 25881570 DOI: 10.1002/ptr.5354]

50 Chang JY, Talley NJ. Current and emerging therapies in irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 326-334 [PMID: 20554042 DOI: 10.1016/j.tips.2010.04.008]

51 Carlson JD, Maire JJ, Martenson ME, Heinricher MM. Sensitization of pain-modulating neurons in the rostral ventromedial medulla after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2007; 27: 13222-13231 [PMID: 18045916 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3715-07.2007]

52 Viisanen H, Pertovaara A. Influence of peripheral nerve injury on response properties of locus coeruleus neurons and coeruleospinal antinociception in the rat. *Neuroscience* 2007; 146: 1785-1794 [PMID: 17445989 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.03.016]

53 Ringel Y. Brain research in functional gastrointestinal disorders. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: S23-S25 [PMID: 12184135 DOI: 10.1097/00004836-200207001-00005]

54 Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. New insights in the etiology and pathophysiology of irritable bowel syndrome: contribution of neonatal

stress models. *Pediatr Res* 2007; 62: 240-245 [PMID: 17622962 DOI: 10.1203/PDR.0b013e3180db2949]
55 Manabe N, Tanaka T, Hata J, Kusunoki H, Haruma K. Pathophysiology underlying irritable bowel syndrome--from the viewpoint of dysfunction of autonomic nervous system activity. *J Smooth Muscle Res* 2009; 45: 15-23 [PMID: 19377269 DOI: 10.1540/jsmr.45.15]
56 Tjong YW, Ip SP, Lao L, Wu J, Fong HH, Sung JJ, Berman B, Che CT. Role of neuronal nitric oxide synthase in colonic distension-induced hyperalgesia in distal colon of neonatal maternal separated male rats. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 666-e278 [PMID: 21410601 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01697.x]
57 Woods JR, Mo H, Bieberich AA, Alavanja T, Colby DA. Amino-derivatives of the sesquiterpene lactone class of natural products as prodrugs. *Med Chem Comm* 2013; 4: 27-33 [PMID: 22029741 DOI: 10.1039/c2md20172k]
58 Dirsch VM, Stuppner H, Ellmerer-Müller EP, Vollmar AM. Structural requirements of sesquiterpene lactones to inhibit LPS-induced nitric oxide synthesis in RAW 264.7 macrophages. *Bioorg Med Chem* 2000; 8: 2747-2753 [PMID: 11131166 DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00202-9]
59 Chun J, Choi RJ, Khan S, Lee DS, Kim YC, Nam YJ, Lee DU, Kim YS. Alantolactone suppresses inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by down-regulating NF-κB, MAPK and AP-1 via the MyD88 signaling pathway in LPS-activated RAW 264.7 cells. *Int Immunopharmacol* 2012; 14: 375-383 [PMID: 22940184 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.08.011]
60 Kerckhoffs AP, Ter Linde JJ, Akkermans LM, Samsom M. Trypsinogen IV, serotonin transporter transcript levels and serotonin content are increased in small intestine of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 900-907 [PMID: 18363639 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01100.x]
61 Whitehead WE, Palsson OS, Gangarosa L, Turner M, Tucker J. Lubiprostone does not influence visceral pain thresholds in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 944-e400 [PMID: 21914041 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01776.x]
62 Yin Y, Zhong L, Wang JW, Zhao XY, Zhao WJ, Kuang HX. Tong Xie Yao Fang relieves irritable bowel syndrome in rats via mechanisms involving regulation of 5-hydroxytryptamine and substance P. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4536-4546 [PMID: 25914462 DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4536]
63 Tjong Y, Ip S, Lao L, Fong HH, Sung JJ, Berman B, Che C. Analgesic effect of Coptis chinensis rhizomes (Coptidis Rhizoma) extract on rat model of irritable bowel syndrome. *J Ethnopharmacol* 2011; 135: 754-761 [PMID: 21511022 DOI: 10.1016/j.jep.2011.04.007]
64 Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 613-621 [PMID: 24425100 DOI: 10.1007/s10151-013-1106-8]
65 Humphrey PP, Bountra C, Clayton N, Kozlowski K. Review article: the therapeutic potential of 5-HT3 receptor antagonists in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 2: 31-38 [PMID: 10429738 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00003.x-i2]
66 Thompson CA. Alosetron withdrawn from market. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 13 [PMID: 11194127]
67 Appel S, Kumle A, Meier R. Clinical pharmacodynamics of SDZ HTF 919, a new 5-HT4 receptor agonist, in a model of slow colonic transit. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 546-555 [PMID: 9390111 DOI: 10.1016/S0009-9236(97)90050-3]
68 Mittra S, Datta A, Singh SK, Singh A. 5-Hydroxytryptamine-inhibiting property of Feverfew: role of parthenolide content. *Acta Pharmacol Sin* 2000; 21: 1106-1114 [PMID: 11603284]
69 Palsson OS, Morteau O, Bozymski EM, Woosley JT, Sartor RB, Davies MJ, Johnson DA, Turner MJ, Whitehead WE. Elevated vasoactive intestinal peptide concentrations in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1236-1243 [PMID: 15387352 DOI: 10.1023/B:DDAS.0000037818.64577.ef]
70 Simrén M, Stotzer PO, Sjövall H, Abrahamsson H, Björnsson ES. Abnormal levels of neuropeptide Y and peptide YY in the colon in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 55-62 [PMID: 12544695 DOI: 10.1097/00042737-200301000-00010]
71 Del Valle-Pinero AY, Sherwin LB, Anderson EM, Caudle RM, Henderson WA. Altered vasoactive intestinal peptides expression in irritable bowel syndrome patients and rats with trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 155-163 [PMID: 25574088 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.155]
72 Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1499-1506 [PMID: 11374689 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03804.x]
73 Narducci F, Bassotti G, Granata MT, Pelli MA, Gaburri M, Palumbo R, Morelli A. Colonic motility and gastric emptying in patients with irritable bowel syndrome. Effect of pretreatment with octylonium bromide. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 241-246 [PMID: 3948628 DOI: 10.1007/BF01318114]
74 Portincasa P, Moschetta A, Baldassarre G, Altomare DF, Palasciano G. Pan-enteric dysmotility, impaired quality of life and alexithymia in a large group of patients meeting ROME II criteria for irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2293-2299 [PMID: 14562396 DOI: 10.3748/wjg.v9.i10.2293]
75 Small PK, Loudon MA, Hau CM, Noor N, Campbell FC. Large-scale ambulatory study of postprandial jejunal motility in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 39-47 [PMID: 9018765 DOI: 10.3109/00365529709025061]
76 Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment*

Pharmacol Ther 2001; 15: 355-361 [PMID: 11207510 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x]
77 Rollinger JM, Mocka P, Zidorn C, Ellmerer EP, Langer T, Stuppner H. Application of the in combo screening approach for the discovery of non-alkaloid acetylcholinesterase inhibitors from Cichorium intybus. *Curr Drug Discov Technol* 2005; 2: 185-193 [PMID: 16472227 DOI: 10.2174/15701630548668555]
78 Funakami Y, Itoh E, Hata T, Wada T, Ichida S. Specific alternation of rhythm in temperature (SART) stress-induced irritable bowel syndrome-like changes in mice and effects of drugs. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 1545-1549 [PMID: 20823572 DOI: 10.1248/bpb.33.1545]
79 Yamahara J, Chisaka T Huang Q, Kishi K, Kobayashi H, Kawahara Y. Gastrointestinal motility enhancing effect of saussureae radix. *Phytother Res* 1990; 4: 160-161 [DOI: 10.1002/ptr.2650040408]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1633-1639

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1633

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

预转移龛形成——肿瘤转移研究新方向

吴思凡, 郑琼丹, 崔杰峰

吴思凡, 郑琼丹, 崔杰峰, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032

崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 主要从事肝癌转移复发临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573019.

作者贡献分布: 文献搜集、论文撰写及投稿由吴思凡完成; 郑琼丹进行文献搜集; 崔杰峰对文章的框架构思、写作进行指导与修改.

通讯作者: 崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 200032, 上海市枫林路180号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所.
cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn
电话: 021-64041990-2137

收稿日期: 2017-03-26
修回日期: 2017-04-14
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-06-28

Pre-metastatic niche: A new research direction of tumor metastasis

Si-Fan Wu, Qiong-Dan Zheng, Jie-Feng Cui

Si-Fan Wu, Qiong-Dan Zheng, Jie-Feng Cui, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573019.

Correspondence to: Jie-Feng Cui, Researcher, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, 180 Fenglin Road, Shanghai 200032, China. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

Received: 2017-03-26
Revised: 2017-04-14
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-06-28

Abstract

Present studies on cancer metastasis mainly focus on the effects of tumor microenvironment on the malignant properties of tumor cells. However, the formation of primary tumor-induced "pre-metastatic niche" and its significance in the process of tumor metastasis remain largely unknown. The identification of primary tumor-derived soluble factors, vesicles, exosomes and recruited bone marrow-derived cells in different tumor animal models have led to the acquisition of a large amount of experimental evidence to support the critical role of pre-metastatic niche in facilitating metastasis formation in the metastatic target organ. This paper reviews the initiation factors, cell components, formation and regulation of pre-metastatic niches, as well as its effects on metastasis, and discusses its potential clinical implication and the challenges faced.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pre-metastatic niche; Cancer; Metastasis

Wu SF, Zheng QD, Cui JF. Pre-metastatic niche: A new research direction of tumor metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1633-1639 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1633.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1633

摘要

肿瘤侵袭转移研究目前多聚焦肿瘤微环境对肿瘤细胞恶性生物学行为的调控解析, 而针对肿瘤细胞定植转移靶器官前, 由原发瘤诱导靶器官"土壤"微环境改变形成"预

背景资料
预转移龛假说是肿瘤转移研究近来形成的新学说, 由于其将三种经典转移理论实现了较好汇集与融合, 成为目前肿瘤转移研究的一个新的增长点.

同行评议者
池肇春, 教授, 主任医师, 青岛市市立医院消化内科; 吴晓玲, 副主任医师, 成都军区总医院消化内科

研发前沿
肿瘤预转移龛参与消化系肿瘤的研究尚处起步阶段, 预转移龛形成、调控等基本机制仍为目前研究重点.

转移龛”的关注和认知却明显不足. 随着原发瘤来源肿瘤可溶性因子、膜泡、外泌体, 及募集骨髓衍生细胞在不同肿瘤动物模型转移靶器官中相继鉴定发现, 预转移龛加速促成转移在靶器官实现获得越来越多实验上的验证与支撑. 本文对肿瘤预转移龛形成的始动因素、细胞组分、形成调控、促转移发生机制进行总结综述, 并讨论预转移龛潜在的临床意义及其面临的挑战.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 预转移龛; 肿瘤; 转移

核心提要: 本文对预转移龛形成的始动因素, 细胞组分, 调控机制, 促转移机制等相关进展进行总结综述, 特别介绍其在消化系肿瘤动物模型的鉴定及其潜在应用价值, 提出预转移龛研究面临的问题与挑战.

吴思凡, 郑琼丹, 崔杰峰. 预转移龛形成——肿瘤转移研究新方向. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1633-1639 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1633.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1633

0 引言

超过90%以上恶性肿瘤治疗失败的原因是治疗后的转移复发[1], 转移和复发目前依然是制约临床进一步提高恶性肿瘤治疗效果与预后的最大障碍. 在对恶性肿瘤转移认识的历史进程中, 有三个具有里程碑意义经典学说, 包括1889年Paget[2]以不同组织器官(适宜土壤)对同一肿瘤(种子)转移机会不均等所提出的“种子和土壤学说”, 1928年, Ewing[3]以器官的血流、淋巴的引流方向解释转移所提出的“解剖机制学说”或“转移流体动力学学说”, 以及1976年Bross等[4]以多步骤、多因素, 似多阶梯瀑布形容复杂转移过程所提出的“转移瀑布学说”. 上述这些学说对肿瘤转移基本理论形成及转移基础实验研究均起到积极的推动. 2005年, Kaplan等[5]首次提出“预转移龛(pre-metastatic niche)”的概念假说, 认为来源于原发瘤释放的可溶因子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和胎盘生长因子进入体循环, 到达远处特定靶器官后, 使靶器官固有的成纤维细胞产生纤连蛋白, 可动员并诱导特定一群骨髓衍生细胞[VEGFR$^+$VLA-4$^+$的造血干细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)]到达靶器官, 募集于此的HPCs与定植此处的纤维细胞相互作用, 使靶器官中基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)和基质金属蛋白酶9(matrix metallopeptidase 9, MMP-9)表达增加, 前者吸引CXCR4$^+$的循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)在此转移部位的黏附, 后者促进靶器官组织局部微环境重塑, 使之更适合CTCs的定植和生长. 随后, 其他一些肿瘤来源可溶性因子(tumor-derived soluble factors, TDSFs)、膜泡、外泌体以及募集的骨髓衍生细胞(bone marrow-derived cells, BMDCs)等在不同肿瘤动物模型转移靶器官中的相继鉴定发现, 使该假说进一步获得了实验上的验证与支持. 原发瘤向转移部位派去“特使”, 诱导转移靶器官形成特定“土壤”微环境(预转移龛), 决定CTCs在靶器官的黏附、定植和生长, 成为靶器官转移灶形成关键“限速”节点. 预转移龛学说不仅在理论上补充更新了古老的“土壤”学说, 更使种子土壤学说、转移流体动力学说及转移瀑布学说三种理论呈现较好的汇集与融合, 成为未来肿瘤转移研究新的增长点. 本文对预转移龛形成始动因素, 细胞组分、形成调控及促转移机制等相关进展进行综述, 探讨预转移龛潜在临床意义及其面临的挑战.

1 预转移龛形成的诱导因素

原发瘤分泌TDSFs在诱导预转移龛形成过程中扮演着重要角色. 局部缺氧和炎性是实体肿瘤常见的显著微环境特征, 肿瘤细胞为适应周边缺氧和炎性环境, 一般会发生适应性病理改变, 使肿瘤细胞自身侵袭转移恶性特征明显增强, 同时释放TDSFs, 诱导转移靶器官预转移龛形成[6,7]. 局部缺氧可导致原发瘤赖氨酰氧化酶家族蛋白(LOXs)表达、分泌增加. 分泌的LOXs随血循环到达远处靶器官, 促进靶器官基质重塑[8]. 小鼠乳腺癌模型中, LOX、LOXL2、LOXL4不仅可催化肺组织胶原交联, 还可动员招募CD45$^+$/CD11b$^+$的BMDCs到转移靶器官肺组织[9,10], 促进肺组织预转移龛形成. 缺氧诱导因子-1表达增加也可激活CAIX/核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)/G-CSF信号通路, 原发瘤分泌G-CSF进入循环, 动员招募粒

细胞髓样抑制细胞到达肺组织, 诱发预转移龛形成[11]. 在小鼠Lewis肺癌及黑色素瘤模型中, 原发瘤来源S100A8、S100A9诱导肺组织的血管内皮细胞及巨噬细胞产生血清淀粉样蛋白A3(serum amyloid 3, SAA3), 招募Mac^+的骨髓细胞; 另外, 在肺组织内皮细胞及巨噬细胞中, TLR-4可作为SAA3的受体, SAA3与之作用后激发NF-κB信号通路, 促进预转移龛形成[12,13]. 肿瘤来源趋化因子在诱发预转移龛形成中也显示重要意义. 在小鼠乳腺癌和黑色素瘤模型中, 原发瘤来源趋化因子单核细胞趋化蛋白1/趋化因子配体CCL2, 通过两种机制诱导预转移龛形成: (1)动员招募BMDCs, 尤其是$CD11b^+$、$Ly6C^{med}$/$Ly6G^+$骨髓细胞和$CD3^-$/$NK1.1^+$免疫细胞; (2)显著降低靶器官中自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的数量, 使其抗肿瘤作用削弱以利于转移形成[14]. 在结肠癌中, 原发瘤来源基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinases1, TIMP-1)增加肝组织中的SDF-1, 介导肝脏对中性粒细胞招募, 诱导靶器官肝脏预转移龛形成[15]. 此外, 其他一些TDSFs, 如转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β), 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α), 成骨N-钙黏连蛋白(osteogenic N-cadherin)[16-18]等也可诱导恶性肿瘤预转移龛形成. 综上, 原发瘤来源TDSFs随血循环到达转移靶器官后, 通过促进靶器官对多种BMDCs招募, 并与靶器官固有间质细胞相互作用, 改变靶器官“土壤”基质微环境而形成预转移龛.

除原发瘤分泌可溶性细胞因子、趋化因子外, 肿瘤来源胞外膜泡(extracellular vesicles, EVs)在诱导预转移龛形成中也发挥不可忽视的作用. 携带生理或病理性的mRNA、小RNA、microRNA和蛋白质的EVs, 通过受体-配体方式与靶细胞相互作用, 不仅可通过直接刺激, 也可通过将表面受体转移至靶细胞的间接方式改变靶细胞的生物学行为. 肿瘤细胞分泌大量EVs并不只是停留肿瘤间质中, 也进入血液循环, 到达远处靶器官发挥更为关键作用[19]. 肿瘤来源胞外膜泡主要分为外泌体和微泡. 他们可通过多种方式诱发预转移龛形成, 如通过抑制靶器官中免疫细胞[树突状细胞(dendritic cells, DCs)、NK、T淋巴细胞]功能[20-23]. 胰腺癌细胞来源的含巨噬细胞迁移抑制因子的外泌体被肝脏Kupffer细胞摄取, 导致后者分泌TGF-β及肝星状细胞纤连蛋白产生增加, 促进肝脏对骨髓来源巨噬细胞招募[24]. 原发瘤来源的外泌体携带特定整合素分子, 被肺成纤维细胞及上皮细胞、肝脏Kupffer细胞、脑上皮细胞摄取, 使得Src磷酸化并增加促炎因子S100表达, 诱导预转移龛形成[25]. 外泌体还可通过携带各种microRNA, 改变靶器官细胞间质, 改善其土壤环境[26]. 乳腺癌及宫颈癌细胞来源微泡中含有血管生成相关分子, 如成纤维细胞生长因子、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、血管生成素可激活靶器官固有内皮细胞蛋白激酶B磷酸化, 使靶器官形成利于血管生成的微环境, 促进肿瘤细胞的增殖和生长[27]. 综上, 原发瘤来源外泌体和微泡诱导预转移龛形成机制比肿瘤来源TDSFs更复杂, 近年已引起高度关注.

相关报道
近年对预转移龛的研究报道逐渐增多, 多种肿瘤来源可溶性因子(tumor-derived soluble factors, TDSFs)、膜泡、外泌体以及募集骨髓衍生细胞等在不同肿瘤动物模型转移靶器官中的相继鉴定发现, 使该假说进一步获得了实验上的验证与支持.

2 参与预转移龛形成的细胞组分

不同肿瘤预转移龛形成过程中, BMDCs招募一般被认为是转移靶器官共同病理改变. 被招募的骨髓衍生细胞与靶器官基质细胞相互作用, 产生各种生长因子、整合素、趋化因子、炎症介质、促血管生成分子、活性氧及活性氮等, 引起肿瘤细胞定植增殖, 血管生成, 以及免疫抑制[28,29]等. 近年来, 越来越多BMDCs被证实与恶性肿瘤预转移龛形成密切相关. 其中骨髓衍生抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是预转移龛构成常见细胞之一, MDSCs是免疫抑制骨髓细胞[30], 他的生理功能是在系统受到包括感染、创伤等损害时, 维持正常组织内环境. 原发瘤来源TDSFs和EVs可诱导靶器官对MDSCs招募, 促进肿瘤细胞定植生长、血管生成, 亦可破坏免疫监视机制, 促进转移发生. 乳腺癌和黑色素瘤小鼠模型中, 招募至肺组织的$Gr\text{-}1^+$/$CD11b^+$ MDSCs表达趋化因子配体CCL9, 其在TGF-β信号通路中发挥重要作用, 促进肿瘤细胞定植及转移灶形成[31]. 在小鼠乳腺癌模型中, $Gr\text{-}1^+$/$CD11b^+$ MDSCs刺激肺组织促炎因子及MMP-9释放, 使肺组织基质、血管重塑, 更适合肿瘤细胞黏附、增殖, 有利于转移实现[32]. 胰腺癌产生的TDSFs动员招募骨髓来源转移相关巨噬细胞到达肝脏, 巨噬细胞分泌颗粒体蛋白活化肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC), 使其向肌成纤维

创新盘点

预转移龛参与肿瘤转移的研究尚处起步阶段, 预转移龛形成、调控等许多基本问题依然没有解决, 针对预转移龛形成的相关研究必然成为肿瘤转移的一个新的研究方向.

细胞转变, 分泌骨膜蛋白, 促进胶原沉积与交联, 使肝脏基质“土壤”更适合CTCs定植、生长[33]. 中性粒细胞也是预转移龛常见细胞之一, 在小鼠乳腺癌模型中, 癌细胞分泌G-CSF使肺组织招募中性粒细胞增加, 其表达转移关联蛋白如Bv8、MMP-9、S100A8、S100A9等, 促进肺预转移龛形成, 有利于CTCs溢出血管、定植及转移灶形成[34]. 另外, 预转移龛中MDSCs还可破坏免疫监视来促进CTCs定植和生长, 如干扰DCs抗原提呈功能[35], 影响T细胞活化[36], M1巨噬细胞极化[37], 及抑制NK细胞的细胞毒性[38]等.

除招募的骨髓衍生细胞外, 靶器官组织中其他一些细胞, 与BMDCs相互作用, 也参与构建肿瘤预转移龛形成. 在结肠恶性肿瘤中, HSCs可促进肝脏预转移龛形成. HSCs在预转移龛中由静息状态分化为肌成纤维细胞, 表达层黏连蛋白, 且可伸出伪足与血管内皮细胞相互作用, 促进血管生成[39]. HSCs还可分泌大量IL-1a、VEGF、TGF-β等细胞因子来促进转移发生[40]. 成骨细胞在骨ECM重塑及肿瘤骨转移中发挥重要作用, 在TDSFs如SICAM1作用下, 成骨细胞中microRNA表达改变, 抑制成骨细胞分化, 促进骨转移形成[41]. 内皮细胞在预转移龛形成过程中也发挥重要作用. 靶器官中内皮细胞产生ANG-2、黏附分子、趋化因子等可促进招募CCR^+Tie2^-巨噬细胞, 诱导炎症环境产生及血管生成[42]. VEGF可诱导小鼠肺微血管内皮细胞产生前列腺素E_2, 促进乳腺癌细胞的黏附[43]. 此外, Treg细胞可在预转移龛聚集, 发挥类似MDSCs的作用, 如抑制肿瘤相关抗原提呈, 或干扰细胞毒性T细胞功能[44], 发挥促进转移的功能.

3 预转移龛在消化系肿瘤动物模型中的鉴定及其潜在应用价值

预转移龛形成是转移最终实现的限速步骤, 尽管预转移龛在多种肿瘤动物模型中被不断鉴定证实, 但消化系肿瘤证据目前依然相对较少. TIMP-1是一种原发瘤来源可溶性因子, 以往研究发现TIMP-1与结肠癌患者转移有关, Seubert等[15]证实TIMP-1与肝脏预转移龛形成的关系. 在小鼠结肠癌模型中, 血清中TIMP-1升高诱导结肠癌细胞向肝脏迁移. 原位瘤来源的TIMP-1使肝脏预转移龛形成标志性分子如SDF-1、FN1、TGF-β1、Upa、S100A8等, 以及招募到肝脏的$Ly6G^+$中性粒细胞均较对照组明显增加, 而SDF-1/CXCR4抑制剂干预后, 肝脏招募的$Ly6G^+$中性粒细胞及定植的肿瘤细胞均明显减少, 说明血清中TIMP-1增加使肝脏中SDF-1表达增加, 招募$CXCR4^+/Ly6G^+$中性粒细胞到达肝脏, 促进肝脏预转移龛形成, 但上述变化在小鼠肺脏并未检测到, 解释了结肠癌肝转移的靶向性. Zhang等[45]发现, 在大鼠结肠癌模型中, 招募至肝脏的$CD133^+$ HUHPCs增加, 诱发预转移龛形成, 促进循环肿瘤细胞定植肝脏形成转移灶.

Hoshino等[25]发现, 在胰腺癌和乳腺癌中, 原发瘤来源外泌体携带的整合素对转移靶向性具有重要作用. 胰腺癌来源含整合素$\alpha_v\beta_5$的外泌体被肝Kupffer细胞摄取, 促进S100促炎因子家族蛋白产生, 在肝脏形成适合肿瘤细胞生存的微环境, 促进胰腺癌肝转移发生; 而乳腺癌来源含整合素$\alpha_6\beta_4$的外泌体被肺组织中成纤维细胞和内皮细胞摄取, 同样促进炎性因子的释放, 促进乳腺癌肺转移的发生. 上述发现不仅解释了不同类型恶性肿瘤转移靶向性不同外, 还为含不同整合素亚型外泌体作为肿瘤转移早诊及干预靶点提供了可能, 显示出潜在临床应用价值. Jung等[46]发现, CD44v6和外泌体在促进胰腺癌淋巴结及肺脏预转移龛形成过程中发挥协同作用, 在大鼠胰腺癌模型中, 敲除CD44v4-v7基因的大鼠形成的转移灶显著减少, 而将含有CD44v6和外泌体的细胞培养上清通过足底注射入大鼠体内, 可促进淋巴结和肺脏预转移龛形成, 从而促进CD44v4-v7敲除的细胞的定植. Steele等[47]报道, 在敲除趋化因子受体CXCR2的胰腺导管腺癌动物模型中, 肝脏转移发生率明显减少, 而在胰腺导管癌患者中, CXCR2表达与生存率呈负相关. 表达CXCR2的$Ly6G^+$的中性粒细胞及MDSCs被动员招募到肝脏, 使肝脏中CXCR2增加, 促进预转移龛形成, 而且抑制CXCR2表达可增加肝脏组织中$CD3^+$T细胞浸润, 增强免疫监视功能, 抑制转移形成. 另外, CXCR2抑制剂与化疗药物或其他靶向药共同使用, 可增加化疗药、靶向药疗效, 显示出较好临床应用价值. Park等[48]发现, 在原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)裸鼠模型中, 原发瘤细胞中转录因子FoxM1b表达增加, 上调LOX和LOXL2

的表达, 诱发肺预转移龛的形成, 促进转移发生. Wong等[49]发现, 在大鼠HCC模型中, LOXL2可通过促进肺组织胶原纤维交联, 使其细胞外基质发生重塑, 促进BMDCs向肺迁移, 参与预转移龛形成, 诱导肺转移的发生. Otto等[50]研究证实食管癌淋巴结预转移龛的存在, 并提出其潜在诊断和治疗价值, 然而, 预转移龛形成诊疗价值的应用依然需要大规模临床标本的验证与支撑.

4 展望

预转移龛参与消化系肿瘤转移的相关研究尚处起步阶段, 且目前预转移龛形成、调控等许多基本问题依然没有解决, 预转移龛也仅在动物模型中证实, 检测手段的匮乏使人体预转移龛存在仍未明确. 此外, 预转移龛是否存在于所有类型的消化系肿瘤? 预转移龛形成与原发瘤恶性特征相关性? 切除原发肿瘤后, 预转移龛是否持续存在并对复发影响? 预转移龛形成复杂调控网络, 及其干预重点都是未来深入研究和探索的重要方向.

应用要点

不同肿瘤动物模型转移靶器官预转移龛的相继鉴定与证实, 为从预转移龛角度进行诊断、干预提供了可能, 也开辟了肿瘤转移诊治的新路径.

5 参考文献

1 Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127: 679-695 [PMID: 17110329 DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001]
2 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]
3 Ewing J. Neoplastic Diseases. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1928
4 Bross IDJ, Blumenson LE. Metastatic sites that produce generalized cancer: identification and kinetics of generalizing sites. In: Weiss L(ed). Fundamental aspects of metastasis. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1976: 359-375
5 Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, MacDonald DD, Jin DK, Shido K, Kerns SA, Zhu Z, Hicklin D, Wu Y, Port JL, Altorki N, Port ER, Ruggero D, Shmelkov SV, Jensen KK, Rafii S, Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; 438: 820-827 [PMID: 16341007 DOI: 10.1038/nature04186]
6 Sceneay J, Smyth MJ, Möller A. The pre-metastatic niche: finding common ground. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32: 449-464 [PMID: 23636348 DOI: 10.1007/s10555-013-9420-1]
7 Liu Y, Cao X. Characteristics and Significance of the Pre-metastatic Niche. *Cancer Cell* 2016; 30: 668-681 [PMID: 27846389 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.011]
8 Wang TH, Hsia SM, Shieh TM. Lysyl Oxidase and the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci* 2016; 18: pii E62 [PMID: 28036074 DOI: 10.3390/ijms18010062]
9 Wong CC, Gilkes DM, Zhang H, Chen J, Wei H, Chaturvedi P, Fraley SI, Wong CM, Khoo US, Ng IO, Wirtz D, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16369-16374 [PMID: 21911388 DOI: 10.1073/pnas.1113483108]
10 Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, Lang G, Bird D, Koong A, Le QT, Giaccia AJ. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell* 2009; 15: 35-44 [PMID: 19111879 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.11.012]
11 Chafe SC, Lou Y, Sceneay J, Vallejo M, Hamilton MJ, McDonald PC, Bennewith KL, Möller A, Dedhar S. Carbonic anhydrase IX promotes myeloid-derived suppressor cell mobilization and establishment of a metastatic niche by stimulating G-CSF production. *Cancer Res* 2015; 75: 996-1008 [PMID: 25623234 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3000]
12 Hiratsuka S, Watanabe A, Sakurai Y, Akashi-Takamura S, Ishibashi S, Miyake K, Shibuya M, Akira S, Aburatani H, Maru Y. The S100A8-serum amyloid A3-TLR4 paracrine cascade establishes a pre-metastatic phase. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 1349-1355 [PMID: 18820689 DOI: 10.1038/ncb1794]
13 Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, Maru Y. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1369-1375 [PMID: 17128264 DOI: 10.1038/ncb1507]
14 Sceneay J, Chow MT, Chen A, Halse HM, Wong CS, Andrews DM, Sloan EK, Parker BS, Bowtell DD, Smyth MJ, Möller A. Primary tumor hypoxia recruits CD11b+/Ly6Cmed/Ly6G+ immune suppressor cells and compromises NK cell cytotoxicity in the premetastatic niche. *Cancer Res* 2012; 72: 3906-3911 [PMID: 22751463 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3873]
15 Seubert B, Grünwald B, Kobuch J, Cui H, Schelter F, Schaten S, Siveke JT, Lim NH, Nagase H, Simonavicius N, Heikenwalder M, Reinheckel T, Sleeman JP, Janssen KP, Knolle PA, Krüger A. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 creates a premetastatic niche in the liver through SDF-1/CXCR4-dependent neutrophil recruitment in mice. *Hepatology* 2015; 61: 238-248 [PMID: 25131778 DOI: 10.1002/hep.27378]
16 Olkhanud PB, Damdinsuren B, Bodogai M, Gress RE, Sen R, Wejksza K, Malchinkhuu E, Wersto RP, Biragyn A. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting $CD4^+$ T cells to T-regulatory cells. *Cancer Res* 2011; 71: 3505-3515 [PMID: 21444674 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4316]
17 Tomita T, Sakurai Y, Ishibashi S, Maru Y. Imbalance of Clara cell-mediated homeostatic inflammation is involved in lung metastasis. *Oncogene* 2011; 30: 3429-3439 [PMID: 21399660 DOI: 10.1038/onc.2011.53]
18 Wang H, Yu C, Gao X, Welte T, Muscarella AM, Tian L, Zhao H, Zhao Z, Du S, Tao J, Lee B, Westbrook TF, Wong ST, Jin X, Rosen JM,

名词解释

预转移龛(pre-metastatic niche): 在肿瘤细胞黏附定植靶器官前, 来源于原发瘤释放的TDSFs、膜泡进入体循环, 到达远处靶器官诱导其发生系列细胞、分子改变, 形成特定的组织微环境更适合肿瘤细胞在靶器官的定植与生长, 即预转移龛.

Osborne CK, Zhang XH. The osteogenic niche promotes early-stage bone colonization of disseminated breast cancer cells. *Cancer Cell* 2015; 27: 193-210 [PMID: 25600338 DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.017]

19 Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 139-146 [PMID: 21251983 DOI: 10.1016/j.semcancer.2011.01.002]

20 Do TH, Johnsen HE, Kjaersgaard E, Taaning E, Svane IM. Impaired circulating myeloid DCs from myeloma patients. *Cytotherapy* 2004; 6: 196-203 [PMID: 15203976 DOI: 10.1080/14653240410006004]

21 Liu C, Yu S, Zinn K, Wang J, Zhang L, Jia Y, Kappes JC, Barnes S, Kimberly RP, Grizzle WE, Zhang HG. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function. *J Immunol* 2006; 176: 1375-1385 [PMID: 16424164 DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1375]

22 Huber V, Fais S, Iero M, Lugini L, Canese P, Squarcina P, Zaccheddu A, Colone M, Arancia G, Gentile M, Seregni E, Valenti R, Ballabio G, Belli F, Leo E, Parmiani G, Rivoltini L. Human colorectal cancer cells induce T-cell death through release of proapoptotic microvesicles: role in immune escape. *Gastroenterology* 2005; 128: 1796-1804 [PMID: 15940614 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.045]

23 Valenti R, Huber V, Filipazzi P, Pilla L, Sovena G, Villa A, Corbelli A, Fais S, Parmiani G, Rivoltini L. Human tumor-released microvesicles promote the differentiation of myeloid cells with transforming growth factor-beta-mediated suppressive activity on T lymphocytes. *Cancer Res* 2006; 66: 9290-9298 [PMID: 16982774 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1819]

24 Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]

25 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, Molina H, Kohsaka S, Di Giannatale A, Ceder S, Singh S, Williams C, Soplop N, Uryu K, Pharmer L, King T, Bojmar L, Davies AE, Ararso Y, Zhang T, Zhang H, Hernandez J, Weiss JM, Dumont-Cole VD, Kramer K, Wexler LH, Narendran A, Schwartz GK, Healey JH, Sandstrom P, Labori KJ, Kure EH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, de Sousa M, Kaur S, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Brady MS, Fodstad O, Muller V, Pantel K, Minn AJ, Bissell MJ, Garcia BA, Kang Y, Rajasekhar VK, Ghajar CM, Matei I, Peinado H, Bromberg J, Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015; 527: 329-335 [PMID: 26524530 DOI: 10.1038/nature15756]

26 Sánchez CA, Andahur EI, Valenzuela R, Castellón EA, Fullá JA, Ramos CG, Triviño JC. Exosomes from bulk and stem cells from human prostate cancer have a differential microRNA content that contributes cooperatively over local and pre-metastatic niche. *Oncotarget* 2016; 7: 3993-4008 [PMID: 26675257 DOI: 10.18632/oncotarget.6540]

27 Pasquier J, Thawadi HA, Ghiabi P, Abu-Kaoud N, Maleki M, Guerrouahen BS, Vidal F, Courderc B, Ferron G, Martinez A, Al Sulaiti H, Gupta R, Rafii S, Rafii A. Microparticles mediated cross-talk between tumoral and endothelial cells promote the constitution of a pro-metastatic vascular niche through Arf6 up regulation. *Cancer Microenviron* 2014; 7: 41-59 [PMID: 24424657 DOI: 10.1007/s12307-013-0142-2]

28 Chioda M, Peranzoni E, Desantis G, Papalini F, Falisi E, Solito S, Mandruzzato S, Bronte V. Myeloid cell diversification and complexity: an old concept with new turns in oncology. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30: 27-43 [PMID: 21267772 DOI: 10.1007/s10555-011-9268-1]

29 Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 285-293 [PMID: 19308068 DOI: 10.1038/nrc2621]

30 Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 739-752 [PMID: 24060865 DOI: 10.1038/nrc3581]

31 Yan HH, Jiang J, Pang Y, Achyut BR, Lizardo M, Liang X, Hunter K, Khanna C, Hollander C, Yang L. CCL9 Induced by TGFβ Signaling in Myeloid Cells Enhances Tumor Cell Survival in the Premetastatic Organ. *Cancer Res* 2015; 75: 5283-5298 [PMID: 26483204 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2282-T]

32 Yan HH, Pickup M, Pang Y, Gorska AE, Li Z, Chytil A, Geng Y, Gray JW, Moses HL, Yang L. Gr-1+CD11b+ myeloid cells tip the balance of immune protection to tumor promotion in the premetastatic lung. *Cancer Res* 2010; 70: 6139-6149 [PMID: 20631080 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0706]

33 Erez N. Fibroblasts form a hospitable metastatic niche in the liver. *Nat Cell Biol* 2016; 18: 465-466 [PMID: 27117331 DOI: 10.1038/ncb3352]

34 Wu CF, Andzinski L, Kasnitz N, Kröger A, Klawonn F, Lienenklaus S, Weiss S, Jablonska J. The lack of type I interferon induces neutrophil-mediated pre-metastatic niche formation in the mouse lung. *Int J Cancer* 2015; 137: 837-847 [PMID: 25604426 DOI: 10.1002/ijc.29444]

35 Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 253-268 [PMID: 22437938 DOI: 10.1038/nri3175]

36 Mazzoni A, Bronte V, Visintin A, Spitzer JH, Apolloni E, Serafini P, Zanovello P, Segal DM. Myeloid suppressor lines inhibit T cell responses by an NO-dependent mechanism. *J Immunol* 2002; 168: 689-695 [PMID: 11777962 DOI: 10.4049/jimmunol.168.2.689]

37 Sinha P, Clements VK, Ostrand-Rosenberg S. Reduction of myeloid-derived suppressor cells and induction of M1 macrophages facilitate the rejection of established metastatic disease. *J*

Immunol 2005; 174: 636-645 [PMID: 15634881 DOI: 10.4049/jimmunol.174.2.636]
38 Liu C, Yu S, Kappes J, Wang J, Grizzle WE, Zinn KR, Zhang HG. Expansion of spleen myeloid suppressor cells represses NK cell cytotoxicity in tumor-bearing host. *Blood* 2007; 109: 4336-4342 [PMID: 17244679 DOI: 10.1182/blood-2006-09-046201]
39 Eveno C, Hainaud P, Rampanou A, Bonnin P, Bakhouche S, Dupuy E, Contreres JO, Pocard M. Proof of prometastatic niche induction by hepatic stellate cells. *J Surg Res* 2015; 194: 496-504 [PMID: 25528682 DOI: 10.1016/j.jss.2014.11.005]
40 Mikuriya Y, Tashiro H, Kuroda S, Nambu J, Kobayashi T, Amano H, Tanaka Y, Ohdan H. Fatty liver creates a pro-metastatic microenvironment for hepatocellular carcinoma through activation of hepatic stellate cells. *Int J Cancer* 2015; 136: E3-E13 [PMID: 25053237 DOI: 10.1002/ijc.29096]
41 Ell B, Mercatali L, Ibrahim T, Campbell N, Schwarzenbach H, Pantel K, Amadori D, Kang Y. Tumor-induced osteoclast miRNA changes as regulators and biomarkers of osteolytic bone metastasis. *Cancer Cell* 2013; 24: 542-556 [PMID: 24135284 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.09.008]
42 Srivastava K, Hu J, Korn C, Savant S, Teichert M, Kapel SS, Jugold M, Besemfelder E, Thomas M, Pasparakis M, Augustin HG. Postsurgical adjuvant tumor therapy by combining anti-angiopoietin-2 and metronomic chemotherapy limits metastatic growth. *Cancer Cell* 2014; 26: 880-895 [PMID: 25490450 DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.005]
43 Liu S, Jiang M, Zhao Q, Li S, Peng Y, Zhang P, Han M. Vascular endothelial growth factor plays a critical role in the formation of the pre-metastatic niche via prostaglandin E2. *Oncol Rep* 2014; 32: 2477-2484 [PMID: 25333935 DOI: 10.3892/or.2014.3516]
44 von Boehmer H, Daniel C. Therapeutic opportunities for manipulating T(Reg) cells in autoimmunity and cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 51-63 [PMID: 23274471 DOI: 10.1038/nrd3683]
45 Zhang C, Zhou C, Wu XJ, Yang M, Yang ZH, Xiong HZ, Zhou CP, Lu YX, Li Y, Li XN. Human CD133-positive hematopoietic progenitor cells initiate growth and metastasis of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2014; 35: 2771-2777 [PMID: 25269803 DOI: 10.1093/carcin/bgu192]
46 Jung T, Castellana D, Klingbeil P, Cuesta Hernández I, Vitacolonna M, Orlicky DJ, Roffler SR, Brodt P, Zöller M. CD44v6 dependence of premetastatic niche preparation by exosomes. *Neoplasia* 2009; 11: 1093-1105 [PMID: 19794968 DOI: 10.1593/neo.09822]
47 Steele CW, Karim SA, Leach JD, Bailey P, Upstill-Goddard R, Rishi L, Foth M, Bryson S, McDaid K, Wilson Z, Eberlein C, Candido JB, Clarke M, Nixon C, Connelly J, Jamieson N, Carter CR, Balkwill F, Chang DK, Evans TR, Strathdee D, Biankin AV, Nibbs RJ, Barry ST, Sansom OJ, Morton JP. CXCR2 Inhibition Profoundly Suppresses Metastases and Augments Immunotherapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2016; 29: 832-845 [PMID: 27265504 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.014]
48 Park HJ, Gusarova G, Wang Z, Carr JR, Li J, Kim KH, Qiu J, Park YD, Williamson PR, Hay N, Tyner AL, Lau LF, Costa RH, Raychaudhuri P. Deregulation of FoxM1b leads to tumour metastasis. *EMBO Mol Med* 2011; 3: 21-34 [PMID: 21204266 DOI: 10.1002/emmm.201000107]
49 Wong CC, Tse AP, Huang YP, Zhu YT, Chiu DK, Lai RK, Au SL, Kai AK, Lee JM, Wei LL, Tsang FH, Lo RC, Shi J, Zheng YP, Wong CM, Ng IO. Lysyl oxidase-like 2 is critical to tumor microenvironment and metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 60: 1645-1658 [PMID: 25048396 DOI: 10.1002/hep.27320]
50 Otto B, Koenig AM, Tolstonog GV, Jeschke A, Klaetschke K, Vashist YK, Wicklein D, Wagener C, Izbicki JR, Streichert T. Molecular changes in pre-metastatic lymph nodes of esophageal cancer patients. *PLoS One* 2014; 9: e102552 [PMID: 25048826 DOI: 10.1371/journal.pone.0102552]

同行评价

本文讨论了肿瘤复发转移的可能机制, 观点新颖, 具有一定实用意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1640-1644

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1640

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

数字胃肠造影与腹部CT对胃癌的临床诊断

吴海利

背景资料

近年来，胃癌发病率每年呈显著性趋势上升，严重影响患者的日常生活质量. 目前临床诊断早期胃癌通常采用CT和数字胃肠造影进行确诊，两者均可对胃癌分期做出准确判断.

吴海利, 天津医科大学宝坻临床学院放射科 天津市 301800

吴海利, 初级医师, 主要从事普通放射学方面的研究.

作者贡献分布: 本文由吴海利独立完成.

通讯作者: 吴海利, 初级医师, 301800, 天津市宝坻区广川路8号, 天津医科大学宝坻临床学院放射科.
zhaojun222b@163.com

收稿日期: 2017-04-28
修回日期: 2017-05-09
接受日期: 2017-05-22
在线出版日期: 2017-06-28

Clinical diagnosis of gastric cancer by digital gastrointestinal radiography and abdominal CT

Hai-Li Wu

Hai-Li Wu, Department of Radiology, Baodi Institute of Clinical Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China

Correspondence to: Hai-Li Wu, Junior Physician, Department of Radiology, Baodi Institute of Clinical Medicine, Tianjin Medical University, 8 Guangchuan Road, Baodi District, Tianjin 301800, China. zhaojun222b@163.com

Received: 2017-04-28
Revised: 2017-05-09
Accepted: 2017-05-22
Published online: 2017-06-28

同行评议者

臧潞，副主任医师，上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科；丁永斌，主任医师，南京医科大学第一附属医院普外科

Abstract

AIM

To assess the value of digital gastrointestinal radiography and CT in the diagnosis of gastric cancer.

METHODS

Forty-two patients with gastric cancer who underwent CT and digital gastrointestinal radiography at our hospital from November 2015 to 2016 were enrolled in this study. The results of the two modalities were confirmed pathologically or surgically and then compared. The imaging features were also analyzed.

RESULTS

The digital gastrointestinal imaging showed 42 cases of patients with gastric cancer: display characteristics of digital gastrointestinal radiography detection: gastric ulcer 3 cases, gastric mucosal folds destruction in 2 cases, 6 cases, gastric intraluminal filling defect of gastric motility disappeared in 5 cases, 4 cases of coarctation of the stomach contour deformation; CT showed that 2 cases of liver metastasis of gastric cavity stenosis in 2 cases, 3 cases, 6 cases of gastric wall thickening, ascites and pyloric obstruction of gastric intraluminal mass 2 cases, stomach lymph node metastasis and abdominal aorta, hepatic portal area, portacaval space in 2 cases, 3 cases with pancreatic metastasis, enhanced scan showed 2 cases of abnormal gastric wall strengthening digital gastrointestinal radiography in diagnosis of gastric cancer. The sensitivity and specificity of digital gastrointestinal radiography in the diagnosis of gastric cancer were 96.61% and 77.50%, respectively, with a Kappa value of 0.768. CT had a sensitivity of 93.22% and a specificity of 72.50%, with a Kappa value of 0.742.

CONCLUSION

Both digital gastrointestinal radiography and CT in clinical diagnosis of gastric cancer have

their own advantages and disadvantages. CT is superior to digital gastrointestinal radiography in the evaluation of distant metastasis, tumor extent, lymph node status, and surgical indications.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digital gastrointestinal radiography; CT; Gastric cancer

Wu HL. Clinical diagnosis of gastric cancer by digital gastrointestinal radiography and abdominal CT. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1640-1644 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1640.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1640

摘要

目的

研究数字胃肠造影技术与腹部CT在临床中对胃癌的诊断价值.

方法

选取2015-11/2016-11经天津医科大学宝坻临床学院采用CT和数字胃肠检查胃癌的患者纳入42例, 检查结果均已得到病理学和临床手术证实. 比较两种检查结果并对影像学特点进行分析.

结果

经数字胃肠造影显示42例胃癌患者特征: 胃癌性溃疡3例、胃黏膜皱壁破坏2例、胃腔内充盈缺损6例、胃蠕动减弱消失5例、胃轮廓缩窄变形4例; CT检测显示: 肝脏转移2例、胃腔狭窄2例、胃壁增厚3例、腹水及幽门梗阻6例、胃腔内肿块2例、胃部淋巴结转移和腹部主动脉、肝门区、门腔静脉间隙2例、胰腺转移3例, 增强扫描可见胃壁强化异常2例. 数字胃肠造影特异度为77.50%、灵敏度96.61%, Kappa = 0.768; CT胃癌诊断特异度为72.50%、灵敏度93.22%, Kappa = 0.742; CT与数字胃肠造影均有较高的诊断率.

结论

数字胃肠造影与CT在临床中诊断胃癌各有优势和不足, 但CT对远处脏器转移转移和肿块范围、淋巴结的诊断及手术适应证评估明显优于数字胃肠造影, 两者结合值得临床推广应用.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 数字胃肠造影; CT; 胃癌

核心提要: CT诊断数据可对胃癌手术进行评估, 可有效观察到脏器和远处淋巴结转移; 通过数字胃肠造影可清晰观察到胃癌腔内的动态, 后期数字化图像经处理后照片质量较为清晰, 提高了临床诊断水平. 数字胃肠造影联合CT可改善患者生存率, 提高临床预后.

吴海利. 数字胃肠造影与腹部CT对胃癌的临床诊断. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1640-1644 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1640.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1640

0 引言

随着我国老龄化逐渐加重, 胃癌发病率也随之上升占胃部恶性肿瘤的95%. 胃癌早期无明显症状, 中期部分患者会出现厌食、腹痛、乏力及上腹正中及下腹部有压痛等症状. 胃癌发病年龄段多为50岁以上, 男女发病率为2∶1. 胃癌临床预后和胃癌病理分期、治疗、组织类型、部位及生物学等措施相关. 目前诊断胃癌应用胃镜结合病理活检可作为临床确诊依据[1,2]. CT与数字胃肠造影在诊断胃癌中具有较高的确诊率. 本研究采用数字胃肠造影和CT进行诊断并观察两种检测方法的准确性, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-11/2016-11在天津医科大学宝坻临床学院行完整胃部检查的患者纳入42例, 年龄39-78岁, 平均年龄47岁±3.81岁, 病程1-22 mo, 平均病程为7 mo±2.2 mo; 所纳入患者均采用CT和数字胃肠造影及病理活检. 数字胃肠造影检测显示: 胃癌性溃疡3例、胃黏膜皱壁破坏2例、胃腔内充盈缺损6例、胃蠕动减弱消失5例、胃轮廓缩窄变形4例; CT检测显示: 肝脏转移2例、胃腔狭窄2例、胃壁增厚3例、腹水及幽门梗阻6例、胃腔内肿块2例、胃部淋巴结转移和腹部主动脉、肝门区、门腔静脉间隙2例、胰腺转移3例, 增强扫描可见胃壁强化异常2例.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 上腹疼痛、食欲缺乏、恶心呕吐等; 排除标准: 患有心脑血管疾病、神经疾病等患者给予排除.

1.2.2 检查: 数字胃肠造影: 应用德国SIEMENS ICONOS R200数字胃肠造影X线机, 检查前12 h

研发前沿

目前临床常用CT检查对肠胃道的肿瘤具有一定的诊断价值, 他能够很好地观察患者消化道内外的情况以及附近器官有无发生转移. 而且对于一些向壁外或是壁间生长的胃肠道肿瘤, CT检查往往比内镜和消化道造影检查更具有优势. 数字胃肠造影对胃肠道疾病具有良好造影诊断. 两者结合应用还需进一步研究.

相关报道

韩建军等学者研究发现数字胃肠造影与多层螺旋CT在胃癌诊断具有良好的应用价值, 张爱农等研究发现数字胃肠造影联合螺旋CT在胃癌诊断具有良好的预后性和确诊率.

创新盘点
本文探讨了CT联合数字胃肠造影在临床诊断胃癌的合理应用，为今后临床提供重要诊断依据.

表 1 胃癌病理分期与数字胃肠造影和CT扫描T分期的比较 *n*(%)

病理分期	总例数(*n*)	检查方法		χ^2值	*P*值
		CT扫描	数字胃肠造影		
T分期					
T_1	8	5(11.90)	4(0.95)	0.079	>0.05
T_2	9	7(16.66)	5(11.90)	0.714	>0.05
T_3	11	7(16.66)	6(14.28)	0.857	>0.05
T_4	14	13(30.95)	11(26.19)	0.846	>0.05
合计	42	32(76.19)	26(61.90)	0.812	>0.05
N分期					
N_1	12	8(19.00)	7(16.66)	0.876	>0.05
N_2	10	7(16.66)	6(14.28)	0.857	>0.05
N_3	8	6(14.28)	4(0.95)	0.066	>0.05
N_4	12	9(21.42)	7(16.66)	0.777	>0.05
合计	42	30(71.42)	24(17.50)	8.005	>0.05

CT: 计算机断层扫描.

禁止患者饮用食水, 检查前给予患者200 mL硫酸钡混悬液, 5 min后给予3 g产气剂服用, 叮嘱患者连续翻动, 观察胃壁在不同角度和体位下的状态. CT检查: 采用飞利浦Brilliance16排螺旋CT机, 扫描前12 h禁止患者饮用食水, CT扫描前半小时口服500-1000 mL温水, 肘静脉注射碘海醇100 mL, 速度2.5-3.5 mL/s, 扫描时间为1-2 ms, 厚度5-10 mm, 间距10-12 mm.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行数据分析, 并采用Kappa一致性检验, Kappa<0, 为结果无实际意义; Kappa>0, 表示Kappa≥0.75为一致性具有实际意义. 采用TNM诊断准确性之间差异, 应用χ^2检验. 特异度 = 真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数)×100%, 灵敏度 = 真阳性人数/(真阴性人数+假阳性人数)×100%. *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 比较数字胃肠造影和CT扫描检测的Kappa指数 数字胃肠造影特异度为77.50%、灵敏度96.61%, Kappa = 0.768; CT胃癌诊断特异度为72.50%、灵敏度93.22%, Kappa = 0.742. Kappa证实两种诊断方法与病理检查结果一致性较高.

2.2 数字胃肠造影与CT准确率率的比较 术前病理分期显示: T_1 8例、T_2 9例、T_3 11例、T_4 14例; CT扫描与数字胃肠造影结合诊断准确率差异无统计学意义(*P*>0.05); 术后病理分期结果: N_1 12例、N_2 10例、N_3 8例、N_4 12例, 两种诊断方法准确性对比无显著差异(*P*>0.05, 表1). 结果显示, CT和数字胃肠造影对胃癌腔内病变具有较高确诊率, 在早期应用上述两种检测方法可有利于观察黏膜改变与胃动态情况. 研究显示, CT对胃癌性溃疡检测显著低于数字胃肠造影. CT除检查胃癌病变外, 还可观察胃周围脏器及淋巴结是否转移.

应用要点
CT联合数字造影术对早期胃癌淋巴结转移和脏器转移具有良好的评估，临床中单纯运用一种方法诊断，不能断定胃癌患者是否能接受手术治疗和准确评估胃癌分期，两种方法结合诊断胃癌可提高诊断率.

3 讨论

数字胃肠造影是目前临床中运用较广且分辨率较高的一种仪器, 是由数字图像处理器、影像增强器、高分辨率组成, 还可连续摄片获得多幅图像, 观察微小病变更加清晰, 本文有2例患者经检查显示早期胃癌局限性黏膜破坏较为清晰[3,4]. 数字胃肠造影可及时捕捉到微小变化, 还具备动态回放功能. 此方法对食管病变具有较高的特异度和灵敏度, 本研究12例贲门胃底癌应用数字胃肠造影技术检测可清晰观察到病变性质、大小及形态功能[5,6]. 数字成像对照片黑化度、测量具有较高的图像处理功能, 保证了图像清晰度. 数字胃肠造影因简单方便, 便于使用UP盘和光盘储存, 方便了患者再次复查. 可通过数字成像系统PACS将图像传输到各科室, 提高了诊断水平[7,8]. 缺点是不能观察病变周围与脏器之间是否发生关联及淋巴结转移等情况[9,10].

早期胃癌采用胃肠CT难以确诊, 应与数字胃肠造影相结合. CT检查的价值在于对胃癌进行分期和对手术不可切除性的估价及胃癌

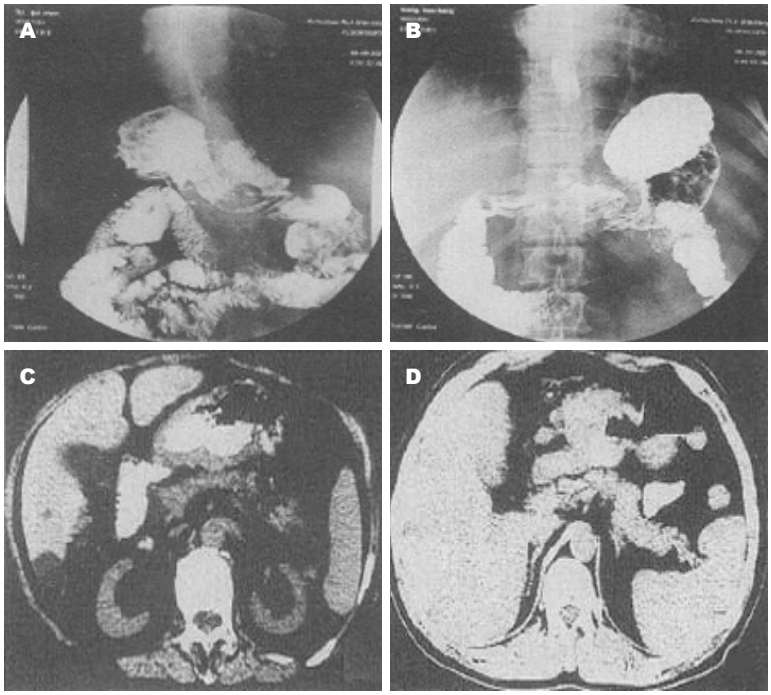


图 1　数字胃肠造影与CT扫描. A: 数字胃肠造影显示: 胃小弯处黏膜破坏, 并见环堤, 溃疡; 胃窦部缩窄, 蠕动消失; B: CT扫描显示胃角: 胃角切迹处有一肿块, 胃壁厚, 胃腔缩小, 伴有肝转移; C: 数字胃肠造影诊断显示: 胃体及胃窦黏膜破坏, 并见环堤, 溃疡; D: CT扫描: 胃体及胃窦部不规则软组织肿块; 胃壁增厚, 腹腔, 腹膜后未见肿大淋巴结.

名词解释

计算机断层扫描(CT): 利用精确准直的X线束、γ射线、超声波等, 与灵敏度极高的探测器一同围绕人体的某一部位作一个接一个的断面扫描, 具有扫描时间快, 图像清晰等特点, 可用于多种疾病的检查;

数字胃肠造影: 主要是用来检查胃肠道疾病的X线检查设备, 主要对咽喉部、食道、胃、十二指肠、空回肠及结肠各种疾病的造影诊断.

手术后的随访, 了解有无复发. 1981年MosS提出了CT对胃癌的分期法. Ⅰ期腔内肿块, 胃壁增厚<1 cm; Ⅱ期胃壁增厚>1 cm, 无周围脏器侵犯和转移; Ⅲ期胃壁增厚>1 cm, 伴有邻近器官直接侵犯, 但无远处转移; Ⅳ期胃壁增厚伴有转移, 周围脏器侵犯及局部淋巴结转移可有可无[11,12]. 本文病例中符合T_1期的8例, T_2期9例, T_3期11例, T_4期14例[13,14]. 只要没有肝转移和远处淋巴结转移, 手术探查仍然是必要的(图1). 胃癌次全切除后, CT对局部复发,淋巴结转移的估计是可靠的, 因手术后复发的主要形式为淋巴结和脏器转移[15,16]. 我们也赞同淋巴结增大呈蚕蚀状、囊状、花斑状、串珠状是淋巴结转移的特征性表现. 不足之处是对早期胃癌和恶性溃疡的显示低于胃肠造影, 且无法观察胃肠道的动态变化[16].

数字胃肠造影检测显示: 胃癌性溃疡3例、胃黏膜皱壁破坏2例、胃腔内充盈缺损6例、胃蠕动减弱消失5例、胃轮廓缩窄变形4例; 胃癌的鉴别诊断主要有胃炎、胃巨黏膜肥厚症的皱壁是较广泛增厚且均匀. 而胃癌的胃壁增厚较局限, 多偏于一侧, 广泛性增厚不均匀[17,18]. 良性病变胃壁较柔软, 厚度随充盈程度的大小而改变, 胃癌浸润的胃壁厚度不变[19,20]. 胃良性息肉、腺瘤造成的胃壁增厚形态规则、均匀、光滑, 与周围胃壁分界清楚, 脂肪瘤可根据CT值作出诊断, 而胃癌的胃壁增厚界限不明, 常伴有胃外的浸润和远处淋巴结及脏器的转移[21-24].

本文报告了42例胃癌的数字胃肠造影及胃肠CT检查, 我们认为数字胃肠造影对于胃癌腔内改变较为清楚, 也适合于动态观察, 特别是数字化图像的后处理, 提高了照片质量和诊断水平[25,26]. 胃肠CT的优点主要是对胃癌能否手术做一估价, 认为发现有远处淋巴结和脏器转移, 手术效果不好. 同时提出两种检查方法各有所长, 应互相补充, 为临床治疗提供有利帮助[27,28].

4　参考文献

1 葛均波, 徐永健. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 375
2 张爱农, 刘晓东, 汪纬. 数字胃肠造影与螺旋CT在胃癌诊断中的价值. 实用医学影像杂志 2013; 14: 284-286
3 胡祥. 胃癌的临床分期及其重要意义. 中国实用外科杂志 2011; 31: 652-656
4 邹子仪, 高振华. 多层螺旋CT在进展期胃癌术前分型及T分期的应用价值. 现代医院 2012; 12: 83-85
5 单华. 进展期胃癌CT表现与其组织分化程度的相关性研究. 中国CT和MRI杂志 2015; 13: 60-63
6 吴俊平, 王洪斌. 210例低位及出口产钳助产研究. 检

同行评价

本文研究胃癌患者采用CT联合数字胃肠造影进行诊断，是临床中所需要关注的重点，有一定的临床价值.

验医学杂志 2014; 11: 2583-2584

7 高楠, 杨鹏. 最新临床妇产科诊疗技术. 天津: 科技翻译出版社, 2012

8 韩玉昆, 杨于嘉, 邵肖梅, 周丛乐, 朱小瑜. 新生儿缺血性脑病. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 105-123

9 谢幸, 苟文丽. 妇产科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 198-203

10 张为达. 中华围产医学. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1017-1019, 1021-1022

11 李建国. 试论中医对难产的预防. 甘肃中医 2003; 16: 42-44

12 韩建军. 数字胃肠造影与多层螺旋CT在胃癌诊断中的应用价值. 世界临床医学 2016; 10

13 冯建林, 张海霞. 数字胃肠造影与腹部CT在胃癌诊断方面的效果分析. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊 2016; 16: 243, 246

14 武佩华. 数字胃肠低张双重造影与多排螺旋CT检查对胃癌的诊断价值. 中国保健营养月刊 2013; 23: 1003

15 楼国祥. 分析数字胃肠造影与CT在胃癌诊断中的临床效果. 中国实用医药 2014; 9: 94-95

16 Levine MS, Laufer I. The gastrointestinal tract: dos and don'ts of digital imaging. *Radiology* 1998; 207: 311-316 [PMID: 9577474 DOI: 10.1148/radiology.207.2.9577474]

17 Lee DH, Ko YT. Advanced gastric carcinoma: the role of three-dimensional and axial imaging by spiral CT. *Abdom Imaging* 1999; 24: 111-116 [PMID: 10024392 DOI: 10.1007/s002619900456]

18 Heye T, Kuntz C, Düx M, Encke J, Palmowski M, Autschbach F, Volke F, Kauffmann GW, Grenacher L. CT and endoscopic ultrasound in comparison to endoluminal MRI: preliminary results in staging gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 2009; 70: 336-341 [PMID: 18337043 DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.01.037]

19 Liao SR, Dai Y, Huo L, Yan K, Zhang L, Zhang H, Gao W, Chen MH. Transabdominal ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3399-3404 [PMID: 15526355 DOI: 10.3748/wjg.v10.i23.3399]

20 Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS, Wu MT, Liu GC. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007; 242: 472-482 [PMID: 17255419 DOI: 10.1148/radiol.2422051557]

21 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474 [PMID: 20180029 DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4]

22 Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultra-sonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 43-47 [DOI: 10.3748/wjg.v12.i1.43]

23 Fukuya T, Honda H, Kaneko K, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, Maehara Y, Masuda K. Efficacy of helical CT in T-staging of gastric cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 73-81 [PMID: 9022773 DOI: 10.1097/00004728-199701000-00014]

24 古杰洪, 王海林, 陈胜利, 莫蕾. 16层螺旋CT对胃癌局部侵袭范围判断的探讨. 中国临床医学影像杂志 2006; 17: 404-406

25 严超, 朱正纲, 詹维伟, 燕敏, 于颖彦, 刘炳亚, 尹浩然, 林言箴. 经腹超声检查对胃癌术前评估的价值. 中华胃肠外科杂志 2005; 8: 121-124

26 陆军, 武心萍. 超声在诊断贲门、胃癌中与X线、胃镜的对比研究. 医学影像学杂志 2003; 13: 251-253

27 阿孜古力•马义尔, 叶秀芳. 胃癌原发灶超声征象多元因素分析与淋巴结转移相关性的研究. 宁夏医学杂志 2011; 33: 309-312

28 宋喜宽, 鲁忆南. 数字胃肠造影与CT在胃癌诊断中的价值. 西部医学 2012; 24: 741-742

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1645-1654

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1645

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

非酒精性脂肪性肝炎的药物治疗进展

冷雪君, 颜学兵

冷雪君, 颜学兵, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

冷雪君, 主要从事病毒性肝炎诊断及治疗方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371867; 江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033; 江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117; 江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. 2011-WS-068.

作者贡献分布: 冷雪君进行综述; 颜学兵负责审校.

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科.
yxbxuzhou@126.com

收稿日期: 2017-04-12
修回日期: 2017-05-03
接受日期: 2017-05-11
在线出版日期: 2017-06-28

Pharmacotherapies for non-alcoholic steatohepatitis

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program, No. RC2011117; Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. 2011-WS-068.

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2017-04-12
Revised: 2017-05-03
Accepted: 2017-05-11
Published online: 2017-06-28

Abstract

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), the more aggressive form of non-alcoholic fatty liver disease, may progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Only changes in diet and lifestyle are hard to maintain and have little effect in delaying the progression of NASH. Traditional methods are effective in reducing steatosis and inflammation, but they have no effect on fibrosis, which is the main determinant of patient outcome. With the understanding of the pathogenesis and progression of NASH, several promising novel therapies to target and possibly reverse fibrosis are being evaluated, making the future of NASH therapy more optimistic.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Non-alcoholic steatohepatitis; Therapy; Farnesoid X receptor; Glucagon-like peptide agonist; Reactive oxygen species

Leng XJ, Yan XB. Pharmacotherapies for non-alcoholic steatohepatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1645-1654 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1645.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1645

摘要

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪肝病的进展形式, 可能会进展为肝硬化或肝细胞性肝癌. 单纯的节食及生活方式改变难以坚持, 且无法减缓疾病进展. 传统治疗方法对脂肪变性和炎症有效, 但其对纤维化无效,

背景资料
近年针对非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)治疗的指南更新迅速, 随着治疗NASH药物研制进展, 各类新药有望陆续上市, 如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂.

同行评议者
唐映梅, 副主任医师, 昆明医科大学第二附属医院消化内科

研发前沿
由于NASH新药多处于临床试验阶段, 仍有许多问题尚未解决, 如果对各类药物作用机制及其相应特点不熟悉, 盲目用药可能会给患者以后的治疗带来众多问题, 同时也不利于未来治疗的发展.

而纤维化恰巧是判断患者预后的一种重要标准. 随着对NASH发病机制和进展了解的不断深入, 目前正在进行的研究评估了一些前景良好的、靶向治疗, 同时可逆转纤维化的新型治疗方法, 这些均使得未来NASH治疗前景更加乐观.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪肝病; 非酒精性脂肪性肝炎; 治疗; 法尼酯X受体; 胰高血糖素样肽–1; 活性氧

核心提要: 目前尚无美国食品药物管理局批准的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)治疗药物, 迫切需要有效的治疗方法. 随着对NASH发病机制不断深入了解, 希望通过各类新药的研发, 改变现有饮食和运动调节治疗效果欠佳的局面.

冷雪君, 颜学兵. 非酒精性脂肪性肝炎的药物治疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1645–1654 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1645.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1645

0 引言

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD)是西方国家慢性肝病最常见的病因, 同时也是世界范围内肝脏相关疾病发病与死亡的首要病因[1]. 在美国, NAFLD患病率约30%, 而我国成人NAFLD患病率也呈迅速增长态势, 部分地区患病率高达30%, 且越来越多的病毒性肝炎合并NAFLD[2]. 近5年, 国内外更新了多部关于NAFLD的临床指南[3-9], 足以说明当前人们对此类疾病的重视. NAFLD代表着一类临床病理疾病, 初步认为, 此类疾病是由于肝细胞内脂肪过度积累引起(脂肪变性). 通常认为, NAFLD为代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的肝脏表现, MS同时还包括肥胖、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高血压和高血脂. NAFLD广义分为两类, 分别是仅有脂肪变性的非酒精性脂肪肝和进展性亚型——非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 可伴有细胞损伤、炎性细胞浸润及肝细胞气球样变, 进一步进展形成肝纤维化、肝硬化(liver cirrhosis, LC), 甚至肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 预计在未来5-15年, NASH将取代丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)成为终末期肝病进行肝移植的首要病因[10].

不仅对成年人, NAFLD也逐渐成为青少年和年轻人(adolescents and young adults, AYAs)的重要健康负担. 这与肥胖和MS在AYAs中发病率的上升, 及不健康的生活方式是密切相关的[11]. 目前美国食品药物管理局(the United States Food and Drug Administration, FDA)尚未批准治疗NASH的药物. 因此, 对能控制NASH复杂病理生理进展的有效治疗手段的需求不容忽视. 目前, 在研发管线上, 有许多针对疾病进展过程中不同阶段和分子事件的新型药物, 同时一些既往“超说明书”应用治疗的药物目前仍在使用. 因此, 本文旨在介绍NASH病理生理机制的基础上, 回顾性总结当前NASH治疗的可及手段和最新药物研制进展.

1 NASH致病原理

关于NASH的发病机制目前仍处于争论阶段. 在传统的“二次打击”假说中, 肝脂肪变性是第一次“打击”, 他增强了肝脏对随后的第二次打击的敏感性, 而第二次打击则可引起肝损伤、炎症和纤维化. 但根据最新的研究发现, “多次平行打击”假说更受青睐. 该理论认为, 引起肝脏损伤的不同致病事件是平行发生的, 而非相继连续发生. 简单的脂肪变性和NASH是两种具有不同自然疾病进程的不同疾病. 所有引起NASH的均可能为潜在的药物作用靶点, 包括IR、脂质毒性、氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、脂肪组织功能紊乱和自身免疫、细胞因子分泌及肠道肝脏轴的调节改变[12](图1).

NASH多种分子干扰的病理生理机制是复杂且多因素的. 但由于代谢失衡引起肝脏内脂肪过度堆积, 主要有以下3种原因: (1)增加了膳食纤维的吸收或从肠道向肝脏的传递, 或肠道生理功能或微生物调节异常; (2)增加了来自非酯化蓄积池(主要来自白脂肪组织)的游离脂肪酸的流入; (3)增加了过量碳水化合物重新合成肝脏脂肪(和/或脂肪组织IR引起的高胰岛素血症)[13]. 当这些过程无法被肝脏代偿分泌的极低密度脂蛋白所抵消, 或由其他代谢途径利用, 就会在肝脏细胞内出现甘油三酯和游离脂肪酸的净沉积.

通常认为肝细胞脂质毒性主要由游离脂

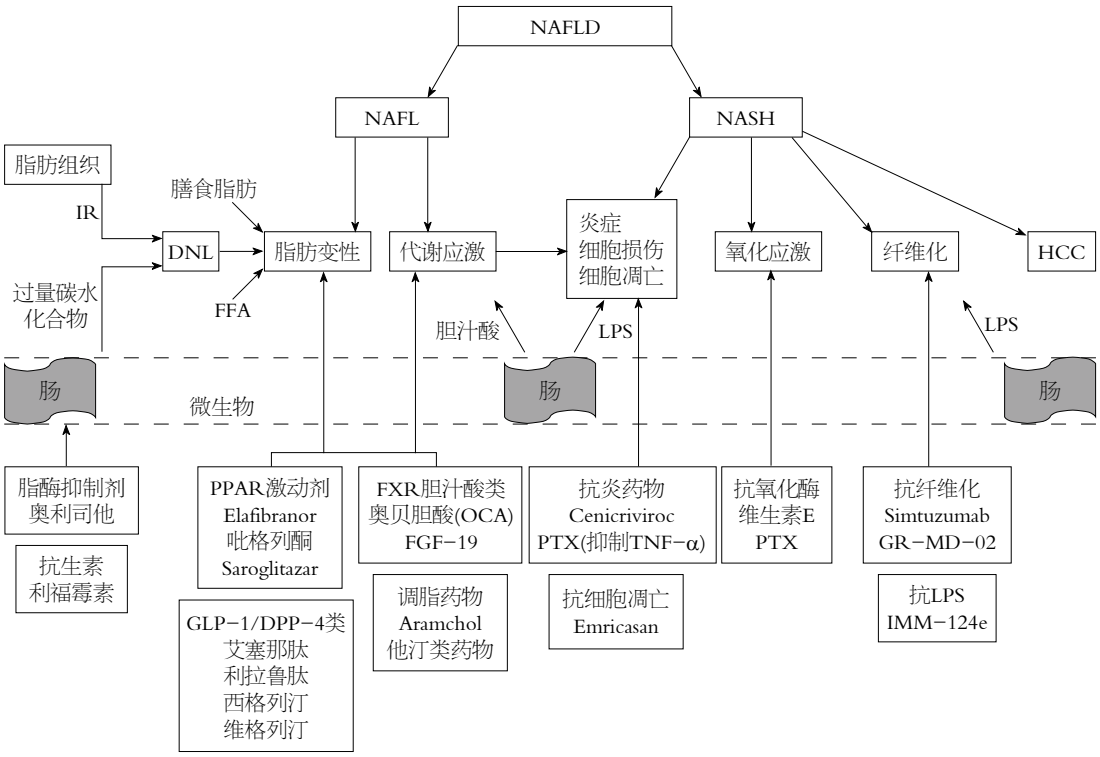


图 1　NASH发病机制进展过程及目前“超说明书”应用或在研的治疗药物预期作用位点. DNL: 脂质新生作用; FFA: 游离脂肪酸; NAFL(D): 非酒精性脂肪肝(病); NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; PTX: 己酮可可碱; HCC: 肝细胞性肝癌; PPAR: 过氧化物酶体增殖物激活受体; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; DPP-4: 二肽基肽酶-4; TNF-α: 肿瘤坏死因子α.

相关报道
鉴于非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD)持续增加的发病率, 近5年国内外更新了多部关于NAFLD的临床指南. 目前饮食与运动仍为一线治疗方法, 但多种NASH新药的产生为患者提供了新的治疗方案.

肪酸及其代谢物引起, 而甘油三酯聚集的影响性较小. 肝内的这种改变对线粒体和内质网造成额外的代谢压力, 同时产生了许多压力诱导反应, 包括活性氧的释放, 及免疫细胞和其他细胞损伤介质的补充. 这一系列反应引起了更多的细胞损伤, 包括更多炎症、程序性细胞死亡(凋亡)和由活化肝星状细胞引起的胶原沉积而造成的纤维化重塑[14].

研究[15]表明, 肠道微生物群的改变在NAFLD的发生和发展进程中可能发挥重要作用. 肠道微生物群的改变可引起细菌易位, 尤其是称为脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的高免疫反应性革兰氏阴性细胞壁成分, 进入体循环, 进一步加重了由活化巨噬细胞和枯否细胞引起的炎症进展.

2　节食及运动锻炼

NASH管理的一线方案包含生活方式改变, 主要是持续性减重(通过限制摄入热量)及增加运动锻炼. 3%的轻微减重可能减轻肝脏脂肪变性, 而对NASH患者, 需减重10%以上才能减轻炎症并逆转纤维化[16]. 即使在管理良好的环境中, 仅有少数患者成功并持续约10%的减重. 鉴于生活方式改变实行较困难, 预计在未来, 生活方式改变同药物治疗的联合将成为NASH管理的规范.

3　NASH的药物治疗选择

3.1　过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activator receptors, PPARs)是一组分子受体, 在肝内、脂肪组织、心脏、骨骼肌和肾脏内表达, 通过转录调节多种代谢过程, 包括β-氧化、脂质运输及糖生成. 共有3种PPAR(α、β/δ、γ), 虽其组织分布不同, 但均作用于相同的DNA片段.

PPAR α激动剂, 如贝特类降脂药, 广泛应用于高甘油三酯血症的治疗, 但可能由于受体在肝外组织广泛分布, 尚未显示对NAFLD的特异性. 存在于巨噬细胞中的PPAR δ, 对降低巨噬细胞和枯否细胞活化及增加脂肪酸氧化有效. 尽管PPAR β/δ激动剂(GW501516)在初期试验中认为是具有前景的, 但该药物可能因为安全问题而被中止研究[17].

3.1.1 Elafibranor: 作为一种PPAR α/δ双效激动剂, Elafibranor能有效改善腹部肥胖患者的肝

创新盘点

治疗NASH新药种类繁多, 建议对于新的指南在还没有十分明确的情况下, 加上大部分药物目前仍处于临床试验阶段, 详细了解各类药物的作用机制, 掌握未来治疗前沿技术.

内和外周胰岛素敏感性, 同时调节糖稳态和脂质代谢, 并能够减少炎症发生. 一项多中心、国际性、随机、双盲、安慰剂对照的临床IIb期试验研究[18], 将无LC的NASH患者随机分为3组: 分别接受Elafibranor 80 mg/d(n = 93), Elafibranor 120 mg/d(n = 91)及安慰剂组(n = 92), 共治疗52 wk. 初期研究结果显示, 与安慰剂组相比, 应用Elafibranor 120 mg/d组NASH改善率更高, 肝酶、血脂、葡萄糖及全身炎症指标水平显著降低. Elafibranor耐受性良好, 并未导致体质量增加或心脏事件等不良事件, 但却可引起轻微、可逆的血清肌酐水平升高.

3.1.2 噻唑烷二酮类: PPAR γ激动剂, 目前以噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZDs)药物形式, 作为胰岛素增敏剂广泛应用于糖尿病的治疗中. 也有研究显示TZDs对NASH治疗有效. 一项PIVENS试验研究, 将吡格列酮、VitE和安慰剂比较, 虽吡格列酮组具有改善NASH组织学的趋势, 但并未能达到研究目标. 与对照组相比, 试验组能观察到血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶水平显著下降, 以及肝脏脂肪变性和小叶性炎症的改善, 但纤维化程度未见明显改善[19]. 同时, 已知的增重不良反应(同样在PIVENS研究中也出现)和可能引起药物相关性充血性心力衰竭风险, 都限制了其在NASH治疗中的应用. 近期由Musso等[20]进行的一项评估TZDs用于NASH治疗的随机对照临床试验, 研究显示, TZDs能够逆转进展性纤维化并改善整体纤维化阶段. 在所有的TDZs治疗方案中, 吡格列酮对NASH的效用最全面, 同时在非糖尿病患者中也可观察到这些治疗效果.

3.1.3 Saroglitazar: Saroglitazar于2013年在印度获批上市, 是全球首个新型的PPAR α/γ双效激动剂, 用于治疗糖尿病性血脂异常, 尤其适用于他汀类药物无法控制的由2型糖尿病引起的血脂异常和高甘油三脂血症. 在临床前期研究模型中, Saroglitazar能够有效降低血脂水平并提高胰岛素敏感性[21]. 且有研究[22]显示该药物能够显著降低NAFLD和肝活检证实的NASH患者的ALT水平. 仍需要更多的临床研究以证明该药物的临床有效性.

3.2 法尼酯X受体胆汁酸类 法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)是一种在人体组织内高度表达的核激素受体, 参与包括肝脏、肠道和肾脏的胆红素代谢. 胆汁酸为FXRs的天然配体. FXRs能够调节编码胆固醇7-羟化酶(cholesterol 7 alpha-hydroxylase, CYP7A1)的基因表达, 而CYP7A1正是胆汁酸合成的限速酶. 此外, FXRs在碳水化合物和脂质代谢及调控胰岛素敏感性中发挥重要作用. 出现肝脏损伤时, FXRs也可调节肝细胞的生长和再生. 此外, 在NAFLD和NASH的动物模型中, FXR激活可预防脂肪性肝损伤, 并能改善高脂血症、葡萄糖耐受不良和胰岛素敏感性[23].

3.2.1 奥贝胆酸: 奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)是一种胆汁酸合成衍生物和FXR激动剂, 为高度亲脂性, 无内源性胆汁淤积活性. 在胆汁淤积、肝纤维化的小鼠模型中, OCA具有抗胆汁淤积活性 (阻止胆汁流出障碍), 能够逆转肝纤维化和肝硬化, 同时可降低门脉高压[24]. 目前正在进行无LC、经肝活检证实的NASH患者的FLINT研究(一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究)[25]. 在此项研究中, 283名患者随机接受OCA 25 mg/d(n = 141)或安慰剂(n = 142)治疗72 wk. 结果显示, OCA组具有显著的组织学及纤维化评分改善. OCA治疗患者中, 约23%观察到瘙痒等不良反应, 导致一些受试者中止服药. 同时OCA治疗组还可能出现血脂异常的加重, 虽这种不良反应是可逆的, 但仍需要对可能出现的心血管意外进行密切监测. 但到目前为止, 仍认为OCA在治疗NASH方面极具前景. 接下来进行的临床III期试验研究(NCT02548351)有望证实该药物的治疗有效性.

3.2.2 NGM-282: 成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)是一种通过FXR活化转录调节的激素, 能应对回肠末端餐后胆汁酸的大量涌入. FGF19与FGF受体(FGF receptor, FGFR)4/β-klotho(一种单次跨膜蛋白)受体复合物结合. 在肝细胞膜上, 促进糖原合成的同时抑制糖异生[26]. NGM-282是人工合成的FGF19激素. 有研究显示, FGF19的过度表达可促进转基因小鼠的肝脏肿瘤发展, 且FGFR4的活化对肝细胞有促癌作用. 因此, 设计合成NGM282旨在消除FGF19与致癌特性相关信号元素的同时, 保留FGFR1c亚型和FGFR4诱导的天然激素信号活动, 从而直接调节代谢和胆汁酸合成. NGM282提供了一个独特的机会, 在无潜在致瘤风险的同时, 平衡FGF19双重作用机制,

能够开展多元化研发计划以有效评估其药物机制和价值, 并最大化临床和商业潜力[27]. 目前一项临床Ⅱ期试验研究(NCT02443116)评估了NGM-282的12 wk治疗周期对NASH患者的影响.

3.3 调脂药物 硬脂酰辅酶A脱氢酶(stearoyl-coA desaturase, SCD)位于内质网, 能催化单一不饱和脂肪酸合成的限速阶段. 动物试验研究显示, SCD-1异构体的缺点(或抑制)与肝脏脂肪变性减轻和胰岛素敏感度增高相关. 患NASH的肥胖个体较正常肝脏个体相比, SCD-1活性更高(P<0.002), 可能与基因表达水平相应.

3.3.1 Aramchol: Aramchol是一种新型合成脂质分子, 通过牢固的酰胺键结合2种天然成分——胆酸(胆汁酸)和花生酸(饱和脂肪酸). 在高脂饮食动物模型中, Aramchol能显著降低肝脂肪含量. 体外试验显示, Aramchol能够抑制70%-83%的SCD1活性. 抑制SCD1能增加脂肪酸合成并减少β氧化, 减少甘油三酯和脂肪酸酯的肝脏储存[28,29]. 目前一项纳入60例肝活检证实的NAFLD患者(仅有6例NASH患者)的双盲、安慰剂对照试验研究正在对该药物进行评估[30]. 该60例患者随机分配接受Aramchol 100 mg/d, 300 mg/d以及安慰剂(每组n = 20)治疗3 mo. 与安慰剂组相比, 应用300 mg/d Aramchol能够减少肝脏脂肪含量. 研究表明, 经过3 mo的随访管理, Aramchol是安全、可耐受, 并能显著降低NAFLD患者的肝脏脂肪含量. 肝脏脂肪含量的减少以剂量依赖方式表现, 并与代谢改善趋势相关, 这些结果均表明Aramchol治疗NAFLD的适用性.

3.3.2 他汀类药物: 他汀类药物是一种羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂. 因其有降低血脂的作用, 目前广泛应用于心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的一、二级预防. 血脂异常是MS与NAFLD的共有特征, 能够增加个体患CVD的风险. 此外, NAFLD是心血管疾病的独立危险因素. 近期进行了一项评估NAFLD与10年CVD风险关联的研究[31], 结果显示, 根据美国心脏病学会/美国心脏协会评估方法及弗雷明汉初级保健评估方法, NAFLD患者的10年CVD风险高于无NAFLD个体. 大部分NAFLD患者完成他汀类药物治疗标准的建议, 这表明他汀类药物治疗可以减少NAFLD患者10年CVD风险. 事实上, 针对他汀类治疗NASH的研究较少. 在一项纳入1201名因可疑NASH而进行肝穿刺活检的欧洲居民的队列研究[32]中, 结果显示, 他汀类药物能改善脂肪变性、脂肪性肝炎及F2-F4阶段的纤维化.

3.4 肠促胰岛素为基础的治疗方法 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)是一类激素, 属于肠促胰岛素类蛋白质, 由回肠末端和结肠近端的L细胞分泌[33]. 除了刺激胰腺引起β细胞增殖和增强胰岛素合成, GLP-1还能与消化道其他部分及肺内、肾脏和中枢神经系统的受体相互作用. GLP-1有许多代谢作用, 包括延迟胃排空、抑制食欲、增加肝脏糖分吸收和外周胰岛素敏感性, 及葡萄糖依赖的胰岛素分泌, 同时抑制α细胞释放胰高血糖素. GLP-1呈葡萄糖依赖性降血糖, 有效避免了严重低血糖的发生, 是T2DM具有广泛应用前景的药物. GLP-1能被二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)快速分解, 而DPP-4抑制剂则通过抑制降解GLP-1关键酶DPP-4的活性, 间接提高血清中GLP-1浓度发挥控制血糖的效应[34].

3.4.1 GLP-1受体激动剂: 尽管如艾塞那肽(exenatide)和利拉鲁肽(liraglutide)这种GLP-1受体激动剂已获批用于Ⅱ型糖尿病的治疗, 一些研究[35]的Meta分析结果显示了该药物对NASH患者具有显著的积极作用, 包括能降低血清ALT水平, 改善肝脏脂肪含量及纤维化. 由于此类药物具有减重效果, 故其极有望用于NASH和MS的治疗.

一项纳入52名受试者以评估利拉鲁肽治疗NASH的安全性和有效性的LEAN研究[36], 受试者随机接受利拉鲁肽1.8 mg/d或安慰剂治疗48 wk(每组n = 26). 该研究结果显示, 利拉鲁肽组约39%的患者达到了初期终点目标(NASH改善而无加重纤维化), 而安慰剂组仅有9%(P = 0.019). 利拉鲁肽组仅有9%出现进展纤维化, 而安慰剂组发生率高达36%(n = 0.019). 这使得利拉鲁肽极有望成为一种可行的NASH治疗方法.

3.4.2 DPP-4抑制剂: DPP-4抑制剂, 如西格列汀(sitagliptin)和维格列汀(vildapliptin), 可作用于DPP-4酶, 该酶能够快速分解GLP-1. 该类药物作用机制在于延长GLP-1的有效时间. 目前, 进行了比较西格列汀与安慰剂治疗NASH患者的

应用要点

本文对已上市和在研的NASH药物的种类、作用机制及未来市场前景进行简要述评及总结, 同时为NASH研究者或从事卫生保健工作的专家提供最新的治疗进展.

名词解释
法尼酯X受体(FXR): 核激素受体超家族中的一员, 作为一种胆汁酸受体和胆汁酸生物合成的生物感受器, 参与机体多种生理活动.

组织学参数改变的研究, 试验结果均显示, 与安慰剂相比, 西格列汀并不能更有效的改善NASH患者的肝脏脂肪含量和肝纤维化程度[37,38]. 因此尚无证据说明此类药物治疗NASH的有效性. 故需更多试验研究来全面证实其临床有效性.

3.5 针对炎症、细胞损伤或死亡(细胞凋亡)和氧化应激的药物

3.5.1 维生素E: 维生素E作为一种抗氧化剂, 能够降低CVD风险、保护神经、调节免疫和抗过敏反应, 同时可应用于非酒精性脂肪肝的治疗[39]. 目前认为, 具有抗氧化作用的维生素E是NASH管理中的一线治疗, 尤其是当节食和生活方式改变无效时. 一项PIVENS试验[19], 纳入无糖尿病、经肝活检证实的NASH患者, 分别接受维生素E 800 IU/d(800 mg/d, n = 84), 吡格列酮(30 mg/d, n = 80)以及安慰剂(n = 83). 研究结果显示, 与安慰剂组相比, 维生素E能更好地降低ALT水平, 改善肝脂肪变性和炎症, 与能够显著改善NASH(43% *vs* 19%, P = 0.001).

尽管上文涉及的研究报道了维生素E有明显不良反应, 延长该药物使用时间, 尤其大剂量应用时, 可能会引起有害的不良反应. 目前有一些研究表明长期应用维生素E可能会增加前列腺癌和出血性卒中的风险. 因此, 在决定治疗时, 除了疾病活动进展和患者健康水平, 还需考虑药物潜在风险. 在某些情况下, 推荐应用维生素E的剂量为400 IU/d[40].

3.5.2 Emricasan: 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)位于NASH中介导的肝细胞损伤和半胱天冬酶调节的细胞凋亡两种途径的交叉点. Emricasan是一种泛蛋白酶抑制剂, 初期研究[41]结果显示, 该药物能降低ALT水平, 尤其对于HCV和NASH患者. 目前一项在NASH小鼠模型上评估Emricasan用于治疗节食相关性MS所引起的肝损伤及肝纤维化有效性的研究[42], 结果显示, 该药物能够通过抑制肝脏细胞凋亡而减轻肝脏损伤及肝纤维化, 从而表明Emricasan可能成为NASH的一种有前景的抗纤维化治疗方法.

3.5.3 己酮可可碱: 己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)是一种甲基黄嘌呤衍生物, 对磷酸二酯酶和TNF-α均有抑制性作用, 因此可能具有调节其他炎症细胞因子的功能. PTX既往用于酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)的治疗, 但在肝活检证实的NASH患者中, 应用PTX能显著改善NASH组织学表现. 在NASH的发病机制和进展过程中, 脂质氧化具有重要作用, 而PTX能够通过降低氧自由基介导的氧化应激作用从而抑制脂质氧化. 一项评估PTX用于NASH患者不同脂质氧化物质的有效性[43], 结果显示, 与安慰剂相比, 应用PTX能显著减少氧化脂肪酸. 另外一项研究显示, PTX能显著抑制肝脏癌前病变的发生进展, 同时减少肝脏甘油三酯含量. 体外研究显示, PTX治疗还可减少一些脂肪生成相关基因和细胞株趋化因子的表达. 这些结果均表明, PTX能通过减轻慢性肝脏炎症和降低肝内脂肪生成相关基因表达以阻止NASH相关肝脏肿瘤的发生[44].

3.5.4 Cenicriviroc: 在肝脏损伤过程中, 肝细胞和其他类型肝脏细胞释放炎症趋化因子, 如CC趋化因子配体2[chemokine(CC-motif)ligand 2, CCL2]的单核细胞趋化蛋白1和CCL5的正常T细胞表达和分泌因子, 将巨噬细胞和其他炎症细胞聚集至炎症处. CCL2和CCL5通过各自受体——CCL2受体(CCL2 receptor, CCR2)和CCR5发挥作用, 该受体多位于炎症细胞上以引起细胞迁移. 有趣的是, 在NASH患者中, CCL2和CCL5属17种正调节基因的其中2种. Cenicriviroc(CVC)是一种CCR2/CCR5拮抗剂, 在动物模型中已显示了具有潜在的抗炎和抗纤维化活性. 目前正在进行该药物针对NASH患者的临床Ⅱb期试验研究(CENTAUR). CENTAUR是一项前瞻性研究[45], 研究对象仅纳入NASH和肝纤维化, 或有进展HCC风险的患者, 旨在评估口服制剂CVC有效性, 同时比较短期和长期CVC治疗, 并评估降低炎症反应和纤维化两者间的相关性.

3.5.5 其他: 其他能够影响细胞炎症、损伤或凋亡, 及免疫相关因子的药物目前正处于临床试验阶段. 例如, Selonsertib(GS-4997), 是凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK-1)抑制剂, ASK-1是在氧化应激环境中能促进炎症、细胞凋亡和纤维化的一种蛋白质[46]; 丝裂原活化蛋白3激酶在肝脂肪变性和纤维化中起效.

3.6 肠道微生物相关治疗 干扰肝-肠屏障的完整性是NAFLD和NASH发病机制的重要基础, 因细菌及其产物(尤其是LPS)能逃避并进入体循环而引起肝脏大量炎症反应. 因此, 任何一种能够阻止细菌或LPS向体循环或肝脏易位的

治疗方法均为可行的.

3.6.1 IMM-124e: Immuron制药公司的独特口服免疫制剂——IMM-124e, 一种免疫球蛋白G增强的牛初乳提取物, 将内脏与全身免疫系统相关联. 肠道是人体内最大的淋巴器官, 能够在复杂的背景(有益和有害抗原)下识别抗原信号. IMM-124e主要通过抑制炎症反应而发挥作用, 通过微生物穿透细胞壁继续传递信号[47]. 在初期临床研究取得了可喜的结果, 如能改善血糖控制、胰岛素抵抗和血脂代谢. 目前仍在进行后续研究.

3.6.2 奥利司他: 奥利司他(Orlistat)是FDA批准的脂酶抑制剂, 通过作用于肠道而减少膳食脂肪吸收以治疗肥胖. 一项旨在评估奥利司他治疗患有NASH的肥胖患者有效性研究, 结果显示, 奥利司他能降低转氨酶、总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平. 应用奥利司他治疗, IR指数和丙二醛水平明显改善, 而糖化血红蛋白(HbA1c)水平无明显改变. 对患NASH的肥胖患者而言, 应用奥利司他治疗可肝纤维化和炎症得到改善[48].

3.6.3 索利霉素: 其他作用于微生物的药物包括一种大环内酯类抗生素, 索利霉素(solithromycin). 目前该药物正处于临床Ⅱ期试验研究(NCT02510599).

3.7 抗纤维化治疗 目前的研究显示, 肝纤维化阶段是NAFLD患者死亡率的最有力预测因素. 因此, 目前有意研发针对肝纤维化过程不同因素的合适治疗药物.

3.7.1 Simtuzumab: Simtuzumab(既往称GS-6624)是一种单克隆抗体, 靶向阻断赖氨酰氧化酶样蛋白-2(lysyl oxidase-like 2 protein, LOXL2). LOXL2是胶原形成的关键基质酶, 并且在肝内高度表达[49], 可通过促进胶原纤维的交联修饰胞外基质, 被认为在肿瘤恶化和纤维化中发挥重要作用, 具有遏制肿瘤进展及逆转纤维化的潜能. 目前该药物正在进行临床Ⅱ期试验, 该研究同时纳入了有肝硬化和无肝硬化的NASH患者.

3.7.2 GR-MD-02: 半乳糖凝集素3(Galectin-3)是一种主要表达于免疫细胞的蛋白质, 能够识别并结合半乳糖残基. Galectin-3是肝脏纤维化发生的关键蛋白, 而GR-MD-02是一种良好的半乳糖凝集素抑制剂. 一项评估GR-MD-02治疗伴桥接性肝纤维化NASH患者的安全性和药物动力学的研究[50]结果显示, GR-MD-02的实际有效剂量高于临床前期研究得到的剂量范围, 且依据药效动力学相关数据, 这种较高水平的有效剂量是安全的同时耐受性良好. 目前正在进行两项评估该药物用于治疗肝纤维化或LC的临床Ⅱ期试验(NCT02462967). 动物临床数据表明, GR-MD-02有逆转肝纤维化和肝硬化的治疗效果[51].

同行评价

文章对近5年内非酒精性脂肪性肝炎药物治疗的相关进展进行了论述, 观点明确、条理清楚、论述得当.

4 总结

由于NAFLD疾病的发病隐匿性及社会重视度欠缺, 造成了高发病率、低检出率、低治疗率的社会环境, 导致NAFLD的诊断和治疗较困难. 而NASH作为NAFLD的一种进展性亚型, 有进展LC甚至HCC可能, 需进行早期干预以改善、减缓甚至逆转疾病进展. 鉴于目前尚无FDA批准的用于NAFLD/NASH的药物, 目前主要的治疗方法仍为个体化节食和生活方式改变. 可接受的改善NASH和纤维化逆转的减重阈值(减重大于体质量的10%)难以实现, 且生活方式改变获得临床改善的时间较长, 有效率较低, 因此迫切需要药物性治疗方案.

NAFLD是MS的肝脏表现, 常伴有高血脂、高血糖等, 因此许多治疗高脂血症(如他汀类)、糖尿病(如GLP-1激动剂、DPP-4抑制剂)的药物对NAFLD也有一定改善作用, 换言之, 应在治疗NAFLD同时综合兼顾调节血脂、血糖, 以改善整体预后.

目前维生素E和吡格列酮仍是许多指南推荐的一线治疗药物. 但由于其可能存在的不良反应, 临床实践应用时仍需谨慎. 新型治疗的研发管线中增加了多种药物, 这些药物作用机制各异, 侧面反应了NASH病理生理机制的复杂多样性, 但同时也为研究新型药物提供了多种作用靶点. 由于各种新药尚处于临床试验阶段, 需要更多的试验研究以证明其治疗有效性. 可预测, 未来几年内, 将有更多的制药公司加入研发NASH治疗新药的队列中, 使得未来治疗NASH的成功率增加.

5 参考文献

1 Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 686-690 [PMID: 24042449 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.171]

2 朱婵艳, 周达, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的诊断与治疗进展. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 81-84

3 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]

4 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 652-655

5 Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 325-348 [PMID: 24459637 DOI: 10.3350/cmh.2013.19.4.325]

6 Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Peñaranda MM, Ramos JF, Sarin S, Stimac D, Thomson AB, Umar M, Krabshuis J, LeMair A. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 467-473 [PMID: 24921212 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000116]

7 Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, Seike M, Takei Y, Takehara T, Tokushige K, Nakajima A, Yoneda M, Saibara T, Shiota G, Sakaida I, Nakamuta M, Mizuta T, Tsubouchi H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 364-377 [PMID: 25708290 DOI: 10.1007/s00535-015-1050-7]

8 European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402 [PMID: 27062661 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004]

9 NICE guidelines [NG49]: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management (EB/OL). Available from: URL: https: //www.nice.org.uk/guidance/ng49

10 Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249-1253 [PMID: 21726509 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.061]

11 Doycheva I, Watt KD, Alkhouri N. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults: The next frontier in the epidemic. *Hepatology* 2017; 65: 2100-2109 [PMID: 28103626 DOI: 10.1002/hep.29068]

12 Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; 66: 180-190 [PMID: 27646933 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431]

13 Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int* 2017; 37 Suppl 1: 97-103 [PMID: 28052626 DOI: 10.1111/liv.13302]

14 Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010; 52: 774-788 [PMID: 20683968 DOI: 10.1002/hep.23719]

15 Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016; 65: 2035-2044 [PMID: 27802157 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312729]

16 Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-378.e5; quiz e14-e15 [PMID: 25865049 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005]

17 Sanchis-Gomar F, Lippi G, Perez-Quilis C. PPARδ modulation by GW501516: An unsuccessful exercise mimetic. *Clin Pharmacol Ther* 2017 Jan 25. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28124448 DOI: 10.1002/cpt.632]

18 Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S, Staels B, Sanyal A. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α and -δ, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-1159.e5 [PMID: 26874076 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038]

19 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-1685 [PMID: 20427778 DOI: 10.1056/NEJMoa0907929]

20 Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 633-640 [PMID: 28241279 DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607]

21 Jain MR, Giri SR, Trivedi C, Bhoi B, Rath A, Vanage G, Vyas P, Ranvir R, Patel PR. Saroglitazar, a novel PPARα/γ agonist with predominant PPARα activity, shows lipid-lowering and insulin-sensitizing effects in preclinical models. *Pharmacol Res Perspect* 2015; 3: e00136 [PMID: 26171220 DOI: 10.1002/prp2.136]

22 Jani RH, Pai V, Jha P, Jariwala G, Mukhopadhyay S, Bhansali A, Joshi S. A multicenter, prospective, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of Saroglitazar 2 and 4 mg compared with placebo in type 2 diabetes mellitus patients having hypertriglyceridemia not controlled with atorvastatin therapy (PRESS VI). *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 63-71 [PMID: 24138536 DOI: 10.1089/dia.2013.0253]

23 Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Ann Transl Med* 2015; 3: 5 [PMID: 25705637 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839]

24 Markham A, Keam SJ. Obeticholic Acid: First Global Approval. *Drugs* 2016; 76: 1221-1226

[PMID: 27406083 DOI: 10.1007/s40265-016-0616-x]
25 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
26 Kir S, Beddow SA, Samuel VT, Miller P, Previs SF, Suino-Powell K, Xu HE, Shulman GI, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis. *Science* 2011; 331: 1621-1624 [PMID: 21436455 DOI: 10.1126/science.1198363]
27 Nash Biotechs. NGM282 (EB/OL). Available from: URL: http: //www. nashbiotechs.com/drugs_en/NGM282.php
28 Dobrzyn A, Ntambi JM. Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment. *Obes Rev* 2005; 6: 169-174 [PMID: 15836467 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2005.00177.x]
29 Dobrzyn P, Dobrzyn A, Miyazaki M, Cohen P, Asilmaz E, Hardie DG, Friedman JM, Ntambi JM. Stearoyl-CoA desaturase 1 deficiency increases fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6409-6414 [PMID: 15096593 DOI: 10.1073/pnas.0401627101]
30 Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, Zelber-Sagi S, Halpern M, Gilat T, Oren R. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2085-2091.e1 [PMID: 24815326 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.038]
31 Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, Dehestani B, Hemasi GR, Khonsari MR, Maadi M, Saeedian FS, Zamani F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 31-38 [PMID: 27597641 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.07.005]
32 Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015; 63: 705-712 [PMID: 25980762 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.006]
33 Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-1705 [PMID: 17098089 DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5]
34 叶俊钊, 钟碧慧. 非酒精性脂肪性肝病合并糖尿病的治疗. 中华糖尿病杂志 2016; 8: 520-524
35 Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 23-31 [PMID: 26111358 DOI: 10.1111/jgh.13026]
36 Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-690 [PMID: 26608256 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X]
37 Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, Richards L, Salotti J, Bhatt A, Hooker J, Haufe W, Hooker C, Brenner DA, Sirlin CB, Loomba R. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65: 369-376 [PMID: 27151177 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.021]
38 Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, Summers K, Seney S, Chakrabarti S, Malhotra N, Beaton MD. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 141-150 [PMID: 28104990 DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.141]
39 Galli F, Azzi A, Birringer M, Cook-Mills JM, Eggersdorfer M, Frank J, Cruciani G, Lorkowski S, Özer NK. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. *Free Radic Biol Med* 2017; 102: 16-36 [PMID: 27816611 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.09.017]
40 Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 196-205 [PMID: 26907882 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.3]
41 Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, McHutchison JG, Gish RG, Afdhal NH, Makhviladze M, Huyghe M, Hecht D, Oltersdorf T, Shapiro DA. Oral IDN-6556, an antiapoptotic caspase inhibitor, may lower aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 324-329 [PMID: 17654603 DOI: 10.1002/hep.21664]
42 Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino JB, Avagnina A, Carreras MC, Poderoso JJ, Gores GJ. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2015; 35: 953-966 [PMID: 24750664 DOI: 10.1111/liv.12570]
43 Zein CO, Lopez R, Fu X, Kirwan JP, Yerian LM, McCullough AJ, Hazen SL, Feldstein AE. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: new evidence on the potential therapeutic mechanism. *Hepatology* 2012; 56: 1291-1299 [PMID: 22505276 DOI: 10.1002/hep.25778]
44 Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Ohno T, Kochi T, Nakamura N, Sumi T, Tanaka T, Moriwaki H, Seishima M. Pentoxifylline prevents nonalcoholic steatohepatitis-related liver pre-neoplasms by inhibiting hepatic inflammation and lipogenesis. *Eur J Cancer Prev* 2016; 25: 206-215 [PMID: 26258810 DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000172]
45 Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, Lefebvre E, Gottwald M, Fischer L, Ratziu V. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects

with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials* 2016; 47: 356-365 [PMID: 26944023 DOI: 10.1016/j.cct.2016.02.012]
46 Nash Biotechs. Selonsertib (EB/OL). Available from: URL: http: //www. nashbiotechs.com/drugs_en/IMM124E.php
47 Nash Biotechs. Imm124E (EB/OL). Available from: URL: http: //www. nashbiotechs.com/drugs_en/IMM124E.php
48 Hussein O, Grosovski M, Schlesinger S, Szvalb S, Assy N. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2512-2519 [PMID: 17404856 DOI: 10.1007/s10620-006-9631-1]
49 Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, McCauley S, Rodriguez HM, Oyasu M, Mikels A, Vaysberg M, Ghermazien H, Wai C, Garcia CA, Velayo AC, Jorgensen B, Biermann D, Tsai D, Green J, Zaffryar-Eilot S, Holzer A, Ogg S, Thai D, Neufeld G, Van Vlasselaer P, Smith V. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nat Med* 2010; 16: 1009-1017 [PMID: 20818376 DOI: 10.1038/nm.2208]
50 Harrison SA, Marri SR, Chalasani N, Kohli R, Aronstein W, Thompson GA, Irish W, Miles MV, Xanthakos SA, Lawitz E, Noureddin M, Schiano TD, Siddiqui M, Sanyal A, Neuschwander-Tetri BA, Traber PG. Randomised clinical study: GR-MD-02, a galectin-3 inhibitor, vs. placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1183-1198 [PMID: 27778367 DOI: 10.1111/apt.13816]
51 Nash Biotechs. Gr_md_02 (EB/OL). Available from: URL: http: //www. nashbiotechs.com/drugs_en/GR_MD_02.php

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1655-1658

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1655

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

社区联合常规护理在胃炎患者中的效果观察及对溃疡组织生长因子的影响

石爱萍

石爱萍, 海盐县元通街道社区卫生服务中心 浙江省嘉兴市 314317

石爱萍, 主管护师, 主要从事社区护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由石爱萍独立完成.

通讯作者: 石爱萍, 主管护师, 314317, 浙江省嘉兴市海盐县元通街道盐嘉路23号, 海盐县元通街道社区卫生服务中心. 13511283482@hy.shequ.com
电话: 0573-86882206

收稿日期: 2017-04-20
修回日期: 2017-05-04
接受日期: 2017-05-17
在线出版日期: 2017-06-28

Community nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastritis: Nursing effects and impact on expression of growth factors

Ai-Ping Shi

Ai-Ping Shi, Haiyan Yuantong Street Community Health Service Center, Jiaxing 314317, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ai-Ping Shi, Nurse-in-Charge, Haiyan Yuantong Street Community Health Service Center, 23 Yanjia Road, Yuantong Street, Haiyan County, Jiaxing 314317, Zhejiang Province, China. 13511283482@hy.shequ.com

Received: 2017-04-20
Revised: 2017-05-04
Accepted: 2017-05-17
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To investigate the nursing effects of community nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastritis and the effect on the expression of growth factors.

METHODS

Seventy patients with gastritis who underwent gastroscopy were randomly divided into either a control group or an observation group. Both groups were given routine nursing, and the observation group was additionally given community nursing intervention. The levels of epidermal growth factor (EGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured by immunohistochemical method and compared between the two groups.

RESULTS

The SAS and SDS scores of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in EGF or VEGF expression between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of EGF and VEGF in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Community nursing intervention on the basis of routine nursing can reduce the levels of growth factors in patients with gastritis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Community nursing intervention; Routine care; Gastritis; Nursing effect; Growth factor

背景资料

胃炎是指多种原因引起的胃黏膜的慢性炎症性病变, 且我国多数患者是以胃窦为主的全胃炎, 随着病情的发展将会产生腺体萎缩、肠腺化生等. 常规护理未充分考虑患者实际情况, 导致护理质量较差, 如何采取有效的护理对提高护理质量具有重要的意义.

同行评议者

单信芝, 副主任护师, 青岛大学附属医院消化内科病房

研发前沿
胃炎患者治疗时采用常护理虽然能缩短症状改善时间, 但是长期疗效欠佳, 预后较差. 研究表明, 将社区护理干预联合常规护理用于胃炎患者中能降低溃疡组织生长因子水平, 值得推广应用.

Shi AP. Community nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastritis: Nursing effects and impact on expression of growth factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1655-1658 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1655.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1655

摘要

目的

探讨社区护理干预联合常规护理在胃炎患者中的护理效果及对溃疡组织生长因子的影响.

方法

取胃镜检查的胃炎患者70例, 随机分为2组. 对照组实施常规护理, 观察组联合社区护理干预, 采用免疫组织化学法测定2组胃黏膜表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平, 比较2组护理效果及对溃疡生长因子的影响.

结果

观察组护理后焦虑自评量表及抑郁自评量表评分, 低于对照组(P<0.05); 2组护理前EGF及VEGF光度值、灰度值差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后EGF及VEGF光度值高于对照组(P<0.05); 观察组护理后EGF及VEGF灰度值, 低于对照组(P<0.05).

结论

胃炎患者在常规护理基础上联合社区护理干预效果理想, 能降低溃疡组织生长因子水平, 值得推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 社区护理干预; 常规护理; 胃炎; 护理效果; 溃疡组织生长因子

核心提要: 对胃炎患者治疗时选择何种护理模式进行研究, 结果显示: 社区护理干预联合常规护理用于胃炎患者中能降低溃疡组织生长因子水平, 具有较高的临床应用价值.

应用要点
本研究对胃炎患者治疗时护理方法进行研究、分析, 结果表明: 社区护理干预联合常规护理能降低溃疡组织生长因子水平, 促进患者早期恢复.

石爱萍. 社区联合常规护理在胃炎患者中的效果观察及对溃疡组织生长因子的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1655-1658 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1655.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1655

0 引言

胃炎是临床上常见的疾病, 是指不同病因引起的各种慢性胃黏膜炎性病变, 发病率在胃病中居首位, 具有病程长、病情反复迁延难以等特点, 临床表现为恶心、呕吐、消化不良等, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 影响患者健康[1]. 文献报道[2]显示: 胃炎的发生、发展多于溃疡组织生长因子有关, 病变会进一步累及腺体, 导致胃黏膜变薄, 从而演变为慢性萎缩性胃炎. 常规护理虽然能满足临床治疗需要, 但是护理缺乏针对性, 并未充分考虑每1例患者需要, 导致护理质量较低[3]. 文献报道[4]显示: 将社区护理干预联合常规护理用于胃炎患者中效果理想, 能提高患者治疗依从性, 但是该结论尚未得到进一步证实. 为了探讨社区护理干预联合常规护理在胃炎患者中的护理效果及对溃疡组织生长因子的影响. 取2014-12/2016-10海盐县元通街道社区卫生服务中心收治经胃镜检查的胃炎患者70例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2014-12/2016-10海盐县元通街道社区卫生服务中心收治经胃镜检查的胃炎患者70例, 随机分为2组. 对照组35例, 男19例, 女16例, 年龄28-80岁, 平均年龄为48.91岁±4.17岁, 病程1-8年, 平均病程为4.12年±0.89年. 观察组35例, 男20例, 女15例, 年龄27-82岁, 平均年龄为49.12岁±4.25岁, 病程1-7年, 平均病程为4.09年±0.83年. 入选患者均符合胃炎临床诊断标准, 且均经过胃镜取材病理组织检查得到确诊; 本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 护理: 入院后完善相关检查, 根据检查结果结合临床表现制定相应的护理方案. 对照组实施常规护理: 加强患者、家属疾病宣传教育、注意事项探讨, 充分发挥患者主观能动性[5]. 观察组在对照组基础上联合社区护理干预: (1)饮食护理. 正确的指导患者发病过程中绝对卧床休息, 对于合并疼痛者可以采用针灸、热敷等方式缓释胃痉挛, 减轻患者腹痛. 同时, 让患者尽可能多饮食营养价值较高的食物, 尽可能给予高热量、高蛋白、高维生素食物, 避免饮食刺激性食物; (2)用药护理. 胃炎多数患者是由

表 1　2组护理前、后焦虑、抑郁评分比较 (n = 35, mean ± SD, 分)

分组	SDS		SAS	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	51.24 ± 3.25	34.12 ± 2.03	50.93 ± 3.19	36.01 ± 1.99
对照组	50.93 ± 3.12	43.24 ± 2.31	49.98 ± 3.16	40.93 ± 2.03
t值	1.294	22.192	0.593	19.293
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表.

表 2　2组护理前、护理后EGF及VEGF光度值、灰度值比较

分组	时间	EGF		VEGF	
		光度值	灰度值	光度值	灰度值
观察组	护理前	0.148 ± 0.029	223.01 ± 24.21	0.156 ± 0.034	188.29 ± 18.38
	护理后	0.231 ± 0.032[ad]	151.24 ± 13.53[ad]	0.374 ± 0.061[ad]	136.43 ± 14.32[ad]
对照组	护理前	0.153 ± 0.031	221.61 ± 23.89	0.153 ± 0.035	189.93 ± 17.434
	护理后	0.201 ± 0.031[d]	189.84 ± 15.93[d]	0.245 ± 0.041[d]	153.21 ± 16.42[d]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [d]P<0.01 *vs* 护理前. EGF: 表皮生长因子; VEGF: 血管内皮生长因子.

于幽门螺杆菌引起, 治疗时应严格遵循医嘱用药, 观察药物的疗效和不良反应等. 对于枸橼酸铋钾等常用药物多数在酸性条件下发挥作用, 宜餐前30 min内服用; 对于需要抗菌药物者仔细询问其是否存在迟发性过敏等; 甲硝唑服用时容易引起恶心、呕吐等胃肠道反应, 治疗时应联合甲氯普胺等药物[6,7]; (3)心理护理. 胃炎患者病程相对较长, 且病情反复迁延, 内心不免产生恐惧、害怕等心理. 入院后应加强患者心理评估, 帮助患者树立战胜疾病的信心, 提高患者治疗配合度[8,9].

1.2.2 检测: (1)心理评估. 采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)量表评估患者心理变化情况, 得分越低, 心理波动越小[10]; (2)对溃疡生长因子. 2组胃镜检查时取病灶组织, 采用免疫组织化学法测定2组溃疡生长因子胃黏膜表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平, 系统自动计算平均光度值和平均灰度值[11,12].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组护理前、后SAS及SDS评分 2组护理前SAS及SDS评分评分差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后SAS及SDS评分评分, 低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理前、护理后EGF及VEGF光度值、灰度值比较 2组护理前EGF及VEGF光度值、灰度值差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后EGF及VEGF光度值高于对照组(P<0.05); 观察组护理后EGF及VEGF灰度值, 低于对照组(P<0.05, 表2).

3 讨论

胃炎是指多种原因引起的胃黏膜的慢性炎症性病变, 且我国多数患者是以胃窦为主的全胃炎, 随着病情的发展将会产生腺体萎缩、肠腺化生等, 如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 影响患者健康[13].

常规护理虽然能改善患者症状, 提高患者治疗依从性, 但是该护理模式缺乏针对性, 并未充分考虑每1例患者实际要求[14]. 社区护理干预是由经过特别训练、经验丰富的专业护士, 将护理服务拓宽到医院外, 深入到社区、家庭中, 能提高预防保健、康复护理、健康咨询和宣教等服务, 尽可能满足患者的各种卫生

名词解释

胃炎: 多种原因引起的胃黏膜的慢性炎症性病变, 且我国多数患者是以胃窦为主的全胃炎, 随着病情的发展将会产生腺体萎缩、肠腺化生等, 如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 影响患者健康.

同行评价
本文对实际的临床工作有较好的指导意义，能为临床治疗提供依据和参考.

保健需要[15]. 同时，社区服务的实施既关注患者各种卫生保健要求，更加关注健康人群，能促进和维护人群健康，提高身心较快水平，有助于提高患者治疗依从性和配合度，提高临床效果，促进患者早期恢复.

总之，胃炎患者在常规护理基础上联合社区护理干预效果理想，能降低溃疡组织生长因子水平，值得推广应用.

4 参考文献

1 纪文英, 黄泽泓, 陈慎仁, 郑爱英, 吴燕丹. 糖尿病社区健康教育及生活方式干预的调查. 护士进修杂志 2014; 20: 696-698
2 王芳, 袁丽, 欧青, 古艳. 计算机化的多形式随访方案对出院2型糖尿病患者的健康教育效果评价. 中国实用护理杂志 2016; 32: 608-611
3 钟慧红, 宋小苑, 刘珠, 张惠珍. 对糖尿病患者实施社区健康教育和护理干预的相关性研究. 中国实用护理杂志 2014; 22: 22-23
4 谌小萍. 社区卫生服务中心全科护理对老年慢性疾病患者生活质量的影响. 山西医药杂志 2016; 45: 149-151
5 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]
6 邹芳, 施翠芬, 赵建玲. 社区老年慢性病患者对护理志愿者的满意度及依存性调查. 中国当代医药 2015; 22: 183-185
7 彭柳媚, 胡于俊, 周子英. 社区护理干预对老年慢性病患者生活质量的影响. 齐齐哈尔医学院学报 2015; 36: 1549-1551
8 莫绍琴. 护理干预对老年慢性病患者治疗依从性及预后质量的影响. 国际护理学杂志 2015; 34: 932-934
9 冉平. 健康教育干预应用于慢性胃炎护理的效果分析. 中国实用医药 2016; 11: 230-232
10 Ebadi P, Solhjoo K, Bagheri K, Eftekhar F. Seroprevalence of toxo-plasmosis among the women with recurrent spontaneous abortion in comparison with the women with uncomplicated delivery. *J Jahrom Univ Med Sci* 2013; 9: 255-264
11 王力秋, 陈国萍, 王爱玲, 李春红. 198例社区护理干预治疗高血压疾病的临床疗效分析. 社区医学杂志 2015; 5: 77-78
12 彭金玲, 张文汉, 胡素君, 熊家愔, 荣丽红. 社区护理干预对老年高血压患者的治疗效果分析. 临床医学工程 2015; 22: 1653-1654
13 Hsu PI, Chen WC, Tsay FW, Shih CA, Kao SS, Wang HM, Yu HC, Lai KH, Tseng HH, Peng NJ, Chen A, Kuo CH, Wu DC. Ten-day Quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin achieves a high eradication rate for Helicobacter pylori infection after failure of sequential therapy. *Helicobacter* 2014; 19: 74-79 [PMID: 24033865 DOI: 10.1111/hel.12085]
14 欧阳间英, 黄月婵, 杨兰楠. 社区护理干预对老年糖尿病患者自我管理行为影响. 现代医药卫生 2015; 13: 179-181
15 张国方, 徐善玉, 周亿华. 自我管理教育护理在社区老年糖尿病患者中的应用效果. 中国当代医药 2015; 19: 189-191

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1659-1662

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1659

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

胆结石合并胃溃疡患者中的疗效对比观察及对预后的影响

符明年

符明年, 浙江新安国际医院肝胆外科 浙江省嘉兴市 314000

符明年, 主治医师, 主要从事肝胆外科方面的研究.

作者贡献分布: 本文由符明年独立完成.

通讯作者: 符明年, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市洪兴路2369号, 浙江新安国际医院肝胆外科.
m.n.fu@xa.nation.hospital.net
电话: 0573-82299999

收稿日期: 2017-04-21
修回日期: 2017-05-08
接受日期: 2017-05-22
在线出版日期: 2017-06-28

Laparoscopic cholecystectomy and laparotomy in gallstone patients with gastric ulcer: Efficacy and effect on prognosis

Ming-Nian Fu

Ming-Nian Fu, Department of Hepatobiliary Surgery, Zhejiang Xin'an International Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ming-Nian Fu, Attending Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Zhejiang Xin'an International Hospital, 2369 Hongxing Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. m.n.fu@xa.nation.hospital.net

Received: 2017-04-21
Revised: 2017-05-08
Accepted: 2017-05-22
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To compare the clinical effects of laparoscopic cholecystectomy and laparotomy in gallstone patients with gastric ulcer.

METHODS

From August 2013 to September 2016, 120 gallstone patients with gastric ulcer were randomized into either a laparotomy group (n = 60) or a laparoscopic cholecystectomy group (n = 60). The laparotomy group underwent laparotomy, and the laparoscopic cholecystectomy group underwent laparoscopic cholecystectomy. Clinical efficacy and prognosis of the two groups were compared.

RESULTS

The amount of bleeding in the laparoscopic cholecystectomy group was significantly lower than that in the laparotomy group (P < 0.05). The operative time was significantly longer in the laparoscopic cholecystectomy group than in the laparotomy group (P < 0.05). The incidence of postoperative complications was 6.67% in the laparoscopic group and 11.67% in the open group, and there was a significant difference between the two groups (P < 0.05).

CONCLUSION

Laparoscopic cholecystectomy has the advantages of little trauma and quick recovery and can improve prognosis in gallstone patients with gastric ulcer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic cholecystectomy; Open surgery; Gallstones; Gastric ulcer; Clinical effect; Prognosis

背景资料

胆结石是指胆道系统如胆囊或胆管内发生的结石, 临床表现为急性炎症、腹痛等, 发病早期如果未采取有效措施治疗, 结石进入胆总管后将会引起黄疸、胰腺炎等并发症. 目前, 临床上对于胆结石合并胃溃疡以开腹手术为主, 如何选择有效的手术方法提高成功率具有重要的意义.

同行评议者

李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 苏松, 副教授, 四川医科大学附属医院肝胆外科

研发前沿
胆结石合并胃溃疡的治疗一直是临床关注的问题, 常规手术以开腹手术为主, 该方法虽然能满足治疗需要, 但是手术创伤较大.

Fu MN. Laparoscopic cholecystectomy and laparotomy in gallstone patients with gastric ulcer: Efficacy and effect on prognosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1659-1662 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1659.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1659

摘要

目的

探讨腹腔镜胆囊切除术和开腹手术在胆结石合并胃溃疡患者中的及对预后的影响.

方法

取2013-08/2016-09浙江新安国际医院收治胆结石合并胃溃疡患者120例, 电脑抽取随机数字法分为开腹组(n = 60)和腹腔镜组(n = 60). 开腹组采用传统开腹手术治疗, 腹腔镜组采用腹腔镜胆囊切除术治疗, 比较2组临床疗效及对预后的影响.

结果

腹腔镜组术中出血量, 少于开腹组(P<0.05); 腹腔镜组手术时间, 长于开腹组(P<0.05); 腹腔镜组肛门排气时间、术后住院时间, 短于开腹组(P<0.05); 腹腔镜组术后并发症发生率为6.67%, 开腹组为11.67%, 2组并发症发生率比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论

胆结石合并胃溃疡患者采用腹腔镜胆囊切除术具有创伤小、恢复快等优点, 能改善预后, 值得推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜胆囊切除术; 开腹手术; 胆结石; 胃溃疡; 临床效果; 预后

核心提要: 对胆结石合并胃溃疡患者采用开腹手术与腹腔镜胆囊切除术进行比较, 结果显示: 腹腔镜胆囊切除术具有创伤小、预后好, 并发症发生率低等优点, 具有较高的临床应用价值.

相关报道
胆结石合并胃溃疡采用开腹手术治疗时虽然能满足治疗需要, 但是手术预后较差, 并发症发生率较高. 有研究提出, 胆结石合并胃溃疡患者腹腔镜胆囊切除术治疗效果理想, 能提高护理质量.

符明年. 胆结石合并胃溃疡患者中的疗效对比观察及对预后的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1659-1662 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1659.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1659

0 引言

胆结石是指胆道系统如胆囊或胆管内发生的结石, 临床表现为急性炎症、腹痛等, 发病早期如果未采取有效措施治疗, 结石进入胆总管后将会引起黄疸、胰腺炎等并发症, 影响患者健康[1,2]. 胃溃疡属于消化系统疾病, 容易导致胃穿孔、出血、幽门梗阻等, 当胆结石患者合并胃溃疡时两种疾病将会相互加剧, 促进疾病发展, 从而增加治疗难度[3,4]. 常规方法以开腹手术治疗为主, 通过手术能取出结石, 修复溃疡创面, 但是开腹手术创伤较大, 患者术后恢复缓慢, 难以达到预期的手术效果. 文献报道[5,6]显示: 腹腔镜手术具有手术切口小、创面愈合快、术中创伤小等优点, 将其用于胆结石合并胃溃疡患者中能提高手术成功率, 促进患者恢复, 但是该结论尚未得到进一步证实. 为了探讨腹腔镜胆囊切除术和开腹手术在胆结石合并胃溃疡患者中的及对预后的影响. 取2013-08/2016-09医院收治胆结石合并胃溃疡患者120例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2013-08/2016-09浙江新安国际医院收治胆结石合并胃溃疡患者120例, 电脑抽取随机数字法分为2组. 开腹组60例, 男36例, 女24例, 年龄19-73岁, 平均年龄46.43岁±5.49岁, 胃溃疡病程1.3-7.6年, 平均病程3.61年±1.04年, 胆结石病程1-4年, 平均病程2.15年±0.47年. 腹腔镜组60例, 男38例, 女22例, 年龄20-75岁, 平均年龄47.12岁±5.56岁, 胃溃疡病程1.1-7.8年, 平均病程3.73年±1.09年, 胆结石病程1-5年, 平均病程2.21年±0.53年.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合《腹部外科诊断和鉴别诊断书》[7,8]中胆结石、胃溃疡临床诊断标准; (2)均经过腹部超声、生化指标检查得到确诊; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符合胆结石合并胃溃疡临床诊断标准者; (2)排除资料不全或难以配合治疗者; (3)排除合并心、肝、肾功能异常者. 2组性别、年龄、病程比较差异无统计学意义.

1.2.2 手术: 入院后完善相关检查, 仔细询问患者药物过敏史、家族史等, 根据检查结果结合临床表现制定相应的治疗方法. 同时, 治疗时加强胃溃疡的基础治疗, 包括: 抑酸、抗分泌、促进胃动力及保护胃黏膜等. 开腹组采用传统开腹手术治疗: 患者行气管插管麻醉, 在右侧肋下斜方做一个长为10 cm的手术切口,

表 1　2组围术期指标比较 (n = 60, mean ± SD)

分组	术中出血量(mL)	手术时间(min)	肛门排气时间(h)	术后住院时间(d)
腹腔镜组	10.19 ± 3.31	33.15 ± 6.43	13.25 ± 0.64	4.42 ± 0.53
开腹组	19.32 ± 4.09	49.54 ± 8.42	45.32 ± 3.21	7.37 ± 2.21
t值	16.493	20.214	18.384	22.125
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组术后并发症发生率比较 [n = 60, n(%)]

分组	胆瘘	肠黏连	腹腔感染	阻塞性黄疸	发生率
腹腔镜组	1(1.67)	2(3.33)	1(1.67)	0(0.00)	4(6.67)
开腹组	2(3.33)	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	7(11.67)
χ^2值					6.392
P值					<0.05

依次切开各层腹壁, 确定胆囊的位置, 完成对胆囊管、动脉的结扎, 切除胆囊并根据患者病情严重程度确定是否需要缝合, 术后放置引流管完成手术. 腹腔镜组采用腹腔镜胆囊切除术治疗: 患者行气管插管麻醉, 采用气腹针穿刺进入腹腔, 建立人工气腹, 腹压控制在8-10 mmHg, 采用4孔氏法在腹腔镜下完成胆囊管和胆囊动脉的分离, 采用钛夹夹住胆囊总管并对胆总管前壁进行穿刺, 确定胆总管后沿着胆总管纵向切口放入胆道镜进行取石, 取出完毕后检查是否存在残留, 完成胆囊的冲洗, 缝合胆总管前壁并完成胆囊的切除, 止血后缝合, 完成手术[9,10].

1.2.3 观察指标: (1)围术期指标. 观察2组术中出血量、手术时间、肛门排气时间及术后住院时间; (2)安全性. 观察2组术后并发症发生率, 包括: 胆瘘、肠黏连、腹腔感染、阻塞性黄疸.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组围术期指标比较 腹腔镜组术中出血量, 少于开腹组(P<0.05); 腹腔镜组手术时间, 长于开腹组(P<0.05); 腹腔镜组肛门排气时间、术后住院时间, 短于开腹组(P<0.05, 表1).

2.2 2组术后并发症发生率比较 腹腔镜组术后并发症发生率为6.67%, 开腹组为11.67%, 2组并发症发生率比较, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2).

3 讨论

数据报道[11,12]显示: 胆结石发病率在4.42%-8.20%, 多发生在成年人中, 随着我国人口老龄化的日益加剧, 导致胆结石发病率呈现上升趋势. 同时, 部分患者由于合并胃溃疡等消化道疾病, 能进一步促进胆总管阻塞, 当结石完全造成胆总管阻塞后, 将会引起胆汁发生淤积、感染等, 影响患者健康[13,14].

开腹手术虽然能满足手术治疗需要, 但是手术创伤较大, 导致患者预后及治疗依从性较差, 难以达到预期的治疗效果. 近年来, 腹腔镜胆囊切除术在胆结石合并胃溃疡患者中得到应用, 且效果理想. 腹腔镜胆囊切除术是一种微创手术, 术中能进一步拓宽手术视野, 清晰的显示病灶部位, 从而对腹腔进行充分排查, 有助于降低胆结石残留率. 同时, 腹腔镜手术的实施能避免对周围其他组织的伤害, 手术伤口较小, 并不会产生瘢痕, 更加符合美学要求, 能降低术后并发症发生率, 提高手术效果, 促进患者早期恢复[15].

总之, 胆结石合并胃溃疡患者采用腹腔镜胆囊切除术具有创伤小、恢复快等优点, 能改善预后, 值得推广应用.

4 参考文献

1 李军. 腹腔镜手术和常规开腹术治疗高龄胆结石患者的疗效比较. 河南医学研究 2015; 24: 93-94
2 李实. 腹腔镜胆囊切除术对老年胆结石患者胆结石的治疗效果. 齐齐哈尔医学院学报 2015; 36:

创新盘点

本研究对胆结石合并胃溃疡患者腹腔镜手术效果进行研究、分析, 并且认为采用胆结石合并胃溃疡患者采用胆结石治疗效果理想, 能有效地提高手术成功率, 促进患者早期恢复.

名词解释

胆结石: 是指胆道系统如胆囊或胆管内发生的结石, 临床表现为急性炎症、腹痛等, 发病早期如果未采取有效措施治疗, 结石进入胆总管后将会引起黄疸、胰腺炎等并发症, 影响患者健康.

同行评价

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义，研究相对深入，样本量适中，有一定的参考价值.

3754-3755

3 刘丽波, 付京. 腹腔镜与传统外科手术治疗胆结石疗效分析. 白求恩军医学院学报 2013; 11: 36-37

4 岑兆葵, 余赛英. 腹腔镜胆囊切除术和开腹手术治疗胆结石的临床疗效对比分析. 现代诊断与治疗 2014; 25: 5460-5461

5 纪跃. 腹腔镜切除胆囊与小切口胆囊切除治疗胆结石280例的临床疗效对比观察. 临床医学工程 2014; 21: 723-724

6 蒋悦奎, 康建安. 腹腔镜胆囊切除术与开腹手术治疗胆结石的效果对比. 中国现代药物应用 2015; 9: 86-87

7 谭叶, 刘新莲, 张秦华, 王文平, 李亚楠. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术与传统腔镜胆囊切除术的安全性比较及护理. 广东医学 2012; 33: 3670-3672

8 石玉琪, 许春芳. ERCP联合腹腔镜胆囊切除术治疗胆总管结石合并胆囊结石术后胆总管结石复发的危险因素分析. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 689-692

9 李宇, 郝杰, 孙昊, 王林, 仵正, 王铮, 陶杰, 杨雪. 一期腹腔镜胆囊切除联合胆总管探查取石与分期内镜取石和腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石合并胆总管结石的比较. 中国普通外科杂志 2016; 25: 202-208

10 赵云, 杨成林, 冯以斌, 张光亚, 别玉坤, 马栋. 十二指肠镜联合腹腔镜治疗老年胆囊结石合并肝外胆管结石. 中国普通外科杂志 2016; 25: 1105-1111

11 罗小仔, 方永平, 李坤平, 梁志坚. 内镜乳头括约肌切开术后腹腔镜胆囊切除术时机选择. 中华肝胆外科杂志 2016; 22: 757-760

12 陈杰, 汪曙红, 宋劲松. 内窥镜乳头括约肌切开术联合鼻胆管引流术后腹腔镜胆囊切除时机的探讨. 中国基层医药 2016; 23: 844-847

13 汪雷, 侯辉, 吴春利, 喻宗繁, 万圣云. “三线一平面”解剖标记在腹腔镜胆道结石手术中的应用. 中国普通外科杂志 2016; 25: 1100-1104

14 赵振宇, 文志廷, 王海云, 张景洪, 邢金城, 刘艳茹, 叶政辉. 压力控制通气模式在合并轻度阻塞性通气功能障碍老年患者腹腔镜胆囊手术中的通气效果. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 1045-1048

15 Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 258-268 [PMID: 22837873 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.3.258]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1663-1666

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1663

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

不同手术在III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中的临床疗效及对切口的影响

王 云, 胡 静

王云, 胡静, 安吉县妇幼保健院妇产科 浙江省安吉县 313300

王云, 主治医师, 主要从事妇产科临床工作.

作者贡献分布: 论文写作由王云完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由王云与胡静共同完成.

通讯作者: 王云, 主治医师, 313300, 浙江省安吉县云鸿东路18号, 安吉县妇幼保健院妇产科.
wangyunajfby@anji_hospital.com
电话: 0572-5129040

收稿日期: 2017-04-24
修回日期: 2017-05-09
接受日期: 2017-05-17
在线出版日期: 2017-06-28

Different operations for patients with third degree uterine prolapse complicated with chronic gastritis: Clinical efficacy and impact on abdominal incision

Yun Wang, Jing Hu

Yun Wang, Jing Hu, Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Care Hospital of Anji, Anji 313300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yun Wang, Attending Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Care Hospital of Anji, 18 Yunhong East Road, Anji 313300, Zhejiang Province, China. wangyunajfby@anji_hospital.com

Received: 2017-04-24
Revised: 2017-05-09
Accepted: 2017-05-17
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of different surgical methods for patients with third degree uterine prolapse complicated with chronic gastritis and their influence on abdominal incision.

METHODS

A total of 100 patients with grade III uterine prolapse complicated with chronic gastritis treated from April 2012 to October 2016 were randomly divided into a control group (n = 50) and an observation group (n = 50). The control group was treated by transvaginal total hysterectomy, while the observation group was treated by vaginal hysterectomy combined with repair. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS

Times to wound healing (9.41 d ± 2.09 d), anal exhaust (25.37 d ± 5.21 d) and hospitalization duration (10.26 d ± 1.89 d) were significantly shorter in the observation group than in the control group (t = 19.284, 20.441, 17.483, P < 0.05). The rate of postoperative complications was significantly lower in the observation group than in the control group was (8% *vs* 18%, P < 0.05).

CONCLUSION

Vaginal hysterectomy combined with repair has better clinical effects than transvaginal total hysterectomy in patients with third degree uterine prolapse complicated with chronic gastritis.

背景资料

子宫脱垂是临床上常见的疾病, 多数患者由于产后恢复不良或更年期后内分泌改变引起, 部分患者常伴有不同程度的阴道膨出, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病. 临床如何采取有效的手术方法对提高治疗效果具有重要的意义.

同行评议者

王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

研发前沿
子宫脱垂合并慢性胃炎的治疗一直是临床关注的问题, 常规手术以经阴道全子宫切除术为主, 但是不利于切口愈合. 研究显示: 将经阴道全子宫切除术联合修补术用于子宫脱垂合并慢性胃炎治疗中效果理想, 能促进术后切口愈合.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Surgical methods; Third degree uterine prolapse; Chronic gastritis; Nursing effect; Abdominal incision

Wang Y, Hu J. Different operations for patients with third degree uterine prolapse complicated with chronic gastritis: Clinical efficacy and impact on abdominal incision. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1663-1666 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1663.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1663

摘要

目的

探讨不同手术方法在III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中的临床效果及对切口的影响.

方法

取2012-04/2016-10 III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者100例, 随机数字法分为对照组(n = 50)和观察组(n = 50). 对照组采用经阴道全子宫切除术治疗, 观察组采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗, 比较2组护理效果及对切口的影响.

结果

观察组术后伤口愈合时间(9.41 d±2.09 d)、肛门排气时间(25.37 d±5.21 d)及住院时间(10.26 d±1.89 d), 均短于对照组(t = 19.284、20.441、17.483, P<0.05); 观察组术后切口并发症发生率为8.00%, 对照组为18.00%, 2组切口并发症发生率比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论

III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者术后采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗效果理想, 能促进切口愈合, 值得推广应用.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

相关报道
子宫脱垂合并慢性胃炎患者采用经阴道全子宫切除治疗虽然能改善患者症状, 但是预后较差. 有研究提出, III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者治疗时采用经阴道全子宫切除术联合修补术效果理想, 能促进切口愈合.

关键词: 手术方法; III度子宫脱垂; 慢性胃炎; 护理效果; 切口愈合

核心提要: 对于III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者术后不同手术方法效果及安全性进行研究, 结果显示: III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者治疗过程中采用经阴道全子宫切除术联合修补术效果理想, 能促进切口愈合, 具有较高的临床应用价值.

王云, 胡静. 不同手术在III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中的临床疗效及对切口的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1663-1666 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1663.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1663

0 引言

子宫脱垂是临床上常见的疾病, 多数患者由于产后恢复不良或更年期后内分泌改变引起, 部分患者常伴有不同程度的阴道膨出, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 影响患者健康. 常规方法以手术治疗为主, 但是患者选择何种手术方案尚存在较大的争议. 常规方法以经阴道全子宫全阴道切除术治疗为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是长期疗效欠佳, 再加上部分合并胃肠道疾病, 导致患者治疗难度较大, 难以达到预期的治疗效果. 文献报道显示: 将经阴道全子宫切除术联合修补术用于III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中效果理想, 能促进切口愈合, 值得推广应用, 但是该结论尚未得到进一步证实. 为了探讨探讨不同手术方法在III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中的临床效果及对切口愈合的影响. 取2012-04/2016-10 III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者100例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2012-04/2016-10 III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者100例, 随机数字法分为对照组和观察组. 对照组50例, 年龄22-75岁, 平均年龄为42.16岁±2.31岁, 慢性胃炎病程1-8年, 平均病程为4.36年±1.29年. 观察组50例, 年龄21-76岁, 平均年龄为42.11岁±2.30岁, 慢性胃炎病程1-7年, 平均病程为4.42年±1.31年.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合III度子宫脱垂手术适应证; (2)符合《内科学》中慢性胃炎临床诊断标准; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符合子宫脱垂合并慢性胃炎临床诊断标准; (2)排除资料不全或难以配合治疗者; (3)排除合并心、肝、肾功能异常者. 2组年龄、慢性胃炎病程及手术类型比较差异无统计学意义.

1.2.2 护理: 入院后完善相关检查, 根据检查结果结合患者临床表现制定相应的治疗方案. 对

表 1　2组术后伤口愈合时间、肛门排气时间及住院时间比较 (n = 50, mean ± SD)

分组	愈合时间(d)	肛门排气时间(h)	住院时间(d)
观察组	9.41 ± 2.09	25.37 ± 5.21	10.26 ± 1.89
对照组	14.09 ± 2.12	37.47 ± 2.44	14.09 ± 2.01
t值	19.284	20.441	17.483
P值	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组术后切口愈合情况比较 [n = 50, n(%)]

分组	切口感染	创口渗血	切口开裂	发生率
观察组	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	4(8.00)
对照组	2(4.00)	3(6.00)	4(8.00)	9(18.00)
χ^2值				6.936
P值				<0.05

照组采用经阴道全子宫切除术治疗方法: 选择硬膜外阻滞和腰麻联合麻醉, 患者取截石位, 常规消毒铺巾, 待麻醉生效后对患者进行消毒、铺巾, 取宫颈4、6、8、12点注入20 mL 1∶250肾上腺素稀释液, 在阴道膀胱沟下0.5 cm部位做横切口达到宫颈筋膜, 完成宫颈膀胱间隙的分离. 环形切开阴道穹隆, 采用相同的方法分离子宫只唱歌间隙到陷凹处, 利用止血钳夹反折腹膜切开, 充分暴露子宫各韧带, 在宫颈部位离断, 缝扎, 留线. 采用相同的方法完成对侧韧带的处理, 从阴道翻出子宫, 止血、分离韧带残端切除子宫. 观察组采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗方法: 患者在对照组基础上全子宫切除后保留阴道荷包法缝合阴道残端, 缝合腹膜后, 采用可吸收缝合线固定阴道及各个黏膜, 完成手术.

1.2.3 观察指标: (1)术后指标. 观察2组术后伤口愈合时间、肛门排气时间及住院时间; (2)切口愈合情况. 观察2组术后切口愈合情况, 包括: 切口感染、创口渗血、切口开裂等.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组术后伤口愈合时间、肛门排气时间及住院时间比较 观察组术后伤口愈合时间(9.41 d±2.09 d)、肛门排气时间(25.37 d±5.21 d)及住院时间(10.26 d±1.89 d), 均短于对照组(t = 19.284、20.441、17.483, P<0.05, 表1).

2.2 2组术后切口愈合情况比较 观察组术后切口并发症发生率为8.00%, 对照组为18.00%, 2组切口并发症发生率比较, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

3 讨论

子宫脱垂是盆底功能障碍患者中常见的疾病, 多发生在产妇、老年女性中. 数据报道显示: 我国65岁以上女性发生率为15.56%, 患者常伴有不同程度的子宫脱垂, 临床表现为腰骶部酸痛、下垂感、泌尿系统及直肠压迫等, 严重影响患者健康.

近年来, 经阴道全子宫切除术联合修补术在III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中得到应用, 且效果理想, 本研究中, 观察组术后伤口愈合时间、肛门排气时间及住院时间, 短于对照组(P<0.05).

经阴道全子宫切除术联合修补术是临床上常见的手术, 该手术具有手术创伤小、术后恢复快等特点, 能有效地改善患者症状, 减轻患者疼痛, 促进患者早期恢复. 同时, 经阴道全子宫切除术联合修补术的实施有助于术后切口的恢复, 能提高手术成功率.

文献报道显示: III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者术后采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗效果理想, 能有效地改善患者生活质量. 但是, 患者III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者术后采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗时应根据每1例患者实际情况选择合适的

应用要点
本文对III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者手术治疗方法进行研究, 样本量适中, 能为临床治疗提供依据和参考.

名词解释
慢性胃炎: 是一种消化系统疾病, 病因包括: 幽门螺杆菌感染、刺激性物质、药物、口腔咽部慢性感染等, 临床表现为恶心、呕吐等, 影响患者健康.

同行评价
本文研究对实际的临床工作中有较好的指导意义.

手术治疗方案, 使得患者的治疗更具针对性.

总之, III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者术后采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗效果理想, 能促进腹部切口愈合, 值得推广应用.

4 参考文献

1 桂连芝. 妇科手术患者合并糖尿病围术期处理的临床疗效观察. 糖尿病新世界 2016; 19: 63-64
2 刘小英. 妇科合并糖尿病手术患者的术前护理与术中配合的临床观察. 深圳中西医结合杂志 2015; 25: 153-155
3 周陶, 罗捷, 丁小容. 综合经阴道全子宫切除术联合修补术在妇科全子宫切除合并糖尿病患者围手术期的效果观察. 数理医药学杂志 2016; 29: 1377-1378
4 胡君, 吕卫琴, 郭玉琳, 温洪武, 乔虹, 曲元. 有严重内科合并症的妇科恶性肿瘤患者的围手术期处理附37例临床分析. 中华妇产科杂志 2016; 51: 805-809
5 李焱, 张震宇, 刘崇东. 子宫内膜异位症合并不孕患者腹腔镜术后药物治疗妊娠结局分析. 实用妇产科杂志 2015; 31: 53-56
6 温宏武. 重视有合并症的妇科恶性肿瘤的术前处理. 中华妇产科杂志 2016; 51: 801-804
7 瞿红, 吕静敏, 张震宇, 桑翠琴. 间歇性气囊加压与低分子肝素预防妇科良性病变手术治疗后下肢深静脉血栓形成的对比研究. 现代妇产科进展 2016; 25: 333-336
8 祁旦巳, 张旭彤, 高宝辉, 周玲玲, 张大贵. 幽门螺杆菌感染与慢性胃炎患者胃黏膜病理变化的相关性分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 3640-3642
9 陶智, 王梦旻, 吕惠芳. 3种用药方案治疗幽门螺杆菌感染活动性慢性胃炎的临床观察. 中国药房 2016; 27: 4224-4226
10 Wang TT, Zhang YM, Zhang XZ, Cheng H, Hu FL, Han HX, Chen XW, Li JX, Lai YL, Liu Y. Jinghuaweikang gelatin pearls plus proton pump inhibitor-based triple regimen in the treatment of chronic atrophic gastritis with Helicobacter pylori infection: a multicenter, randomized, controlled clinical study. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2013; 93: 3491-3495 [PMID: 24521887]
11 陈业雄, 符峰梁. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年冠心病伴焦虑患者的疗效. 中国老年学杂志 2013; 33: 6107-6108
12 刘玲波. 果胶铋联合加味补中益气方治疗胃溃疡患者的有效性和安全性分析. 中外医学研究 2015; 13: 32-34
13 Natale R, Blackhall F, Kowalski D, Ramlau R, Bepler G, Grossi F, Lerchenmüller C, Pinder-Schenck M, Mezger J, Danson S, Gadgeel SM, Summers Y, Callies S, André V, Das M, Lahn M, Talbot D. Evaluation of antitumor activity using change in tumor size of the survivin antisense oligonucleotide LY2181308 in combination with docetaxel for second-line treatment of patients with non-small-cell lung cancer: a randomized open-label phase II study. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1704-1708 [PMID: 25436803 DOI: 10.1097/JTO.0000000000000285]
14 龚家顺, 林嘉敏, 彭惠容, 刘芬. 兰索拉唑单用与兰索拉唑氟哌噻吨美利曲辛联用治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎的对比研究. 临床消化病杂志 2014; 26: 76-79
15 Kuo CH, Hsu PI, Kuo FC, Wang SS, Hu HM, Liu CJ, Chuah SK, Chen YH, Hsieh MC, Wu DC, Tseng HH. Comparison of 10 day bismuth quadruple therapy with high-dose metronidazole or levofloxacin for second-line Helicobacter pylori therapy: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 222-228 [PMID: 22984204 DOI: 10.1093/jac/dks361]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1667-1670

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1667

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

长链非编码RNA HULC在胃癌中的表达及其分子机制

倪曙民, 叶 孟

倪曙民, 叶孟, 宁波大学医学院附属医院肿瘤内科 浙江省 宁波市 315020

倪曙民, 主治医师, 主要从事肿瘤方面的研究.

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目, No. LY16H160005.

作者贡献分布: 本文由倪曙民与叶孟共同完成.

通讯作者: 叶孟, 主任医师, 博士研究生, 315020, 浙江省宁波市江北区人民路247号, 宁波大学医学院附属医院肿瘤内科.
nsm0508@nsmnet.com
电话: 0574-87035555

收稿日期: 2017-04-19
修回日期: 2017-05-16
接受日期: 2017-05-22
在线出版日期: 2017-06-28

Clinical significance of expression of long non-coding RNA HULC in gastric carcinoma

Shu-Min Ni, Meng Ye

Shu-Min Ni, Meng Ye, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Medical College, Ningbo University, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LY16H160005.

Correspondence to: Meng Ye, Chief Physician, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Medical Colleg, Ningbo University, 247 Renmin Road, Jiangbei District, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China. nsm0508@nsmnet.com

Received: 2017-04-19
Revised: 2017-05-16
Accepted: 2017-05-22
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To detect the expression of long non-coding RNA HULC in gastric carcinoma and to analyze its clinical significance.

METHODS

From December 2012 to February 2017, 42 patients with gastric cancer treated surgically were included in this study. Cancer tissues and tumor adjacent tissues were collected from these patients. Real-time quantitative PCR was used to determine the expression of HULC, and the relationship of HULC expression with clinical and pathological data was analyzed.

RESULTS

The expression of HULC in gastric carcinoma tissues was significantly higher than that in tumor adjacent tissues (0.41 ± 0.12 *vs* 0.20 ± 0.10, $P < 0.05$). HULC expression was significantly correlated with degree of tumor differentiation, lymph node metastasis and TNM stage ($P < 0.05$), but not with gender, age, tumor size or location ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that HULC expression was closely related to degree of tumor differentiation, lymph node metastasis and TNM stage ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The expression of HULC in gastric carcinoma is high, and it is closely related to degree of tumor differentiation, lymph node metastasis and TNM stage. HULC expression can be used to judge the malignancy of gastric cancer and guide clinical treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNA HULC; Cancer tissue; Paracancerous tissue; Real-time fluorescence quantitative PCR; Clinical significance

背景资料

我国每年约有17万人死于胃癌, 且90%以上患者确诊时已经是进展期, 手术治疗后5年生存率仅有30%-40%, 将会严重影响患者健康. 常规方法以手术治疗为主, 但是5年生存率较低, 如何选择合适的靶向治疗方法、延长患者寿命具有重要的意义.

同行评议者

王蔚虹, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院消化内科; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

研发前沿
胃癌的发生、发展及治疗一直是临床关注的问题, 常规方法以手术治疗为主, 但是5年生存率较低, 安全性较差. 研究显示: 胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达呈高表达, 并且与临床病理资料具有紧密的联系, 能指导临床治疗.

Ni SM, Ye M. Clinical significance of expression of long non-coding RNA HULC in gastric carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1667-1670 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1667.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1667

摘要

目的

探讨长链非编码RNA HULC在胃癌中的表达及分子机制.

方法

取2012-12/2017-02医院收治胃癌患者42例, 患者均行手术治疗, 取患者癌组织与癌旁组织, 采用实时荧光定量PCR技术测定癌症组织与癌旁组织中长链非编码RNA HULC表达水平, 进一步分析与临床病理资料的关系.

结果

42例胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达水平高于癌旁组织(0.41±0.12 *vs* 0.20±0.10, $P<0.05$); 胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达与性别、年龄、肿瘤大小及肿瘤位置差异无统计学意义($P>0.05$); 长链非编码RNA HULC表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移及TNM分期关系密切($P<0.05$). 多因素Logistic回归分析显示: 长链非编码RNA HULC表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移及TNM分期关系密切($P<0.05$).

结论

在胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达呈高表达, 并且与临床病理资料具有紧密的联系, 能判断胃癌肿瘤的恶性程度, 指导临床治疗.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长链非编码RNA HULC; 癌组织; 癌旁组织; 实时荧光定量PCR技术; 分子机制

创新盘点
本研究对胃癌患者长链非编码RNA HULC表达情况进行测定, 并将测定结果与癌旁组织进行比较, 并且认为胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达呈高表达, 并且与临床病理资料具有紧密的联系, 可以指导临床治疗.

核心提要: 本课题主要研究胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达水平, 将结果与癌旁组织进行比较, 结果显示: 胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达呈高表达, 并且与临床病理资料具有紧密的联系, 具有较高的临床指导价值.

倪曙民, 叶孟. 长链非编码RNA HULC在胃癌中的表达及其分子机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1667-1670 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1667.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1667

0 引言

胃癌是临床上常见的疾病, 其死亡率位于世界第2位[1]. 数据报道[2]显示: 全国每年约有75万新发病灶, 且患者5年生存期低于25.0%. 因此, 加强胃癌早期发现、诊断能有效地提高胃癌生存率. 近年来, 随着胃癌发生、发展的分子机制及治疗措施的不断发展, 胃癌靶向治疗成为研究的热点. 文献报道[3,4]显示: 长链非编码RNA是一类新发现的非编码RNA, 其中HULC、H19等在肝癌、直肠癌的发生、发展中发挥了重要作用, 但是在胃癌中的表达及分子机制尚不完全知晓. 为了探讨长链非编码RNA HULC在胃癌中的表达及分子机制. 取2012-12/2017-02宁波大学医学院附属医院肿瘤内科收治胃癌患者42例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2012-12/2017-02宁波大学医学院附属医院肿瘤内科收治胃癌患者42例, 男25例, 女17例, 年龄24-70岁, 平均年龄56.93岁±4.31岁, 肿瘤直径1.5-6.5 cm, 平均直径3.52 cm±1.09 cm. TNM分期: Ⅰ期7例, Ⅱ期4例, Ⅲ期17例, Ⅳ期14例. 病灶位置: 胃窦11例, 贲门22例, 胃小弯9例. 入选患者均符合胃癌临床诊断标准, 均经过胃镜、肿瘤标志物及手术病理检查得到确诊, 同时取病灶组织周围5 cm以上组织(癌旁组织). 本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 为了保证试验的顺利完成, 采用的主要仪器和试剂主要由TRIzol(美国SBS公司)、总RNA提取物试剂盒(美国Promega公司)、逆转录PCR试剂盒(美国Invitrogen公司)、PCR扩增仪(德国Eppendorf公司)、Real-Time PCR System(美国ABI公司). 不同患者性别、年龄、肿瘤直径、病灶位置及TNM分期比较差异无统计学意义.

1.2 方法 采用实时荧光定量PCR技术测定癌症组织与癌旁组织中长链非编码RNA HULC表达水平[5]. (1)总RNA提取. 分别取10 mg胃癌组织与癌旁组织, 根据RNA试剂盒说明完成总RNA的提取, 将提取出的RNA采用紫外分光度计测定其浓度及纯度; (2)cRNA反转录合成. 参考反转录试剂盒说明书配置20 μL反应体系, 将取出的反应产物cRNA取出后, 利用DEPC水将产物稀释后放置在-20 ℃中保存、备用[6]; (3)长链非编码RNA HULC表达. 采用实时荧光

表 1　长链非编码RNA HULC表达与胃癌临床病理关系比较

病理参数	长链非编码RNA HULC	*t*值	*P*值
性别		0.192	>0.05
男	0.35 ± 0.11		
女	0.36 ± 0.12		
年龄(岁)		1.231	>0.05
≤60	0.41 ± 0.13		
>60	0.34 ± 0.10		
肿瘤大小(cm)		0.394	>0.05
<3	0.41 ± 0.19		
≥3	0.35 ± 0.16		
肿瘤位置		2.102	>0.05
胃窦部	0.37 ± 0.14		
贲门部	0.35 ± 0.11		
胃小弯	0.40 ± . 12		
分化程度		14.394	<0.05
高	0.34 ± 0.10		
低	0.37 ± 0.06		
淋巴结转移			<0.05
是	0.39 ± 0.05	16.392	
否	0.31 ± 0.03		
TNM分期		20.192	<0.05
Ⅰ－Ⅱ	0.40 ± 0.08		
Ⅲ–Ⅳ	0.35 ± 0.05		

表 2　长链非编码RNA HULC表达影响多因素Logistic回归分析

多因素	β值	SE	Wald	*P*值	OR值	95%CI
分化程度	1.362	0.381	18.305	0.000	4.317	1.15–3.01
淋巴结转移	2.593	0.603	22.256	0.000	3.813	1.49–3.02
TNM分期	0.775	0.302	8.479	0.003	2.226	1.21–2.86
常数项	0.891	0.518	3.850	0.046	2.134	5.03–16.54

定量PCR技术测定癌症组织与癌旁组织中长链非编码RNA HULC表达, 采用20 μL反应体系进行扩增, 利用2 μL DEPC处理后的超纯水替代cDNA模板作为阴性对照, 设置反应条件: 预变性95 ℃ 10 min, 进入循环阶段: 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 20 s, 72 ℃ 40 s, 连续进行40个循环, 试验中共测定3次, 取平均值[7,8].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用*n*(%)表示, 计量资料行*t*检验, 采用mean±SD表示, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 42例胃癌组织及癌旁组织长链非编码RNA HULC表达情况 42例胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达水平高于癌旁组织(0.41±0.12 *vs* 0.20±0.10, *P*<0.05).

2.2 长链非编码RNA HULC表达与胃癌临床病理关系 与胃癌临床病理关系比较, 胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达与性别、年龄、肿瘤大小及肿瘤位置差异无统计学意义(*P*>0.05); 以及多因素Logistic回归分析显示, 长链非编码RNA HULC表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移及TNM分期关系密切(*P*<0.05, 表1, 2).

3 讨论

数据报道[9,10]显示: 我国每年约有17万人死于胃癌, 且90%以上患者确诊时已经是进展期, 手术治疗后5年生存率仅有30%-40%, 严重影

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对胃癌患者胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达进行探讨, 该研究相对深入, 样本量适中, 能为临床治疗提供依据和参考.

名词解释
长链非编码RNA: 一类新发现的非编码RNA, 其中HULC、H19等在肝癌、直肠癌的发生、发展中发挥了重要作用.

同行评价
本研究内容重要, 结果可靠, 有一定的学术价值.

响我国居民健康. 因此, 临床上加强胃癌转移规律、确定亚临床转移的早期诊断或预测指标, 实现靶点治疗具有重要的意义[11,12].

近年来, 长链非编码RNA HULC在胃癌中得到应用, 且效果理想. 长链非编码RNA HULC是人类新发现的非编码RNA, 继与microRNA之后的又一个研究热点, 该长链非编码RNA在胃癌的发生、发展中发挥了重要的作用[13]. 相关学者[14]对食管癌患者病理中39个HULC基因表达情况进行研究, 结果显示: 11个HULC基因在食管癌中表达, 由此看出: 长链非编码RNA HULC的发生、发展有关.

本课题中, 以胃癌组织作为研究对象, 与癌旁组织进行比较, 测定长链非编码RNA HULC水平, 结果显示: 胃癌组织中长链非编码RNA HULC呈高表达, 并且其水平与肿瘤的恶性程度等有关, 可能参与肿瘤的发生、发展. 因此, 加强长链非编码RNA HULC水平测定能预测患者治疗预后, 了解患者病情变化情况, 使得患者的治疗更具针对性[15].

总之, 在胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达呈高表达, 并且与临床病理资料具有紧密的联系, 能判断胃癌肿瘤的恶性程度, 指导临床治疗.

4 参考文献

1 刘楠, 洪杨. 沉默长链非编码RNA HULC增加脑胶质瘤对替莫唑胺的敏感性. 现代肿瘤医学 2016; 24: 3530-3533
2 孙海榕, 王璐瑜, 王忠鑫. 白藜芦醇苷通过抑制长链非编码RNA HULC表达抑制肝癌SMMC-7721和HepG2细胞的增殖和侵袭. 中国生物化学与分子生物学报 2016; 32: 561-568
3 张健锋, 孙中尚, 张钱峰, 丁伟峰, 吴信华, 毛振彪. 胃癌组织中长链非编码RNA STCAT3的表达及其对胃癌细胞恶性表型的作用. 中华医学杂志 2016; 96: 3735-3740
4 罗茜, 王峰, 申娴娟, 鞠少卿. 长链非编码RNA在胃癌中的研究进展. 中华检验医学杂志 2016; 39: 578-580
5 杨允奔, 李田文, 郭俊明. 长链非编码RNA在胃癌发生中的作用及其应用. 中国生物化学与分子生物学报 2016; 32: 388-395
6 夏英, 严芝强, 毕瑩, 赵娟娟, 黄海. 长链非编码RNA GHET1在胃癌中的表达及其临床意义. 实用医学杂志 2016; 32: 1418-1421
7 任浩, 王昌敏, 杨晓敏, 张笑雨, 魏冉, 赵瑞, 张欣, 杨咏梅, 张义. 血清长链非编码RNA BC200表达在胃癌诊疗中的应用价值. 中华检验医学杂志 2017; 40: 138-142
8 陈宝珍, 林贤东, 陈刚, 胡丹, 朱琼, 师怡, 王晓江, 金善丰, 王鸿飞, 郑雄伟. 长链非编码RNA SNHG8在EB病毒相关胃癌中的表达及其临床意义. 中华病理学杂志 2017; 46: 84-87
9 孟菲菲, 司君利, 刘璐, 崔京远, 亓玉琴, 吕梅. 长链非编码RNAMEG3在胃癌中的表达及其与预后的关系. 中国肿瘤临床 2016; 43: 659-662
10 潘涛, 俞振佳, 吴熊焰, 苏丽萍. 长链非编码RNA调控胃癌侵袭和转移的研究进展. 上海交通大学学报(医学版) 2016; 36: 1388-1393
11 范钰, 蒋孟林, 卫菲菲, 邹晨. 小干扰RNA下调长链非编码RNA TUG1表达对人胃癌细胞迁移和侵袭的影响. 中华实验外科杂志 2016; 33: 1974-1976
12 董宪喆, 胡园, 刘屏, 路玉盼. lncRNA作为竞争性内源RNA调控胃癌进程的研究进展. 中国药理学通报 2016; 32: 1185-1189
13 周立生, 邓标, 裘正军. 肌动蛋白纤维相关蛋白1-反义RNA1在胃癌中异常表达的意义及相关功能. 中华实验外科杂志 2016; 33: 2206-2209
14 Yang L, Han S, Sun Y. An IL6-STAT3 loop mediates resistance to PI3K inhibitors by inducing epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell expansion in human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 453: 582-587 [PMID: 25285632 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.09.129]
15 Duan JJ, Qiu W, Xu SL, Wang B, Ye XZ, Ping YF, Zhang X, Bian XW, Yu SC. Strategies for isolating and enriching cancer stem cells: well begun is half done. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 2221-2239 [PMID: 23540661 DOI: 10.1089/scd.2012.0613]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1671-1674

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1671

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

中西医结合在免疫性肝病合并胃炎的临床效果及安全性

涂 波, 吴伟民

涂波, 吴伟民, 建德市中医院肝病科 浙江省建德市 311600

涂波, 副主任医师, 主要从事感染性疾病、病毒性肝炎方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由涂波完成; 研究过程由涂波与吴伟民完成; 试剂提供与数据分析由涂波与吴伟民完成; 本论文写作由涂波完成.

通讯作者: 涂波, 副主任医师, 311600, 浙江省建德市新安江健康北路1号, 建德市中医院肝病科. bo.tu@jiande.tcm.com
电话: 0571-4721341

收稿日期: 2017-04-27
修回日期: 2017-05-09
接受日期: 2017-05-17
在线出版日期: 2017-06-28

Clinical efficacy and safety of integrated traditional Chinese and Western medicine in elderly autoimmune liver disease patients with gastritis

Bo Tu, Wei-Min Wu

Bo Tu, Wei-Min Wu, Department of Hepatology, Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiande 311600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Bo Tu, Associate Chief Physician, Department of Hepatology, Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1 Jiankang North Road, Xin'an River, Jiande 311600, Zhejiang Province, China. bo.tu@jiande.tcm.com

Received: 2017-04-27
Revised: 2017-05-09
Accepted: 2017-05-17
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy and safety of integrated traditional Chinese and Western medicine in elderly autoimmune liver disease patients with gastritis.

METHODS

From January 2010 to June 2016, 56 elderly autoimmune liver disease patients with gastritis were randomly divided into a control group (n = 28) and an observation group (n = 28). Both groups were treated by Western medicine symptomatic support, and the observation group was additionally given Chinese medicine decoction. The clinical efficacy and safety of the two groups were compared.

RESULTS

Before treatment, there was no significant difference in alanine transaminase (ALT) or glutamyl transpeptidase (GGT) between the two groups (P > 0.05). After treatment, ALT (45.31 IU/L ± 10.04 IU/L *vs* 68.42 IU/L ± 11.46 IU/L) and GGT (41.46 IU/L ± 10.24 IU/L *vs* 52.17 IU/L ± 11.25 IU/L) were significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05). There was no significantly difference in the rate of adverse effects between the two groups (P > 0.05).

CONCLUSION

Traditional Chinese medicine decoction combined with Western medicine symptomatic support can improve the liver function of elderly autoimmune liver disease patients with gastritis, without increasing the rate of adverse effects.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
自身免疫性疾病联合胃炎是临床上常见的疾病, 且随着人们生活水平及生活方式的改变, 导致该疾病发生率呈现上升趋势, 如何选择更好的治疗提高临床治疗效果, 能为临床治疗提供依据具有重要的意义.

同行评议者
钦丹萍, 教授, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科; 张雅丽, 主任医师, 黑龙江省中医药科学院

研发前沿
自身免疫性疾病联合胃炎的治疗一直是临床关注的问题, 对症支持治疗虽然能改善患者症状, 但是预期较差, 治疗过程中患者如何选择治疗药物、药物安全性等均需要综合考虑.

Key Words: Traditional Chinese and Western medicine; Autoimmune liver disease; Gastritis; Clinical efficacy; Safety

Tu B, Wu WM. Clinical efficacy and safety of integrated traditional Chinese and Western medicine in elderly autoimmune liver disease patients with gastritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1671-1674 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1671.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1671

摘要

目的

探讨中西医结合在老年自身免疫性肝病合并胃炎患者中的临床效果及安全性.

方法

取2010-01/2016-06医院收治老年自身免疫性肝病合并胃炎患者56例, 随机数字法分为对照组(n = 28)和观察组(n = 28). 对照组采用西医对症支持治疗, 观察组在对照组基础上联合中医汤药治疗, 比较2组临床疗效及安全性.

结果

2组治疗前谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)水平比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后与对照组相比, ALT水平(45.31 IU/L±10.04 IU/L *vs* 68.42 IU/L±11.46 IU/L)、GGT水平(41.46 IU/L±10.24 IU/L *vs* 52.17 IU/L±11.25 IU/L), 均低于对照组(P<0.05); 2组不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05).

结论

老年自身免疫性肝病合并胃炎患者在西医对症支持治疗基础上联合中医汤药治疗效果理想, 有助于改善患者肝功能, 并且药物安全性较高, 值得推广应用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中西医结合; 自身免疫性肝病; 胃炎; 临床效果; 安全性

应用要点
自身免疫性疾病联合胃炎患者采用中西医结合治疗能取得预期的治疗效果, 药物安全性较高, 为临床治疗提供依据和参考.

核心提要: 临床中对于自身免疫性疾病联合胃炎患者采用中西医结合治疗效果理想, 药物安全性较高. 同时, 中西医结合治疗方法的实施能提高患者治疗效果, 临床应用价值高.

涂波, 吴伟民. 中西医结合在免疫性肝病合并胃炎的临床效果及安全性. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1671-1674 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1671.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1671

0 引言

自身免疫性肝病是由于患者自身免疫系统引起的慢性肝炎综合征, 容易引起肝实质细胞损坏, 从而造成患者肝区疼痛及内分泌功能紊乱, 严重者将会引起肝硬化、肝功能衰竭等, 威胁患者生命[1]. 自身免疫性肝病多发生在老年人群中, 可以分为自身免疫性肝硬化、原发性肝硬化性胆管炎及原发性胆汁肝硬化[2]. 慢性萎缩性胃炎多发于老年人群中, 发病后临床表现为消化不良、上腹部饱胀或疼痛等, 严重者将会引起出血、溃疡、穿孔等, 影响患者健康[3]. 对于老年自身免疫性肝病合并胃炎患者两种疾病将会相互补充, 进一步加剧疾病发展. 文献报道[4]显示: 将中西医结合方法用于老年自身免疫性肝病合并胃炎中效果理想, 安全性较高, 能提高临床效果, 但是该结论尚未得到证实. 为了探讨中西医结合在老年自身免疫性肝病合并胃炎患者中的临床效果及安全性. 取2010-01/2016-06医院收治老年自身免疫性肝病合并胃炎患者56例作为研究对象, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2010-01/2016-06医院收治老年自身免疫性肝病合并胃炎患者56例, 随机数字法分为对照组和观察组. 对照组28例, 男16例, 女12例, 年龄24-48岁, 平均年龄为36.41岁±3.68岁, 胃炎病程2-14年, 平均病程为5.31年±1.03年. 观察组28例, 男19例, 女9例, 年龄23-49岁, 平均年龄为37.15岁±3.74岁, 胃炎病程2-15年, 平均病程为5.42年±1.17年.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合2002年美国肝病学会指南临床中自身免疫性肝病临床诊断标准; (2)符合《内科学》胃炎临床诊断标准; (3)均经过生化指标、影像学检查得到确诊; (4)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符合纳入标准及临床诊断标准者; (2)排除资料不全或难以配合治疗者. 2组患者性别、年龄

表 1　2组治疗前、治疗后4 wk肝功能水平比较 (n = 28, mean ± SD, IU/L)

分组	ALT		GGT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	211.35 ± 34.61	45.31 ± 10.04	157.53 ± 17.58	41.46 ± 10.24
对照组	218.43 ± 35.41	68.42 ± 11.46	154.53 ± 16.03	52.17 ± 11.25
t值	0.194	18.361	1.204	19.437
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

ALT: 谷丙转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶.

表 2　2组治疗4 wk后药物不良反应发生率比较 (n = 28, n(%))

分组	恶心、呕吐	腹泻	血压异常	药物过敏	发生率
观察组	1(3.57)	1(3.57)	1(3.57)	0(0.00)	3(10.71)
对照组	1(3.57)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.57)	2(7.14)
χ^2值					0.194
P值					>0.05

名词解释

自身免疫性肝病: 是由于患者自身免疫系统引起的慢性肝炎综合征, 容易引起肝实质细胞损坏, 从而造成患者肝区疼痛及内分泌功能紊乱, 严重者将会引起肝硬化、肝功能衰竭等, 威胁患者生命.

及胃炎病程差异无统计学意义.

1.2.2 治疗: 入院后完善相关检查, 了解患者疾病严重程度、病因等, 根据检查结果制定相应的治疗方案. 2组入院后均加强胃炎基础疾病治疗, 加强患者饮食调理、生活习惯纠正、合理休息及情绪调整, 每次口服2粒果胶铋, 0.25 g克拉霉素, 2次/d[5,6]. 对照组采用西医对症支持治疗: 每次口服50 mg甘利欣胶囊, 3次/d, 连续服用4 wk(1个疗程)[7,8]. 观察组在对照组基础上联合中医汤药治疗方药: 黄芪15 g、虎杖12 g、丹参12 g、赤芍9 g、郁金9 g、大黄9 g, 水煎煮, 1剂/d, 250 mL/次, 分早晚服用, 连续服用4 wk(1个疗程)[9,10].

1.2.3 观察指标: (1)肝功能指标. 观察2组治疗前、治疗后4 wk肝功能水平, 包括: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)及谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)值; (2)安全性. 观察2组治疗4 wk恶心、呕吐、腹泻、血压异常、药物过敏发生率情况.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组治疗前、治疗后4 wk肝功能水平比较 2组治疗前ALT、GGT水平比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后与对照组相比, ALT水平(45.31 IU/L±10.04 IU/L *vs* 68.42 IU/L±11.46 IU/L)、GGT水平(41.46 IU/L±10.24 IU/L *vs* 52.17 IU/L±11.25 IU/L), 均低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组治疗4 wk后安全性比较 观察组不良反应发生率为10.71%, 对照组为7.14%, 2组不良反应发生率差异无统计学意义(P>0.05, 表2).

3 讨论

自身免疫性疾病临床多表现为黄疸、发热、关节炎等, 并且与急性感染、黄疸等具有较高的相似性, 由于病毒抗原表面能通过分子模拟联合肝脏抗原等形成交叉反应, 导致肝脏受到攻击, 再加上患者伴有胃炎, 导致机体营养和免疫力交叉, 加剧疾病发展[11,12]. 从中医角度来说[13], 自身免疫性肝病属于“黄疸”等范畴, 由于患者疫毒郁结与肝脏, 导致肝气不通、气血运行不畅, 导致机体发生气滞血瘀、热毒下注. 近年来, 中西医结合在老年自身免疫性肝病合并胃炎患者中得到应用, 且效果理想.

本研究中, 2组治疗前ALT、GGT水平比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后ALT、GGT水平, 低于对照组(P<0.05). 由此看出: 老年自身免疫性肝病合并胃炎患者在西医对症支持治疗基础上联合中医汤药治疗有助于改善患者肝功能水平, 提高患者恢复.

甘利欣胶囊是甘利欣胶囊患者中常用的治疗药物, 具有抗感功能, 能保护肝脏细胞膜

同行评价
本文立论有意义, 研究方法选择合理, 结论可信.

并且改善肝功能[14]. 中医也是老年自身免疫性肝病合并胃炎患者中常用的治疗药物, 方药由: 黄芪、虎杖、丹参、赤芍、郁金、大黄. 方药中, 黄芪具有补气固表、利水退肿、脱毒排脓等功效; 虎杖味苦、微寒, 具有散瘀定痛、止咳化痰等功效; 丹参具有活血, 改善微循环、增加冠脉流量等功效; 赤芍发挥行淤、止痛功效; 郁金发挥活血止痛、行气解郁功效; 大黄具有调节免疫、抗感染、解热等功效; 诸药共奏, 能发挥免疫双向调节、解毒活血、扶正祛邪等效果[15]. 临床上, 老年自身免疫性肝病合并胃炎患者在西医对症支持治疗基础上联合中医汤药治疗效果理想, 能发挥中医、西医治疗优势, 达到优势互补, 从而能有效地改善患者症状, 提高临床效果. 本研究中, 观察组不良反应发生率为10.71%, 对照组为7.14%, 2组不良反应发生率差异无统计学意义(P>0.05). 由此看出: 老年自身免疫性肝病合并胃炎患者在西医对症支持治疗基础上联合中医汤药治疗效果理想, 药物的联合使用不会增加药物不良反应发生率, 安全性较高, 能充分发挥患者主观能动性.

总之, 老年自身免疫性肝病合并胃炎患者在西医对症支持治疗基础上联合中医汤药治疗效果理想, 有助于改善患者肝功能, 并且药物安全性较高, 值得推广应用.

4 参考文献

1 白玉. 老年自身免疫性肝病的临床特征及治疗方法分析. 中国卫生标准管理 2015; 6: 146-147
2 Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, McFarlane E, Underwood JC, Karajeh MA, Gleeson D. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 993-999 [PMID: 26010310 DOI: 10.1038/ajg.2015.139]
3 朱旭光. 老年自身免疫性肝病的临床特征及治疗方法分析. 基层医学论坛 2016; 20: 1041-1042
4 奎映仙. 老年自身免疫性肝病的临床特征及治疗方法分析. 中国社区医师 2016; 32: 40-41
5 Ma X, Qiu K. Chinese consensus on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2015): Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology & amp; Chinese Society of Infectious Diseases. *J Dig Dis* 2017 Apr 27. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28449401 DOI: 10.1111/1751-2980.12479]
6 Couto CA, Bittencourt PL, Porta G, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Guardia BD, Cançado EL. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 592-600 [PMID: 23929663 DOI: 10.1002/hep.26666]
7 万琦兵, 陈礼荣. 疏肝祛风清血法联合泼尼松治疗自身免疫性肝炎30例. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 249-250
8 余海静, 黄加权, 刘阳, 余世敏, 张建军. 白介素-17在自身免疫性肝炎中的作用及其机制研究. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 47-49
9 黄燕. 非酒精性脂肪性肝病对慢性乙型肝炎病程及治疗的影响. 河南医学研究 2014; 23: 159-160
10 艾国, 肖芳, 李兰, 陶然, 黄加权, 严伟明, 宁琴. 实验性自身免疫性肝炎小鼠模型Fas/FasL的表达及凋亡研究. 中西医结合肝病杂志 2013; 23: 211-213
11 钱金花, 徐庆武. 老年自身免疫性肝病的临床特征及治疗. 中国老年学杂志 2013; 33: 4999-5001
12 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015). 临床肝胆病杂志 2016; 32: 9-22
13 周宏华, 向晓星. 自身抗体与Ⅰ型自身免疫性肝炎关系的研究进展. 国际消化病杂志 2014; 34: 313-315
14 李元元, 王立峰, 耿华, 于双杰, 林沪, 吕飒, 陈黎明, 张政, 王福生. 自身免疫性肝病患者外周血淋巴细胞亚群的频率变化及临床意义. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 409-412
15 谭立明, 张玉红, 陈冬莲, 明凤, 李华, 陈娟娟, 王外梅, 熊金旺. 抗髓过氧化物酶及乳铁蛋白抗体对自身免疫性肝炎检测的临床研究. 中国免疫学杂志 2013; 29: 839-843

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1675-1678

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1675

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

超声检查评估肝硬化患者病情发展的意义

尹林凤, 马晨霞

尹林凤, 杭州市余杭区妇幼保健院超声科 浙江省杭州市 311100

马晨霞, 杭州市第一人民医院超声科 浙江省杭州市 310000

尹林凤, 主治医师, 主要从事超声医学方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由尹林凤完成; 研究过程由尹林凤与马晨霞完成; 试剂提供与数据分析由尹林凤与马晨霞完成; 本论文写作由尹林凤完成.

通讯作者: 尹林凤, 主治医师, 311100, 浙江省杭州市余杭区人民大道359号, 杭州市余杭区妇幼保健院超声科.
yin.lf.hospital@yuhang.net.cn
电话: 0571-86224052

收稿日期: 2017-04-01
修回日期: 2017-04-24
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-28

Significance of ultrasonography in evaluating progression of liver cirrhosis

Lin-Feng Yin, Chen-Xia Ma

Lin-Feng Yin, Department of Ultrasound, Maternal and Child Health Care Hospital of Yuhang District of Hangzhou, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Chen-Xia Ma, Department of Ultrasound, the First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Lin-Feng Yin, Attending Physician, Department of Ultrasound, Maternal and Child Health Care Hospital of Yuhang District of Hangzhou, 359 Renmin Avenue, Yuhang District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China. yin.lf.hospital@yuhang.net.cn

Received: 2017-04-01
Revised: 2017-04-24
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To evaluate the significance of ultrasonography in assessing the progression of liver cirrhosis.

METHODS

Seventy patients with cirrhosis were selected from July 2014 to September 2016 at Maternal and Child Health Care Hospital of Yuhang District of Hangzhou. According to whether the patients had gastrointestinal bleeding or not, they were divided into a non-bleeding group (n = 43) and a bleeding group (n = 27). Seventy healthy volunteers were included as a control group. Color Doppler ultrasound was used to measure the diameter, blood flow velocity, blood flow amount and shunt index of the portal vein, splenic vein, and left gastric vein.

RESULTS

The diameter and blood flow amount of the portal vein were significantly higher and the blood flow velocity of the portal vein was significantly lower in the bleeding group than in the non-bleeding group and control group (P < 0.05). The diameter and blood flow amount of the splenic vein were significantly higher and the blood flow velocity of the splenic vein was significantly lower in the bleeding group than in the non-bleeding group and control group (P < 0.05). The diameter and shunt index of the left gastric vein were significantly higher in the bleeding group than in the non-bleeding group and control group (P < 0.05), and in the non-bleeding group than in the control group (P < 0.05).

背景资料
肝硬化是临床上常见的疾病, 多数患者呈现弥漫性肝损害, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗容易伴有多种并发症, 如何采取更好的诊断方法提高临床效果在临床中具有重要的意义.

同行评议者
杨薇, 副主任医师, 副教授, 北京大学肿瘤医院超声科

研发前沿
肝硬化合并消化道出血的诊断一直以来是临床中关注的重点, 传统方法以生化指标等预测为主, 这些方法虽然能了解患者病情变化情况, 但是评估预后较差, 采取有效的方案提高临床诊断效果具有深远的意义.

CONCLUSION
Color Doppler ultrasound can detect the hemodynamics of the portal vein, accurately predict gastrointestinal bleeding, and evaluate the progression of the disease in cirrhotic patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Color Doppler ultrasound; Liver cirrhosis; Gastrointestinal bleeding; Hemodynamics; Diagnostic effect

Yin LF, Ma CX. Significance of ultrasonography in evaluating progression of liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1675-1678 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1675.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1675

摘要

目的
探讨评估肝硬化患者病情发展的意义.

方法
取2014-07/2016-09杭州市余杭区妇幼保健院收治的肝硬化患者70例作为研究对象, 根据是否伴有消化道出血分为无出血组(n = 43)和出血组(n = 27). 取同期入院健康体检者70例, 设为对照组. 采用彩色多普勒超声进行门静脉、脾静脉内径、血流速度、血流量及分流指数等指标测定.

结果
出血组门静脉内径、出血量高于无出血组及对照组(P<0.05); 出血组平均速度, 低于无出血组及对照组(P<0.05); 出血组脾静脉内径、出血量高于无出血组及对照组(P<0.05); 出血组平均速度, 低于无出血组及对照组(P<0.05); 出血组左静脉内径及分流指数大于无出血组及对照组(P<0.05); 无出血组左静脉内径及分流指数大于对照组(P<0.05).

结论
彩色多普勒超声能测定肝硬化门静脉血流动力学改变情况, 准确的预测肝硬化患者消化道出血, 评估患者病情发展, 值得推广应用.

相关报道
肝硬化合并消化道出血常规方法以生化指标预测诊断为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 肝硬化合并消化道出血采用彩色多普勒超声诊断效果理想, 能获得更好的诊断效果.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声检查; 肝硬化; 消化道出血; 血流动力学; 诊断效果

核心提要: 临床中对于肝硬化合并消化道出血的诊断采用彩色多普勒超声效果理想, 能提高临床确诊率. 同时, 该方法的实施能正确的指导临床治疗改善患者预后, 临床应用价值高.

尹林凤, 马晨霞. 超声检查评估肝硬化患者病情发展的意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1675-1678 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1675.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1675

0 引言
肝硬化是临床上常见的疾病, 多数患者呈现弥漫性肝损害, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗容易伴有多种并发症[1], 包括: 消化道出血、感染性肝炎、肝性脑病及呼吸系统损伤等, 而众多并发症中消化道出血引起的死亡率最高. 因此, 临床上加强肝硬化患者消化道出血的诊断对采取有效的措施预防、干预具有重要的意义[2]. 文献报道[3]显示: 在肝硬化患者合并消化道出血患者中采用彩色多普勒超声检查效果理想, 能及时发现血流动力学指标的异常改变情况, 从而及时发现消化道出血, 但是该结论尚未得到进一步证实[4]. 为了探讨彩色多普勒超声在肝硬化患者消化道出血中的诊断效果及价值. 取2014-07/2016-09杭州市余杭区妇幼保健院收治的肝硬化患者70例作为研究对象, 报道如下.

1 材料和方法
1.1 材料 取2014-07/2016-09杭州市余杭区妇幼保健院收治的肝硬化患者70例作为研究对象, 根据是否伴有消化道出血分为无出血组和出血组. 无出血组43例, 男28例, 女15例, 年龄38-80岁, 平均年龄为50.83岁±5.37岁. 肝功能Child-Pugh分级: A级15例, B级14例, C级14例. 出血组27例, 男16例, 女11例, 年龄39-82岁, 平均年龄为51.24岁±5.32岁. 肝功能Child-Pugh分级: A级10例, B级11例, C级6例.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合全国传染病、寄生虫病学分会、肝病学会联合制定的肝硬化临床诊断标准[5]; (2)均生化指标、影像学检查确诊为肝硬化门静脉高压症. 取同期入院健康体检者70例, 设为对照组. 其中, 男43例, 女37例, 年龄39-82岁, 平均年龄为51.35±5.35岁. 排除标准: (1)排除不符合肝硬化临

表 1　3组门静脉内径、平均速度比较 (mean ± SD)

分组	*n*	门静脉内径(cm)	平均速度(cm/s)
无出血组	43	1.40 ± 0.14[a]	17.42 ± 2.69[a]
出血组	27	1.53 ± 0.17[ad]	13.36 ± 2.53[ad]
对照组	70	1.20 ± 0.10	18.42 ± 3.12

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组; [d]*P*<0.01 *vs* 无出血组.

表 2　3组脾静脉内径、平均速度比较 (mean ± SD)

分组	*n*	脾静脉内径(cm)	平均速度(cm/s)
无出血组	43	1.12 ± 0.24[a]	12.43 ± 2.17[a]
出血组	27	1.28 ± 0.33[ad]	11.36 ± 2.01[ad]
对照组	70	0.60 ± 0.15	13.21 ± 2.31

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组; [d]*P*<0.01 *vs* 无出血组.

表 3　3组左静脉指标比较 (mean ± SD)

分组	*n*	胃左静脉内径(cm)	分流指数
无出血组	43	0.48 ± 0.14[ad]	0.13 ± 0.05
出血组	27	0.61 ± 0.11[a]	0.14 ± 0.07[a]
对照组	70	0.36 ± 0.12	0.11 ± 0.04

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组; [d]*P*<0.01 *vs* 出血组.

床诊断标准者; (2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (3)排除合并肝部肿瘤及影响全身血流状态疾病者.

1.2.2 检查: 采用彩色多普勒超声进行检查: 采用美国GE Voluson E8型彩色多普勒超声诊断仪测定患者门静脉血流量, 探头频率为3.5 MHz, 保持仰卧位姿势, 静息状态. 检测内容包括: 门静脉指标(门静脉内径、门静脉平均速度及门静脉血流量)、脾静脉(脾静脉内径、脾静脉平均速度及脾静脉血流量)及胃左静脉(胃左静脉内径及胃左静脉分流指数), 相关操作步骤必须严格遵仪器相关操作步骤进行, 患者每项指标监测3次, 取平均值[6,7].

1.2.3 观察指标: (1)门静脉指标. 观察3组门静脉指标, 包括: 门静脉内径、平均速度、出血量; (2)脾静脉指标. 观察3组脾静脉指标, 包括: 脾静脉内径、脾静脉平均速度及脾静脉血流量; (3)胃左静脉指标. 观察3组胃左静脉指标, 包括: 胃左静脉内径、分流指数.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用*n*(%)表示, 计量资料行*t*检验, 采用mean±SD表示, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组门静脉内径、平均速度比较 出血组门静脉内径高于无出血组及对照组(*P*<0.05); 出血组平均速度, 低于无出血组(*P*<0.05); 无出血组门静脉内径, 高于对照组(*P*<0.05); 无出血组平均速度, 低于对照组(*P*<0.05, 表1).

2.2 3组脾静脉内径、平均速度比较 出血组脾静脉内径高于无出血组及对照组(*P*<0.05); 出血组平均速度低于无出血组及对照组(*P*<0.05); 无出血组脾静脉内径高于对照组(*P*<0.05); 无出血组平均速度低于对照组(*P*<0.05, 表2).

2.3 3组胃左静脉指标比较 出血组左静脉内径及分流指数大于无出血组及对照组(*P*<0.05); 无出血组左静脉内径及分流指数大于对照组(*P*<0.05, 表3).

创新盘点
本研究对肝硬化合并消化道出血的诊断方法进行分析, 并且认为采用彩色多普勒超声能预测肝硬化合并消化道出血情况, 指导临床治疗, 具有显著的效果.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的临床指导意义, 并且对肝硬化合并消化道出血的诊断具有指导作用, 且临床中采用彩色多普勒超声诊断效果理想, 临床应用前景也比较广泛.

名词解释

肝硬化合并消化道出血: 人体肝脏受到致病因素的影响是多方面的, 而肝动、静脉及门静脉的正常生理结构遭到明显的破坏, 从而引起肝血管产生分流, 从而引起肝硬化门静脉高压, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会引起消化道出血.

3 讨论

肝硬化是临床上常见的疾病, 患者并发门静脉高压病理、生理机制相对复杂, 普遍认为[8,9]: 人体肝脏受到致病因素的影响是多方面的, 而肝动、静脉及门静脉的正常生理结构遭到明显的破坏, 从而引起肝血管产生分流, 从而引起肝硬化门静脉高压, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会引起消化道出血, 加剧疾病发展, 影响患者健康[10,11].

近年来, 彩色多普勒超声在肝硬化消化道出血患者诊断中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 出血组门静脉内径高于无出血组及对照组(P<0.05); 出血组平均速度, 低于无出血组(P<0.05); 无出血组门静脉内径, 高于对照组(P<0.05); 无出血组平均速度, 低于对照组(P<0.05). 彩色多普勒超声是临床上常用的诊断方法, 利用该方法能准确的扫描、测定门静脉、脾静脉的血流量, 并且能对肝脏的血流变化进行有效的量化, 该方法具有无创、简便等优势, 利于医师直接从报告中获取门静脉、脾静脉、血流动力学参数, 并且对肝硬化患者的肝储备功能进行间接的评估, 能了解患者病情变化情况, 分析患者是否存在消化道出血, 能作为预测手段[12,13]. 本研究中, 出血组脾静脉内径高于无出血组及对照组(P<0.05); 出血组平均速度低于无出血组及对照组(P<0.05); 无出血组脾静脉内径高于对照组(P<0.05); 无出血组平均速度低于对照组(P<0.05). 但是, 临床上采用彩色多普勒超声检查时准确度受到操作人员技术水平、诊断仪器的性能及检测区域等影响.

因此, 肝硬化患者消化道出血采用彩色多普勒超声诊断时应尽量避免不良影响因素, 提高诊断结果的客观性及准确度[14,15]. 本研究中, 出血组左静脉内径及分流指数大于无出血组及对照组(P<0.05); 无出血组左静脉内径及分流指数大于对照组(P<0.05).

总之, 彩色多普勒超声能测定肝硬化门静脉血流动力学改变情况, 准确的预测肝硬化患者消化道出血, 评估患者病情发展, 值得推广应用.

同行评价

本文通过较详细的病史及辅助诊断, 显示了超声检查对评估肝硬化患者病情发展的意义, 具有临床应用价值.

4 参考文献

1 徐琳琳, 李洁, 韩绍磊, 熊春梅, 李红宇, 刘晨帆, 李建志. 彩色多普勒超声诊断肝硬化门脉血流改变的临床价值. 中国实用医药 2015; 10: 39-40
2 程小飞, 梁雄波, 熊晓红, 李紫平, 高丽意. 超声多普勒测定肝硬化患者门脉系统参数与Fibroscan得分的相关性分析. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 111-112
3 程小飞, 梁雄波, 熊晓青, 唐永丽, 陈萍. 肝硬化患者门静脉、肝动脉血流参数与肝硬度值的关系. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 1180-1181
4 周思举. 肝硬化上消化道出血患者院内感染病原学和耐药性分析及预防对策. 实用临床医药杂志 2015; 19: 167-168
5 Ruíz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, Natcher JJ. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology* 2013; 58: 1732-1741 [PMID: 23703953 DOI: 10.1002/hep.26509]
6 杨绍广. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血临床分析. 吉林医学 2015; 36: 1107-1108
7 刘黎明, 胡东辉. 奥曲肽与垂体后叶素治疗肝硬化上消化道出血的效果评价. 现代预防医学 2015; 42: 3255-3257
8 周兢, 李自清, 徐琳琳, 朱琳娜. 彩色多普勒超声测量椎动脉血流量对后循环缺血的诊断价值. 现代生物医学进展 2013; 13: 6949-6951, 6955
9 陈静. 醋酸奥曲肽治疗肝硬化失代偿期并上消化道出血的疗效观察. 现代诊断与治疗 2015; 26: 2939-2941
10 董静, 潘高峰. 乙肝肝炎肝硬化并发上消化道出血的危险因素logistic回归分析. 临床军医杂志 2015; 43: 85-87
11 谢俊明, 黄莉文, 刘华龙. 彩色多普勒超声对肝硬化上消化道出血门静脉血流动力学改变的诊断价值. 中国现代医生 2013; 51: 90-94
12 Vorobioff JD, Groszmann RJ. Prevention of portal hypertension: from variceal development to clinical decompensation. *Hepatology* 2015; 61: 375-381 [PMID: 24913395 DOI: 10.1002/hep.27249]
13 de Franchis R, Dell'Era A. Invasive and noninvasive methods to diagnose portal hypertension and esophageal varices. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 293-302 [PMID: 24679495 DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.002]
14 周全博, 张岷, 陈炜. 血管内皮生长因子参与门静脉高压症内脏高动力循环. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 611-616
15 李龙辉, 任战领. 彩色多普勒超声对肝硬化上消化道出血患者门静脉血流动力学改变的诊断价值. 中国医学装备 2016; 13: 87-89, 90

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1679-1683

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1679

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响

蒋建华, 陈芝华, 蔡晓洁

蒋建华, 玉环县坎门街道社区卫生服务中心门诊急诊科 浙江省玉环县 317600

陈芝华, 玉环县中医院急诊科 浙江省玉环县 317600

蔡晓洁, 浙江省肿瘤医院肿瘤科 浙江省杭州市 310022

蒋建华, 主要从事门诊急诊科患者的护理工作.

作者贡献分布: 课题的设计、数据分析及论文写作由蒋建华完成; 研究过程由蒋建华、陈芝华及蔡晓洁完成.

通讯作者: 蒋建华, 317600, 浙江省玉环县坎门街道振兴路255号, 玉环县坎门街道社区卫生服务中心门诊急诊科.
j.h.jiang@shequ.center.com
电话: 0576-87518998

收稿日期: 2017-04-21
修回日期: 2017-05-11
接受日期: 2017-05-17
在线出版日期: 2017-06-28

Preventive effect of prospective evaluation combined with graded prevention on stress ulcer in emergency patients

Jian-Hua Jiang, Zhi-Hua Chen, Xiao-Jie Cai

Jian-Hua Jiang, Department of Outpatient and Emergency, Yuhuan County Kanmen Street Community Health Service Center, Yuhuan 317600, Zhejiang Province, China

Zhi-Hua Chen, Department of Emergency Medicine, Yuhuan County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yuhuan 317600, Zhejiang Province, China

Xiao-Jie Cai, Department of Oncology, Zhejiang Tumor Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Jiang, Department of Outpatient and Emergency, Yuhuan County Kanmen Street Community Health Service Center, 255 Zhenxing Road, Kanmen Street, Yuhuan 317600, Zhejiang Province, China. j.h.jiang@shequ.center.com

Received: 2017-04-21
Revised: 2017-05-11
Accepted: 2017-05-17
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of prospective evaluation combined with graded prevention on the incidence of stress ulcer in emergency patients.

METHODS

From January 2011 to June 2013, 142 emergency patients treated at our hospital were included in a control group and given normal intervention, while 163 emergency patients treated from July 2013 to January 2016 at our hospital were included in an observation group and given prospective evaluation combined with graded intervention. The incidence of stress ulcer, bleeding time, length of stay and satisfaction rate were compared between the two groups.

RESULTS

The incidence of stress ulcer was significantly lower in the observation group than in the control group (13.49% *vs* 32.39%, $P < 0.05$). The bleeding time and hospital stay were significantly shorter in the observation group than in the control group (2.65 d ± 2.43 d *vs* 4.27 d ± 2.01 d, 17.44 d ± 8.67 d *vs* 22.67 d ± 7.95 d, $P < 0.05$). Of the 163 patients in the observation group, 97 were very satisfied, 57 were moderately satisfied, 4 were satisfied, and

背景资料
大面积烧伤、严重外伤、脑外伤、颅内疾病、腹部手术、多器官衰竭、慢性肾功能衰竭等患者应激性溃疡的发病率较高, 因而如何降低上述患者应激性溃疡的发病率, 是促进患者恢复, 提高生活质量的关键之一.

同行评议者
刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

研发前沿
比较普通干预和前瞻性评估联合分级预防干预对急诊患者应激性溃疡发病的影响, 进而探究前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响.

5 were not satisfied with the intervention. Of the 142 patients in the control group, 59 were very satisfied, 55 were moderately satisfied, 18 were satisfied, and 10 were not satisfied with the intervention. The rate of satisfaction with the intervention was significantly higher in the observation group than in the control group (94.46% *vs* 80.27%, $P < 0.05$).

CONCLUSION
Prospective evaluation combined with graded prevention can significantly reduce the incidence of stress ulcer, shorten bleeding time and hospitalization time, and improve patient satisfaction in emergency patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Emergency department; Prospective evaluation; Graded prevention; Stress ulcer

Jiang JH, Chen ZH, Cai XJ. Preventive effect of prospective evaluation combined with graded prevention on stress ulcer in emergency patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1679-1683 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1679.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1679

摘要

目的
探究前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响.

方法
选取2011-01/2013-06玉环县坎门街道社区卫生服务中心门诊急诊科收治的142例急诊患者为对照组, 给予普通干预, 选取2013-07/2016-01收治的163例急诊患者为观察组, 给予前瞻性评估联合分级预防干预. 比较2组患者应激性溃疡发病率、出血时间、住院时间和对干预的满意率.

结果
观察组和对照组患者应激性溃疡发病率分别为13.49%和32.39%, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 观察组患者的出血时间和住院时间短于对照组患者, 差异具有统计学意义(2.65 d±2.43 d *vs* 4.27 d±2.01 d, 17.44 d±8.67 d *vs* 22.67 d±7.95 d, $P<0.05$). 观察组163例患者中97例非常满意, 57例满意, 4例一般, 5例不满意, 对照组142例患者中59例非常满意, 55例满意, 18例一般, 10例不满意, 观察组和对照组患者对干预的满意率分别为94.46%和80.27%, 观察组显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论
给予急诊患者前瞻性评估联合分级预防能够显著降低应激性溃疡发病率, 缩短出血时间和住院时间, 提高患者对干预的满意率, 可以在临床上进一步推广和使用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急诊; 前瞻性评估; 分级预防; 应激性溃疡发病

核心提要: 本研究给予急诊患者前瞻性评估联合分级预防能够显著降低应激性溃疡发病率, 缩短出血时间和住院时间, 提高患者对干预的满意率. 干预人员只有充分认识到患者所存在的风险, 才能够根据风险评估结果做好有效的环节控制, 落实好各分级强化措施, 及时规避风险, 有效预防应激性溃疡的发生.

蒋建华, 陈芝华, 蔡晓洁. 前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1679-1683 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1679.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1679

0 引言

应激性溃疡是急性胃膜病变, 指在危急重症或重大创伤等应急情况下, 胃十二指肠黏膜出现渗血、糜烂、溃疡等病变, 严重的出现上消化道出血、胃十二指肠穿孔等症状而加重病情, 对患者生命产生了严重威胁[1]. 由于应激性溃疡发病迅速, 且位于溃疡下面的血管不能形成血栓, 因而应激性溃疡的主要表现是出血, 多发生在疾病2-15 d内, 且通常难以控制[2]. 已有研究[3,4]指出, 大面积烧伤、严重外伤、脑外伤、颅内疾病、腹部手术、多器官衰竭、慢性肾功能衰竭等患者应激性溃疡的发病率较高, 因而如何降低上述患者应激性溃疡的发病率, 是促进患者恢复, 提高生活质量的关键之一. 分级预防法是指根据病情严重程度不同的患者进行分级, 并分别给予针对性预防干预的方法[5]. 本研究对前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响进行了探究, 以期能有效降低急诊患者应激性溃疡的发病率. 现分析报道如下.

相关报道
戴海燕等在分级干预预防人工髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的效果评价中指出分级干预能够有效预防下肢深静脉血栓形成, 本研究以此为参考比较普通干预和前瞻性评估联合分级预防干预对急诊患者应激性溃疡发病的影响, 进而探究前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2013-06玉环县坎门街道社区卫生服务中心门诊急诊科收治的142例急诊患者为对照组, 选取2013-07/2016-01医院收治的163例急诊患者为观察组. 对照组142例患者中男性91例, 女性50例. 年龄为19-86岁, 平均年龄为40.36岁±9.14岁. 其中66例脑血管病患者, 36例休克患者, 24例多器官衰竭患者, 9例慢性肾功能衰竭患者, 7例烧伤患者. 观察组163例患者中男性107例, 女性56例. 年龄为18-87岁, 平均年龄为41.35岁±9.86岁. 其中75例脑血管病患者, 35例休克患者, 21例多器官衰竭患者, 19例慢性肾功能衰竭患者, 13例烧伤患者. 2组患者一般资料差异不具有统计学意义(P>0.05). 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)年龄≥18周岁的患者; (2)自愿参加本项研究并已经签署知情书的患者. 排除标准: (1)入院前已有消化道出血的患者; (2)正在接受质子泵抑制剂治疗的患者; (3)意识不清晰, 无法沟通的患者. 应激性溃疡诊断标准[6]: (1)便血、黑便或潜血试验阳性, 大便隐血化验结果连续3次为阳性; (2)胃管回抽液或胃肠减压管呈现黑色、红色或咖啡色.

1.2.2 分组与干预: 对照组给予普通干预. 给予常规预防应激性溃疡的健康教育和干预, 包括饮食干预、病情检测、心理情绪干预等. 观察组给予前瞻性评估联合分级预防干预. 前瞻性评估: 患者入院后, 首先对其进行分级, 根据患者年龄、病情严重程度、病史等情况将患者分为高危组、中危组和低危组. 并制作床头标志: 绿色为低危组, 黄色为中危组, 红色为高危组. 患者有如下症状即诊断为高危组: (1)影像学显示小脑、脑干有大面积梗死; (2)出现昏迷、高热、癫痫、球麻痹等临床表现; (3)有消化道病史, 频繁呃逆、呕吐、恶心等消化道溃疡先兆的临床症状. 干预: (1)低危组: 加强各班责任干预人员对应激性溃疡的基础干预和观察, 切实落实预防包括健康教育、观察等的应激性溃疡的基础措施. 严格卧床, 保持呼吸道的畅通, 头采取侧卧位, 抬高15°左右, 经常清除口腔内异物, 进行口腔干预, 降低细菌的驻留量. 保持室内安静和清洁, 勤换被褥和衣物等; (2)中危组: 在低危组的干预基础上对患者进行积极巡视, 及时发现异常并采取相应措施进行干预. 了解患者心理, 加强健康宣传教育. 入院后24 h即可进行鼻饲, 第1天每2-3 h进行1次鼻饲, 以50-100 mL水和纯米汤为主, 总入量约2500 mL, 第2天以后每天间断性给予500-1000 mL肠内营养混悬液, 每2-3 h进行1次以50-100 mL水和纯米汤为主的鼻饲; (3)高危组: 在中危组的干预基础上加强对消化道出血的检测, 每次鼻饲饮食后注食前均回抽胃液进行观察, 若发现咖啡色胃液则立刻送检潜血试验, 入院前3 d每天均常规检查胃液隐血, 并常规化验大便. 减少进食, 以流食为主, 多食用低脂、高蛋白、偏碱性、低碳酸化合物的食物, 少食多餐. 同时关注患者的心理和情绪, 若发现患者出现焦虑和不适等, 应对其进行积极的心理干预, 避免患者情绪过激, 促进应激性溃疡发病.

1.2.3 观察指标: 比较2组患者应激性溃疡发病率、出血时间、住院时间和对干预的满意率. (1)记录2组患者应激性溃疡发病率、出血时间、住院时间; (2)满意度: 采用医院自行设计的满意度调查表对患者进行问卷调查, 信效度为0.893, 问卷共25道题, 总分100分, 分数<60分为不满意, 60-74分为一般, 75-90分为满意, >90分为非常满意. 满意率 = [(满意+非常满意)/总例数]×100%.

统计学处理 采用SPSS19.0进行统计学分析, 采用t检验对计量资料进行检验, 采用χ^2检验对计数资料进行检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 应激性溃疡发病率比较 观察组和对照组患者应激性溃疡发病率分别为13.49%和32.39%, 差异具有统计学意义(χ^2 = 5.537, P<0.05, 表1).

2.2 出血时间和住院时间比较 观察组患者的出血时间和住院时间短于对照组患者, 差异具有统计学意义(t = 2.456、2.377, P<0.05, 表2).

2.3 患者满意率比较 观察组和对照组患者对干预的满意率分别为94.46%和80.27%, 观察组显著高于对照组, 差异具有统计学意义(χ^2 = 5.921, P<0.05, 表3).

3 讨论

近年来应激性溃疡的发病率逐年升高, 危急重症或重大创伤后应激性溃疡的的发病可能由以下几个原因导致: (1)上下行的传导纤维对植

创新盘点

本研究对普通干预和前瞻性评估联合分级预防干预对急诊患者应激性溃疡发病的影响进行了比较, 探究了前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响, 为后期临床治疗提供了参考.

应用要点

给予急诊患者前瞻性评估联合分级预防能够显著降低应激性溃疡发病率, 缩短出血时间和住院时间, 提高患者对干预的满意率, 可以在临床上进一步推广和使用.

名词解释

交感神经：植物性神经的一部分. 由中枢部、交感干、神经节、神经和神经丛组成. 中枢部位于脊髓胸段全长及腰髓1-3节段的灰质侧角. 交感干位于脊柱两侧, 由交感干神经节和节间支连接而成, 可分颈、胸、腰、骶和尾5部分. 调节心脏及其他内脏器官的活动.

表 1　应激性溃疡发病率比较 *n*(%)

分组	*n*	初次发作	复发	发病率
观察组	163	9(5.52)	13(7.97)	22(13.49)
对照组	142	18(12.67)	28(19.72)	46(32.39)
χ^2值				5.537
*P*值				0.035

表 2　出血时间和住院时间比较 (mean ± SD, d)

分组	*n*	出血时间	住院时间
观察组	163	2.65 ± 2.43	17.44 ± 8.67
对照组	142	4.27 ± 2.01	22.67 ± 7.95
*t*值		2.456	2.377
*P*值		0.028	0.033

表 3　患者满意率比较 *n*(%)

分组	*n*	非常满意	满意	一般	不满意	满意率
观察组	163	97(59.50)	57(34.96)	4(2.45)	5(3.09)	154(94.46)
对照组	142	59(41.54)	55(38.73)	18(12.67)	10(7.06)	114(80.27)
χ^2值						5.921
*P*值						0.031

物神经中枢产生刺激, 刺激传导胃肠部位, 促进了胃蛋白酶和胃酸等的分泌[7]; (2)交感神经兴奋性增强, 促进交感-儿茶酚胺的分泌, 促进胃黏膜血管收缩, 导致缺血, 降低碱性黏液的分泌, 诱发溃疡[8]; (3)胃黏膜屏障遭受损伤后, 任何能够对胃壁血流产生影响的因素均会影响胃黏膜上皮细胞功能, 削弱胃黏膜屏障, 导致溃疡[9]; (4)患者遭受危急重症或重大创伤后使用大量的抗凝药物和抗血小板药物增大了应激性溃疡后上消化道大出血的发病率[10]. 因而降低应激性溃疡的发病率, 是促进患者恢复, 提高生活质量的关键之一.

干预人员只有充分认识到患者所存在的风险, 才能够根据风险评估结果做好有效的环节控制, 落实好各分级强化措施, 及时规避风险, 有效预防应激性溃疡的发生[11]. 本文研究结果显示, 观察组和对照组患者应激性溃疡发病率分别为13.49%和32.39%, 观察组患者的出血时间和住院时间短于对照组患者, 观察组和对照组患者对干预的满意率分别为94.46%和80.27%, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 这是由于采用前瞻性评估联合分级预防具有以下几个优点: (1)传统的常规干预措施, 无法对重点人群、重要时段等进行针对性的干预, 干预措施落实的情况并不显著. 前瞻性评估通过对患者自身情况进行评估, 将患者分为低危组、中危组和高危组, 能够对不同疾病状况的患者进行针对性关注, 在特殊时期对患者进行加强的干预措施, 同时评估患者的病情程度, 对患者进行动态管理, 落实各级别病情患者的干预措施落实情况, 能够确保干预质量[12,13]; (2)前瞻性评估联合分级预防操作简单, 流程容易掌握, 各医护人员能够较好的掌握患者的病情, 有利于整体干预的实施[14]; (3)标志醒目, 将患者病情分级标志悬挂于床头, 绿色为低危组, 黄色为中危组, 红色为高危组. 能够较好的提醒家属、医护人员、患者自觉参与干预中, 提高对干预措施的依从性[15]; (4)形式多样, 能够提高患者的主动参与意识, 通过健康宣传教育向患者进行健康教育, 能够帮助患者较好的掌握预防应激性溃疡的各类措施, 同时联合责任干预人员对患者的定期检测和督促, 能够极大地提高患者的干预依从性, 从根本上降低应激性溃疡的发病率[16].

总之, 给予急诊患者前瞻性评估联合分级预防能够显著降低应激性溃疡发病率, 缩短出血时间和住院时间, 提高患者对干预的满意率, 可以在临床上进一步推广和使用.

4 参考文献

1 苏婧玲, 刘占举. 溃疡性结肠炎相关结直肠癌变机制研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2008-2012

2 Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Møller M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40: 11-22 [PMID: 24141808 DOI: 10.1007/s00134-013-3125-3]

3 Erstad BL. Stress ulcer prophylaxis: it's that same old wine in a brand new bottle*. *Crit Care Med* 2014; 42: 979-980 [PMID: 24633095 DOI: 10.1097/CCM.0000000000000065]

4 Barletta JF, Sclar DA. Use of proton pump inhibitors for the provision of stress ulcer prophylaxis: clinical and economic consequences. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 5-13 [PMID: 24271943 DOI: 10.1007/s40273-013-0119-5]

5 贺红梅. 应用误吸风险评估及饮食分级护理预防听神经瘤术后误吸. 四川兵工学报 2016; 37: 169-171

6 MacLaren R, Campbell J. Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients*. *Crit Care Med* 2014; 42: 809-815 [PMID: 24365863 DOI: 10.1097/CCM.0000000000000032]

7 Hong MT, Monye LC, Seifert CF. Acid Suppressive Therapy for Stress Ulcer Prophylaxis in Noncritically Ill Patients. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 1004-1008 [PMID: 26139638 DOI: 10.1177/1060028015592014]

8 Barletta JF, Kanji S, MacLaren R, Lat I, Erstad BL. Pharmacoepidemiology of stress ulcer prophylaxis in the United States and Canada. *J Crit Care* 2014; 29: 955-960 [PMID: 25081626 DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.06.025]

9 王超, 袁卫新, 祝闽辉, 陈健康, 赵玉峰. 酸奶对胃溃疡模型大鼠胃黏膜损伤的抑制作用. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1964-1968

10 Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, McArthur C, Cook D, Nielsen N, Pelosi P, Keus F, Guttormsen AB, Moller AD, Møller MH. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 576-585 [PMID: 25880349 DOI: 10.1111/aas.12508]

11 仲伟花, 惠品晶, 颜燕红, 吕琦, 陈剑华, 郭亮, 胡春洪. 血管超声评估颈动脉夹层的前瞻性研究. 中风与神经疾病杂志 2016; 33: 402-405

12 戴海燕, 梁丽萍, 邓尔倚, 吴春娇, 黄丽容, 韩青. 分级干预预防人工髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的效果评价. 广东医学院学报 2014; 32: 655-656

13 钟衬珠, 钟玉娱, 钟爱娟. 分级护理策略在ICU患者预防褥疮中的应用. 广东医学院学报 2014; 32: 924-925

14 蒲萍, 陈琴, 柯燕燕, 马丽萍. 基于吞咽功能筛查的分级护理干预在桥小脑角肿瘤患者中的运用研究. 护士进修杂志 2016; 31: 1450-1452

15 Granholm A, Perner A, Krag M, Hjortrup PB, Haase N, Holst LB, Marker S, Collet MO, Jensen AK, Møller MH. Simplified Mortality Score for the Intensive Care Unit (SMS-ICU): protocol for the development and validation of a bedside clinical prediction rule. *BMJ Open* 2017; 7: e015339 [PMID: 28279999 DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015339]

16 Deane AM, Guyatt GH. Trials on stress ulcer prophylaxis: finding the balance between benefit and harm. Response to Krag et al. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1369 [PMID: 26088911 DOI: 10.1007/s00134-015-3877-z]

同行评价

本文阐述前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响, 且对以后的治疗具有较好的指导作用. 立意新颖, 可行性强, 值得临床中推广.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1684-1687

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1684

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

益生菌对肠炎患儿机体免疫的影响

王绍强

背景资料

轮状病毒肠炎多发生在秋冬季节, 是婴幼儿腹泻中发病率较高的疾病, 患儿发病后常伴有脱水、酸中毒、电解质紊乱等, 严重者将侵犯呼吸、循环及神经等系统, 临床对于轮状病毒肠炎多以免疫球蛋白治疗为主, 如何采取有效的治疗药物对提高患儿免疫具有重要的意义.

王绍强, 天津市泰达医院儿科 天津市 300457

王绍强, 主治医师, 主要从事儿科急症方面的研究.

作者贡献分布: 本文由王绍强独立完成.

通讯作者: 王绍强, 主治医师, 300457, 天津市开发区第三大街65号, 天津市泰达医院儿科.
wangshao1382191@tedanet.com
电话: 022-65202000

收稿日期: 2017-04-25
修回日期: 2017-05-09
接受日期: 2017-05-17
在线出版日期: 2017-06-28

Effect of probiotics on immunity in children with enteritis

Shao-Qiang Wang

Shao-Qiang Wang, Department of Pediatrics, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

Correspondence to: Shao-Qiang Wang, Attending Physician, Department of Pediatrics, Tianjin TEDA Hospital, 65 Third Main Street, Development District, Tianjin 300457, China. wangshao1382191@tedanet.com

Received: 2017-04-25
Revised: 2017-05-09
Accepted: 2017-05-17
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To investigate the clinical effects of probiotics in children with rotavirus enteritis and the effect on immune function.

METHODS

Ninety patients with rotavirus enteritis were randomly divided into either a control group or an observation group. The control group was treated with immunoglobulins. The observation group was treated with probiotics. The levels of T lymphocyte subsets were measured by flow cytometry before and after treatment. The clinical effects of the two groups were compared.

RESULTS

After treatment for 7 d, times to stopping diarrhea (2.43 d ± 0.49 d), vomiting (1.379 d ± 0.24 d), and fever (1.429 d ± 0.47 d) and hospitalization time (3.219 d ± 1.02 d) were significantly shorter in the observation group than in the control group (t = 20.53, 18.99, 22.15, 19.35, P < 0.05); the levels of $CD3^+$ T cells (67.42 ± 10.92 *vs* 58.51 ± 11.24), $CD4^+$ T cells (36.43 ± 6.32 *vs* 32.41 ± 5.46) and $CD4^+/CD8^+$ ratio (1.43 ± 0.3 *vs* 1.21 ± 0.32) were significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05), but the level of $CD8^+$ T cells in the observation group was significantly lower than that in the control group (23.41±4.53 *vs* 27.43± 4.01, P < 0.05).

CONCLUSION

The use of probiotics in children with rotavirus enteritis can reduce the incidence of microflora dysfunction and complications. Immunoglobulins can shorten the hospitalization time and should be selected according to the situation of each patient.

© **The Author(s) 2017.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Probiotics; Immunoglobulin; Rotavirus enteritis; Immunity

同行评议者

陈源, 副教授, 河北医科大学第二医院儿科; 施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

Wang SQ. Effect of probiotics on immunity in children with enteritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1684-1687 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1684.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1684

摘要

目的

探讨益生菌在轮状病毒肠炎患儿中的临床效果及对机体免疫的影响.

方法

取轮状病毒肠炎患儿90例, 电脑随机法分为2组. 对照组采用免疫球蛋白治疗, 观察组采用益生菌治疗, 采用流式细胞仪检测2组治疗前、后T淋巴细胞亚群水平, 比较2组临床效果及对机体免疫的影响.

结果

观察组治疗7 d后止泻时间(2.43 d±0.49 d)、止吐时间(1.379 d±0.24 d),、退热时间(1.429 d±0.47 d)及住院时间(3.219 d±1.02 d), 均短于对照组(t = 20.53、18.99、22.15、19.35, P<0.05); 2组治疗前免疫水平比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后与对照组相比, $CD3^+$(67.42±10.92 *vs* 58.51±11.24)、$CD4^+$(36.43±6.32 *vs* 32.41±5.46)及$CD4^+/CD8^+$(1.43±0.3 *vs* 1.21±0.32)水平, 均高于对照组(P<0.05); 观察组治疗后$CD8^+$水平, 低于对照组(23.41±4.53 *vs* 27.43±4.01, P<0.05).

结论

轮状病毒肠炎患儿采用益生菌治疗能降低菌群紊乱和并发症发生率, 而免疫球蛋白则能缩短住院时间, 应根据每1例患儿情况选择合适方法治疗.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 益生菌; 免疫球蛋白; 轮状病毒肠炎; 机体免疫

核心提要: 临床中对于采用益生菌治疗轮状病毒肠炎患儿治疗效果进行研究, 结果显示: 采用益生菌治疗效果理想, 能提高患儿免疫功能, 具有较高的临床应用价值.

王绍强. 益生菌对肠炎患儿机体免疫的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1684-1687 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1684.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1684

0 引言

轮状病毒感染是引起婴幼儿腹泻的重要原因, 临床上通过轮状病毒疫苗能有效的降低轮状病毒腹泻发生率, 但是限于被接种自身条件、健康状况等, 导致疫苗接种率较低, 难以实现完全预防[1]. 患儿发病后临床表现为腹泻、高烧等, 发病早期如果未得到有效处理, 将会诱发其他疾病, 影响患儿健康[2]. 目前, 临床对于轮状病毒肠炎以纠正电解质紊乱、恢复肠道微生态环境为主, 但是患儿选择何种药物存在争议[3,4]. 文献报道[5,6]显示: 将益生菌用于轮状病毒常用中效果理想, 能提高患儿免疫, 促进患儿早期恢复, 但是该结论尚未得到进一步证实. 为了探讨益生菌在轮状病毒肠炎患儿中的临床效果及对机体免疫的影响. 取2015-03/2016-10天津市泰达医院儿科收治的轮状病毒肠炎患儿90例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-03/2016-10医院收治轮状病毒肠炎患儿90例, 电脑随机法分为2组. 对照组45例, 男27例, 女18例, 年龄3-34 mo, 平均年龄为7.89 mo±2.26 mo, 病程1-3 d, 平均病程为2.1 d±0.4 d, 腹泻次数3-13次, 平均腹泻次数6.31次±2.14次. 观察组45例, 男24例, 女21例, 年龄2-35 mo, 平均年龄为7.69 mo±2.22 mo, 病程1-4 d, 平均病程为1.9 d±0.3 d, 腹泻次数3-14次, 平均腹泻次数6.29次±2.09次. 入组患儿均符合轮状病毒肠炎临床诊断标准[7,8], 均经过生化指标、影像学检查得到确诊. 本课题均经医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 2组性别、年龄、腹泻次数比较差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 入院后完善相关检查, 根据检查结果结合临床表现等制定相应的治疗方案. 2组患儿均给予补液、对症支持治疗. 对照组采用免疫球蛋白治疗: 每次口服1.0 g抗轮状病毒鸡卵黄免疫球蛋白, 3次/d, 连续服用7 d(1个疗程). 观察组采用益生菌治疗: 每次口服0.5 mg双歧杆菌三联活菌片, 3次/d, 连续服用7 d(1个疗程), 比较2组治疗后症状改善时间[9,10].

1.2.2 检测: 2组治疗前、后次日早晨空腹抽取5 mL静脉血, 10 min离心, 速度为3000 r/mim, 采用流式细胞仪检测2组治疗前、后T淋巴

研发前沿
轮状病毒肠炎的治疗一直是临床关注的问题, 免疫球蛋白虽然能满足基本治疗需要, 快速缓解病情发展, 但是对机体免疫影响较大, 增加治疗后复发率. 研究显示: 将益生菌用于轮状病毒肠炎中效果理想, 能提高机体免疫.

相关报道
有研究提出, 采用益生菌治疗能提高机体免疫, 促进患儿恢复.

创新盘点
本研究对采用益生菌在轮状病毒肠炎患儿治疗效果及对机体免疫进行研究、分析，并且认为采用益生菌治疗效果理想，能有效的提高生活质量，促进患儿早期恢复.

表 1　2组治疗7 d后症状改善时间比较 (n = 43, d)

分组	止泻时间	止吐时间	退热时间	住院时间
实验组	2.43 ± 0.49	1.379 ± 0.24	1.429 ± 0.47	3.219 ± 1.02
对照组	3.599 ± 0.58	2.589 ± 0.53	2.379 ± 0.52	5.619 ± 1.32
t值	20.53	18.99	22.15	19.35
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组治疗前、后免疫水平比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	时间	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+/CD8^+$
观察组	治疗前	56.43 ± 7.42	27.89 ± 3.21	31.24 ± 3.41	0.92 ± 0.21
	治疗后	67.42 ± 10.92^{ac}	36.43 ± 6.32^{ac}	23.41 ± 4.53^{ac}	1.43 ± 0.34^{ac}
对照组	治疗前	55.64 ± 7.40	28.13 ± 3.32	31.63 ± 3.54	0.93 ± 0.23
	治疗后	58.51 ± 11.24^{c}	32.41 ± 5.46^{c}	27.43 ± 4.01^{c}	1.21 ± 0.32^{c}

^{a}P<0.05 *vs* 对照组治疗后; ^{c}P<0.05 *vs* 治疗前.

细胞亚群水平, 包括: $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$及$CD4^+/CD8^+$水平[11].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组治疗7d后症状改善时间比较 观察组治疗7d后止泻时间(2.43 d±0.49 d)、止吐时间(1.379 d±0.24 d)、退热时间(1.429 d±0.47 d)及住院时间(3.219 d±1.02 d), 均短于对照组(t = 20.53、18.99、22.15、19.35, P<0.05, 表1).

2.2 2组治疗前、后免疫水平比较 2组治疗前免疫水平比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后与对照组相比, $CD3^+$(67.42±10.92 *vs* 58.51±11.24)、$CD4^+$(36.43±6.32 *vs* 32.41±5.46)及$CD4^+/CD8^+$(1.43±0.3 *vs* 1.21±0.32)水平, 均高于对照组(P<0.05); 观察组治疗后$CD8^+$水平, 低于对照组(23.41±4.53 *vs* 27.43±4.01, P<0.05, 表2).

3 讨论

名词解释
轮状病毒肠炎: 多发生在秋冬季节，发病后常伴有脱水、酸中毒、电解质紊乱等，严重者将侵犯呼吸、循环及神经等系统，影响患儿健康.

轮状病毒肠炎多发生在秋冬季节, 是婴幼儿腹泻中发病率较高的疾病, 患儿发病后常伴有脱水、酸中毒、电解质紊乱等, 严重者将侵犯呼吸、循环及神经等系统[12]. 常规方法以免疫球蛋白治疗为主, 药物能快速改善患儿症状, 抑制病情发展, 但是长期疗效欠佳, 难以达到预期的治疗效果.

近年来, 益生菌在轮状病毒肠炎患儿中得到应用, 且效果理想[13]. 本研究中, 观察组治疗7 d后止泻、止吐、退热时间及住院时间, 均短于对照组(P<0.05). 益生菌是临床上常用治疗药物, 其活性成分为双歧杆菌三联活菌, 能促进肠道微生态恢复, 通过改善S-IgA含量提高患儿免疫, 有助于病情的好转, 并且药物通过定植方式来平衡、改善肠道内微生物群落, 能在肠黏膜表面形成天然屏障, 有助于降低治疗后复发率, 促进患儿早期恢复[14].

本研究中, 观察组治疗后$CD3^+$、$CD4^+$及$CD4^+/CD8^+$水平, 高于对照组(P<0.05); 观察组治疗后$CD8^+$水平, 低于对照组(P<0.05). 由此看出: 益生菌的使用有助于提高患儿免疫.

总之, 轮状病毒肠炎患儿采用益生菌治疗能降低菌群紊乱和并发症发生率, 而免疫球蛋白则能缩短住院时间, 应根据每1例患儿情况选择合适方法治疗.

4 参考文献

1 谢咏梅, 高珊, 王丽媛, 汪志凌. 益生菌与口服免疫球蛋白辅助治疗儿童轮状病毒肠炎的疗效比较. 中国当代儿科杂志 2013; 11: 442

2 王玮, 张露, 占义军, 莫慧琴. 不同剂量美常安对溃疡性结肠炎患儿维持治疗的临床对比研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 59-61

3 Yang BK, Do BJ, Kim EJ, Lee JU, Kim MH, Kang JG, Kim HS, Kim KH, Jang MK, Lee JH, Kim HY, Shin WG. The simple predictors of pseudomembranous colitis in patients with hospital-acquired diarrhea: a prospective observational study. *Gut Liver*

2014; 8: 41-48 [PMID: 24516700 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.1.41]
4 贾蕾, 高志勇, 刘潇潇, 李洪军, 吴钶, 王全意. 北京市5岁以下腹泻输液儿童病毒病原学分布及相关因素分析. 中华疾病控制杂志 2015; 19: 39-41
5 张桂华. 益生菌与口服免疫球蛋白辅助治疗儿童轮状病毒肠炎的疗效比较. 中国医药指南 2015; 15: 77
6 王志坚, 梁敏, 朱美华, 吴展帆, 胡湘. 肌酸激酶同工酶活性在儿童轮状病毒肠炎假性升高中的探讨. 中国妇幼保健 2016; 31: 2892-2894
7 王明星. 口服补锌辅助治疗儿童轮状病毒肠炎的疗效观察. 中国保健营养 2016; 26: 201
8 吴立强, 陈建平, 何念海. 布拉酵母菌与双歧杆菌四联活菌治疗小儿轮状病毒性胃肠炎疗效比较. 重庆医学 2015; 44: 4349-4351
9 庞蓓蓓, 周璇, Kobayashi N, 彭劲松, 王远虹. 2011年和2013年武汉市病毒性胃肠炎病原监测与分析. 中国人兽共患病学报 2016; 32: 457-461
10 谢咏梅, 王丽媛, 高珊, 汪志凌. 口服免疫球蛋白对轮状病毒肠炎患儿肠道SIgA分泌的影响. 四川大学学报医学版 2015; 46: 71-74
11 李英. 血清SIL-2R、IL-8和TNF-α在轮状病毒肠炎发病中的作用及意义. 广东医学 2015; 36: 3351-3353
12 于若谷, 辛晓莉. 秋泻灵联合甘草锌治疗婴幼儿轮状病毒肠炎的临床疗效观察. 重庆医学 2015; 44: 3229-3230
13 李智, 周云, 舒洪娟. 果糖二磷酸钠联合环磷腺苷治疗轮状病毒致小儿心肌损害的疗效. 儿科药学杂志 2014; 20: 18-20
14 Ge WS, Wang YJ, Wu JX, Fan JG, Chen YW, Zhu L. β-catenin is overexpressed in hepatic fibrosis and blockage of Wnt/β-catenin signaling inhibits hepatic stellate cell activation. *Mol Med Rep* 2014; 9: 2145-2151 [PMID: 24691643 DOI: 10.3892/mmr.2014.2099]

同行评价
本文有一定的参考价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：https://www.baishideng.com

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1688-1692

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1688

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

情志护理对急性心肌梗塞患者消化系统、焦虑心理和睡眠质量的改善作用

叶丹丹

背景资料
急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)是冠心病最常见、最危重的类型之一，严重者可发生心律失常、休克、甚至心力衰竭等，对患者的健康和生命构成了危害，采用合理的护理方法尤为必要.

叶丹丹, 义乌市中心医院心血管内科一病区 浙江省义乌市 322000

叶丹丹, 主管护师, 主要从事心内科护理工作.

作者贡献分布: 本文由叶丹丹独立完成.

通讯作者: 叶丹丹, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院心血管内科一病区.
44181901@qq.com
电话: 0579-85209861

收稿日期: 2017-04-14
修回日期: 2017-05-12
接受日期: 2017-05-22
在线出版日期: 2017-06-28

同行评议者
郭巧珍, 主管护师, 护士长, 湖北省武汉市同济医院消化内镜中心, 华中科技大学同济医学院附属同济医院; 尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部

Emotional nursing improves digestive system symptoms, anxiety and quality of sleep in patients with acute myocardial infarction

Dan-Dan Ye

Dan-Dan Ye, Department of Cardiovascular Medicine (Division I), Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dan-Dan Ye, Nurse-in-Charge, Department of Cardiovascular Medicine (Division I), Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 44181901@qq.com

Received: 2017-04-14
Revised: 2017-05-12
Accepted: 2017-05-22
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To observe whether emotional nursing can improve digestive system symptoms, anxiety and quality of sleep in patients with acute myocardial infarction (AMI).

METHODS

Eighty patients with AMI were randomized into a control group and an observation group, with 40 cases in each group. Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given emotional nursing. Digestive system symptoms, anxiety and quality of sleep were compared between the two groups.

RESULTS

After nursing intervention, digestive system symptom scores were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). PSQI score and anxiety score were significantly lower at weeks 1 and 2 than at admission and at week 2 than at week 1 in both groups ($P < 0.05$). PSQI score and anxiety score at weeks 1 and 2 were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Emotional nursing can significantly reduce digestive system symptoms and anxiety and improve the quality of sleep in patients with AMI.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Emotional nursing; Acute myocardial infarction; Digestive system; Anxiety; Quality of sleep

Ye DD. Emotional nursing improves digestive system symptoms, anxiety and quality of sleep in patients with acute myocardial infarction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1688-1692 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1688.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1688

摘要

目的

观察情志护理对急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)患者消化系统、焦虑心理和睡眠质量的改善作用.

方法

将80例AMI患者作为研究对象, 采用随机数字表分为对照组和观察组各40例. 对照组予以常规护理, 观察组在对照组基础上给予情志护理. 观察2组患者消化系统症状、焦虑心理和睡眠质量情况.

结果

干预后, 观察组腹胀、早饱、嗳气、恶心、食欲下降评分均低于对照组(P<0.05). 与入院时比较, 入院1、2 wk时焦虑评分、PSQI评分均不同程度降低, 2组组内比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 与入院1 wk比较, 入院2 wk焦虑评分、匹兹堡睡眠质量指数表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分明显降低(P<0.05); 且与对照组同期比较, 入院1、2 wk焦虑评分、PSQI评分均降低(P<0.05).

结论

情志护理能明显降低AMI患者的消化不良症状和焦虑评分, 提高睡眠质量, 值得临床借鉴.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 情志护理; 急性心肌梗塞; 消化系统; 焦虑程度; 睡眠质量

核心提要: 本研究以急性心肌梗塞患者为研究对象, 采用情志疗法, 包括借情、移情、定情、取情、以情胜情等观察患者消化系统症状、焦虑程度和睡眠质量的改善作用.

叶丹丹. 情志护理对急性心肌梗塞患者消化系统、焦虑心理和睡眠质量的改善作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1688-1692 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1688.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1688

研发前沿
通过情志护理法能明显降低AMI患者的消化不良症状和焦虑程度, 提高睡眠质量.

0 引言

急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)是威胁中老年人身体健康疾病之一, 也是心血管病中发病率和死亡率较高的疾病之一. 由于病情急骤, 在一定程度上使患者的日常生活能力受到限制. 同时, 也使患者遭遇不同程度的食欲减退和焦虑, 睡眠障碍等, 严重影响患者及家属的生活质量和心理情绪. 本研究应用情志护理对AMI患者进行护理, 旨在观察其对患者消化系统症状和焦虑程度、睡眠质量的影响作用. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-10/2017-01义乌市中心医院住院的AMI患者80例作为研究对象, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表法, 随机分为对照组和观察组各40例. 对照组男22例, 女18例; 年龄45-78岁, 平均年龄为58.3岁±8.9岁; Killip分级: Ⅱ级12例, Ⅲ级20例, Ⅳ级8例; 其中合并高血压者20例, 高脂血症8例, 糖尿病12例. 观察组男24例, 女16例; 年龄46-80岁, 平均年龄为60.1岁±9.2岁; Killip分级: Ⅱ级10例, Ⅲ级20例, Ⅳ级10例; 其中合并高血压者22例, 高脂血症6例, 糖尿病12例. 2 组性别、年龄、killip分级及合并症等一般资料比较, 差异均无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 均符合《心血管疾病防治指南与共识》[1]中急性心肌梗死的标准. 症状: 剧烈而持久的胸骨后疼痛, 休息及硝酸酯类药物不能完全缓解, 常伴有烦躁不安、出汗、恐惧或濒死感.

1.2.2 纳入与排除标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)年龄45-80岁, Killip分级为Ⅱ-Ⅳ级者; (3)依从性良好者; (4)均签署知情同意书; (5)均经过医院伦理委员会批准同意. 排除标准: (1)智力、听力或精神障碍者; (2)孕期或哺乳期者; (3)严重肝肾疾病、恶性肿瘤者: (4)严重血液系统疾病者; (5)中途转院、死亡或退出本研

相关报道
季春艳研究表明, 对AMI患者行中医护理干预模式具有非常好的效果, 提升患者生活质量.

创新盘点
通过情志护理法降低AMI患者的消化不良症状和焦虑程度, 提高睡眠质量, 能进一步丰富护理内容, 临床效果较好, 值得推广应用.

表 1　2组干预前后消化系统症状评分比较(n = 40, mean ± SD, 分)

分组	时间	腹胀	早饱	嗳气	恶心	食欲下降
对照组	干预前	3.64 ± 1.53	3.98 ± 1.45	2.78 ± 1.18	2.35 ± 0.54	4.76 ± 1.82
	干预后	2.53 ± 1.28[a]	2.76 ± 1.23[a]	1.34 ± 0.76[a]	1.23 ± 0.51[a]	3.37 ± 1.48[a]
观察组	干预前	3.65 ± 1.54	3.94 ± 1.50	2.81 ± 1.15	2.37 ± 0.58	4.83 ± 1.80
	干预后	1.39 ± 0.87[ad]	1.35 ± 0.76[ad]	0.57 ± 0.28[ad]	0.65 ± 0.18[ad]	2.15 ± 1.01[ad]

[a]P<0.05 *vs* 干预前; [d]P<0.01 *vs* 对照组干预后.

究者.

1.2.3 分组: 对照组: 给予常规护理, 如心理护理、用药护理、体征监测护理、饮食护理、健康教育、休息护理、出院指导等. 观察组: 在对照组基础上进行情志护理法. 具体如下: (1)借情: 对患者采取个体化指导, 即根据患者的喜好、特长、性格等, 帮助患者选择“同质”的音乐, 通过聆听音乐来降低焦虑、抑郁心理和调节胃肠道植物神经的紊乱, 从而增加食欲, 30 min/d; (2)移情: 采取转移患者注意力的方式来分散患者心理负担和降低不良情绪, 如和同病室患友聊天、下棋, 多参加社会交际活动, 避免患者对疾病胡思乱想, 从而加重病情. 还可以通过能增进食欲的食物诱惑患者, 使患者胃液分泌增加, 促进消化, 改善消化不良症状; (3)定情: 即安定神情, 《内经》云“恬淡虚无, 真气从之”. 护士指导患者多静坐宁神, 心无他念, 静坐可以减少机体的缺血缺氧状态, 减少心肌梗塞的发病率. 同时通过定情可以促进气血调和, 调节气血的运行, 改善胃肠道血液分布, 增加食欲; (4)取情: 即通过中医“比类取象”法, 让患者多聆听他人的喜事或欣赏他人美好的事物, 仿佛自己如同其中, 从而保持患者心情快乐. 也可以通过意念获取色香味俱全的食物, 促进唾液分泌和胃肠道蠕动功能, 改善腹胀、腹痛、恶心等症状; (5)以情胜情: 根据中医情志相胜理论, 如“喜胜忧”, 通过开心喜事抑制患者的焦虑抑郁心理, 减少负面情绪的刺激, 从而保持愉悦的心情. 同时, 可以通过多食自己喜欢的食品来克制恶心呕吐, 提高食欲等.

1.2.4 观察指标 观察2组患者的消化系统症状评分, 焦虑评分、睡眠质量情况. 消化系统症状评分[2]将腹胀、早饱、嗳气、恶心、食欲下降5个症状分别按严重程度计分, 0分: 无症状; 1分: 症状轻微, 需注意才能感觉到; 2分: 症状明显, 可耐受, 不影响工作、生活; 3分: 症状明显, 频繁出现或持续存在, 影响工作、生活. 将每个症状得分加权然后求平均值. 焦虑情况[3]采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)24项版本, 评分用0-4分的5级计分法. 得分越高, 焦虑程度越重, 总分为45分. 总分>14分有焦虑; >7分可能有焦虑; <6分没有焦虑. 睡眠质量采用匹兹堡睡眠质量指数表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)[4]进行评价, 包括7个维度, 18个条目, 总分在0-25分之间, 总分越高, 睡眠质量越差, 以PSQI得分≥8分作为睡眠质量好与差的界限.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件处理数据. 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验. P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者消化系统症状评分比较 干预后, 观察组腹胀、早饱、嗳气、恶心、食欲下降评分均低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者焦虑情况比较 与入院时比较, 入院1、2 wk时焦虑评分均不同程度降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 与入院1 wk比较, 入院2 wk明显降低(P<0.05); 且与对照组同期比较, 入院1、2 wk均降低(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者睡眠障碍情况比较 与入院时比较, 入院1、2 wk时PSQI评分均不同程度降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 与入院1 wk比较, 入院2 wk明显降低(P<0.05); 且与对照组同期比较, 入院1、2 wk均降低(P<0.05, 表3).

3 讨论

AMI是心内科常见危重疾病之一, 严重者将会诱发心力衰竭、心力衰竭等并发症. 发作后患者均会出现不同程度的心律失常、焦虑、睡眠障碍等并发症, 尤其担心自己会有生命危险,

应用要点
通过情志护理法能明显降低AMI患者的消化不良症状和焦虑程度, 提高睡眠质量.

表 2　2组患者焦虑情况比较 (n = 40, mean ± SD, 分)

分组	入院时	入院1 wk	入院2 wk
对照组	21.26 ± 10.98	15.67 ± 6.92[a]	10.14 ± 4.72[ac]
观察组	21.68 ± 11.25	12.26 ± 5.83[ae]	7.28 ± 3.62[ace]

[a]P<0.05 *vs* 入院时; [c]P<0.05 *vs* 入院1 wk; [e]P<0.05 *vs* 对照组同期.

表 3　2组患者PSQI情况比较 (n = 40, mean ± SD, 分)

分组	入院时	入院1 wk	入院2 wk
对照组	16.54 ± 4.63	12.87 ± 3.65[a]	9.56 ± 2.68[ac]
观察组	17.25 ± 4.71	10.58 ± 3.14[ae]	6.72 ± 2.14[ace]

[a]P<0.05 *vs* 入院时; [c]P<0.05 *vs* 入院1 wk; [e]P<0.05 *vs* 对照组同期. PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数表.

出现茶饭不思, 沉默不语, 深深陷入抑郁状态, 这些均不利于患者身体恢复, 也增加了心肌梗塞复发的危险因素. 因此在临床上做好药物治疗的同时, 辅以良好的护理方法尤为重要[4,5].

目前临床上关于情志护理方法报道较多[6-9], 疗效不一. 由于AMI患者多表现为情绪焦虑, 时间久了会影响患者心脏血液供应, 使患者心神不宁, 不能完全配合医护人员的治疗, 依从性下降. 因此, 护士应积极采用情志护理进行干预以降低患者焦虑情绪[10,11], 如要求患者每天聆听音乐30 min, 通过聆听自己喜欢的音乐调和机体脏腑的气血, 降低负性情绪. 中医认为“心主神明”. 《素问》: “心者, 君主之官, 神明出焉”. 又曰: “心藏神”、“心者, 五脏六腑之大主也, 精神之所舍也.” 可见心和神志有密切联系. AMI患者多表现为失眠、难以入睡、噩梦等, 导致睡眠障碍. 这与患者的焦虑状态有关, 焦虑可导致患者心慌不安、心悸等, 进而导致睡眠结构的紊乱[12]. 本研究主要采用借情、移情、定情、以情胜情、取情等情志护理方法对AMI患者进行护理, 结果表明, 情志护理能降低观察组患者腹胀、早饱、嗳气、恶心、食欲等评分(P<0.05); 同时也降低患者焦虑程度(P<0.05)和提高患者的睡眠质量(P<0.05), 且干预时间越长PSQI积分越低. 可见情志护理对AMI患者非常重要. 而且本研究中的情志相胜法可抑制悲思引起的气结, 调和阴阳, 从而改善睡眠质量. 这与研究报道[13-15]一致. 可见情志护理可以调畅患者心胸气机运行, 降低焦虑, 改善缺血缺氧状态; 同时还通过刺激交感神经兴奋, 促进消化道各种消化酶的分泌, 增加胃肠蠕动和吸收功能, 降低患者腹胀、早饱、嗳气、恶心、食欲等消化系统症状评分.

总之, 情志护理能明显改善AMI患者的消化不良症状和降低焦虑程度, 提高睡眠质量. 该护理是基于中医情志理论为基础的一种护理方法, 不仅促进了护理学的发展, 而且也丰富了护理学的内容, 值得推广.

名词解释

急性心肌梗塞(AMI): 属冠心病的严重类型, 是心肌的缺血性坏死. 多在冠状动脉病变的基础上, 发生冠状动脉血流急剧减少或中断, 或者心肌需氧量突然增加, 使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致.

4　参考文献

1 胡大一. 心血管疾病防治指南与共识. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 221-225
2 林素平. 护理干预对功能性消化不良患者睡眠质量和消化系统症状的影响. 中华护理教育 2013; 10: 552-554
3 龙芙蓉, 王芳, 包尚懿, 罗珊, 刘影. 情志护理对脑梗死急性期患者焦虑和睡眠障碍的影响. 四川中医 2012; 30: 121-123
4 杨霞, 吴学华, 沈敏敏. 中医特色护理对CCU急性心肌梗死患者PCI术后症状与生活质量的影响. 新中医 2016; 11: 79
5 孙晶. 中医情志护理在急性心肌梗死患者中的应用意义研究. 中国医药指南 2016; 14: 263-263
6 俞志红, 朱利月, 严婷, 周建妹. 有氧运动8周对急性心肌梗死患者睡眠质量及情绪的影响. 中华全科医学 2016; 14: 1439-1441
7 王巍, 王热华, 纪家武, 林力, 林峰, 余银亮. 惊恐障碍与急性心肌梗死患者的心理社会因素研究. 中国全科医学 2016; 19: 1578-1580
8 仲崇媛. 循证护理在急性心肌梗死后心律失常患者中的应用探讨. 中国医学工程 2016; 24: 69-70
9 高敏, 孟欣, 马然. 护理干预对急性心肌梗死患者心绞痛发生率及负面情绪的影响. 实用临床医药杂志 2016; 20: 4-6
10 张静, 顾爱峰, 王静. 中医综合护理对急性心肌梗死患者的疗效观察. 中国医药指南 2016; 14: 282-283
11 杨亚佳, 范雪华, 江溶. 优质护理对急性心肌梗死患者的临床疗效观察. 护士进修杂志 2016; 31: 718-720

同行评价
本文内容新颖，研究设置合理，效果显著，对AMI患者预后有明显作用.

12 赵蓉. 综合护理干预对急性心肌梗死患者治疗疗效及预后的影响. 中国医药指南 2016; 14: 273-273
13 田明明. 情志干预对急性心肌梗死患者心理和生存质量的影响. 河南中医 2014; 34: 1907-1908
14 于利娜, 钱文茹. 中医护理干预对急性心肌梗死患者心理和疗效的影响研究. 河北医学 2015; 21: 1734-1736
15 王雪娟, 刘鹏业, 伍琴琴, 冯倩华. 艾灸加情志护理对急性心肌梗死介入治疗患者近期生活质量影响研究. 辽宁中医药大学学报 2014; 16: 234-236

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): 1693-1696

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1693

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

胃癌术后胃结肠瘘1例报告

于建平, 吉 翔, 李正凯, 韩晓鹏, 李洪涛, 刘宏斌

于建平, 吉翔, 李正凯, 韩晓鹏, 李洪涛, 刘宏斌, 解放军兰州总医院普外科 甘肃省兰州市 730050

于建平, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤及其微创治疗的研究.

基金项目: 甘肃省科技厅科技重大专项基金资助项目, No. 2010GS04390.

作者贡献分布: 于建平与刘宏斌对此文献贡献均等; 此课题由于建平与刘宏斌设计; 研究过程由于建平、吉翔、李正凯、韩晓鹏、李洪涛及刘宏斌操作完成; 数据分析与论文写作由于建平完成.

通讯作者: 刘宏斌, 主任医师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 解放军兰州总医院普外科.
liuhongbin999@163.com
电话: 0931-8994364

收稿日期: 2017-03-14
修回日期: 2017-03-23
接受日期: 2017-05-11
在线出版日期: 2017-06-28

One case of gastrocolic fistula after surgery for gastric cancer

Jian-Ping Yu, Xiang Ji, Zheng-Kai Li, Xiao-Peng Han, Hong-Tao Li, Hong-Bin Liu

Jian-Ping Yu, Xiang Ji, Zheng-Kai Li, Xiao-Peng Han, Hong-Tao Li, Hong-Bin Liu, Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital of PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Supported by: Major Special Project of Gansu Province Science and Technology Department, No. 2010GS04390.

Correspondence to: Hong-Bin Liu, Chief Physician, Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital of PLA, 333 Binhe South Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. liuhongbin999@163.com

Received: 2017-03-14
Revised: 2017-03-23
Accepted: 2017-05-11
Published online: 2017-06-28

Abstract

Gastrocolic fistula is a rare clinical entity. Here we report such a case in a male patient who underwent radical surgery for gastric cancer 13 years ago. He underwent a successful minimally invasive surgery for the treatment of gastrocolic fistula. We also discuss the feasibility and advantages of minimally invasive surgery in the management of gastrocolic fistula.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer postoperative; Gastrocolic fistula; Laparoscopic

Yu JP, Ji X, Li ZK, Han XP, Li HT, Liu HB. One case of gastrocolic fistula after surgery for gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1693-1696 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1693.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1693

摘要

本文对胃癌术后胃结肠瘘患者行微创治疗进行了研究, 对患者术前、术中、术后病历资料进行研究分析, 总结归纳胃癌术后胃结肠瘘患者诊治方案, 分析微创治疗该类患者的可行性及优势. 研究表明, 该类患者术前应尽可能了解患者腹腔状况, 与患者及家属充分交流, 行腹腔镜手术安全可行, 副损伤少, 具有丰富腹腔镜技术经验的外科医师可考虑开展此类手术.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
本文对1例胃癌术后发生胃结肠瘘患者就诊过程作一简述, 胃结肠瘘早期较难发现, 其可发生在患者病程的任何时期, 并非早期必然存在胃结肠瘘, 临床存在漏诊可能. 本文通过对该患者诊疗经过的分析及患者就诊解放军兰州总医院后的诊治进行临床分析, 对该类患者的诊治作一总结.

同行评议者
褚海波, 主任医师, 解放军第89医院普外中心

研发前沿
对于胃癌术后胃结肠瘘的诊治, 对于医师的困惑在于如何尽最大能力去了解患者腹腔状况, 避免漏掉部分病灶, 无法帮助患者改善生活治疗. 同时应用腹腔镜技术如何最大程度减少患者手术副损伤有待于继续探讨, 同时对该类患者手术指征的把握亟待制定评估标准.

关键词: 胃癌术后; 胃结肠瘘; 腹腔镜

核心提要: 胃癌术后胃结肠瘘较为罕见, 对其治疗困扰着医师及患者. 其既不是恶性肿瘤需限期手术, 又害怕存在肿瘤复发加速患者病程, 同时又严重困扰患者生活质量. 对于这样一类手术, 腹腔镜或腹腔镜辅助手术应是较好的选择.

于建平, 吉翔, 李正凯, 韩晓鹏, 李洪涛, 刘宏斌. 胃癌术后胃结肠瘘1例报告. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1693-1696
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1693.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1693

0 引言

胃结肠瘘是一种罕见的胃癌术后并发症, 其病程长, 可发生于术后多年以后, 往往误诊延误治疗. 患者入院后体质较差, 手术难度及风险较高. 现将解放军兰州总医院普外科2016年收治1例胃癌术后胃结肠瘘患者行腹腔镜辅助手术治疗体会作如下报道.

1 病例报告

患者, 男, 45岁, 主因胃癌术后13年, 腹胀、腹泻伴水肿3年入院, 患者2003年因幽门梗阻在我省某医院行“胃癌根治术(结肠前毕Ⅱ式吻合)”, 术后第18日因肠梗阻行小肠部分切除术(未见手术记录及病理), 术后恢复良好. 2013年无明显诱因出现腹胀(饱餐后为著)、腹泻, 约餐后半小时后出现, 呈黄色米汤样, 平均3-4次/d. 伴有眼睑及双下肢浮肿, 伴有嗳气、恶心、嗝出腐臭味气体, 并感纳差、乏力等. 无低热、盗汗, 无腹痛、呕吐. 2014-12就诊于当地县人民医院行胃镜检查提示: 残胃-吻合口炎、残胃潴留, 化验提示: 低蛋白血症(最低白蛋白19 g/L), 服用中药治疗(具体药物不详)并输入“人血白蛋白”后症状有所缓解, 但上述症状仍间断发作. 2015-04再发, 在省某医院住院行胃镜提示: 胃大部切除术后、胃潴留; 结肠镜提示: 镜达横结肠, 所见结直肠黏膜未见明显异常, 考虑诊断为“肠道丢失性低蛋白血症”, 给予输液、补充白蛋白等药物治疗. 同月就诊于北京某医院, 化验大便潜血阳性, 小肠CT重建提示: 胃大部切除术后、中腹部可见胃空肠吻合及横结肠空肠吻合, 左上腹可见横结肠回肠吻合口; 患者服用“莫沙比利、消化酶”药物治疗, 症状改善一般. 2016-03在陕西某医院住院治疗, 给予抑酸、助消化、补充维生素、纠正低蛋白血症后症状好转出院. 2016-07上述症状再次发作, 就诊于13年前行胃癌根治术手术医院, 给予输入人血白蛋白、纠正电解质紊乱、补液后病情好转出院. 1 wk前上述症状再发, 伴有呕吐宿食、显著纳差、乏力等, 再次就诊于当地医院, 给予积极纠正低蛋白血症、纠正电解质紊乱, 并建议转院治疗. 现患者为求进一步诊治, 收住解放军兰州总医院, 行实验室检查: 血常规(门、急诊): 白细胞计数4.14×10^9/L、中性粒细胞计数1.98×10^9/L↓、中性粒细胞百分比47.8%↓、红细胞计数2.64×10^{12}/L↓、血红蛋白84 g/L↓、血小板96×10^9/L. 肾功B+肝功B+电解质(门): 丙氨酸氨基转移酶34 U/L、天门冬氨酸转氨酶48 IU/L↑、白蛋白26.0g/L↓、球蛋白22.3g/L、总蛋白48.3 g/L↓、钙1.85 mmol/L↓、磷0.58 mmol/L↓、镁0.92 mmol/l↓、钾2.69 mmol/L↓、钠146.2 mmol/L↑、氯111.0 mmol/L. 血凝四项: 凝血活酶时间17.1 s↑、活化部分凝血活酶时间43.7 s↑、凝血酶原时间17.1 s↑、国际标准化比值1.48↑、PT百分活动度50.5%↓、PT比率1.48. 胃镜检查示: 胃大切术后, 吻合口黏膜光滑, 输出、输入袢通畅且均可到达第2个吻合口, 沿右侧肠腔进镜达盲端. 印象: 胃-结肠瘘可能. 全消化道造影检查(图1A): 残胃-小肠吻合口显影不规则, 于吻合口左侧可见造影剂进入肠管内(结肠?); 吻合口右下方可见造影剂进入空肠内, 且部分空肠造影剂通过缓慢并扩张. 经多次观察可见前术之左侧肠管造影剂向下行至降结肠内; 印象: 胃癌术后, 残胃-结肠吻合口及残胃-空肠吻合口未见明确异常. 钡灌肠示(图1B): 直肠、乙状结肠、降结肠脾曲依次显影, 蠕动及扩张度良好, 其中乙状结肠位于右侧, 结肠脾曲至横结肠端变细, 可见少许造影剂进入胃底, 经旋转部分造影剂进入横结肠内. 部分小肠亦可见显影. 印象: 结肠脾曲改变, 多考虑吻合口与、结肠及小肠瘘. 口服泛影葡胺造影CT检查示(图1C): 胃大部缺如, 胃-空肠吻合口通畅, 吻合口壁未见明显增厚. 胃-结肠吻合口瘘形成, 残胃内造影剂经瘘口向下流入结肠内, 瘘口直径约1.6 cm. 腹腔结肠及小肠管腔扩张, 其内可见大量造影剂残留, 肠腔内并可见气液平面. 印象: (1)胃大部切除

相关报道
对于胃癌术后或胃切除术后发生瘘的报道较为少见, 绝大部分文献主要围绕如何诊断及如何治疗为重点. 本例患者通过参考国内报道及解放军兰州总医院实际情况, 总结归纳较为全面的诊断方法, 同时选择腹腔镜微创手术, 得到较好的治疗效果.

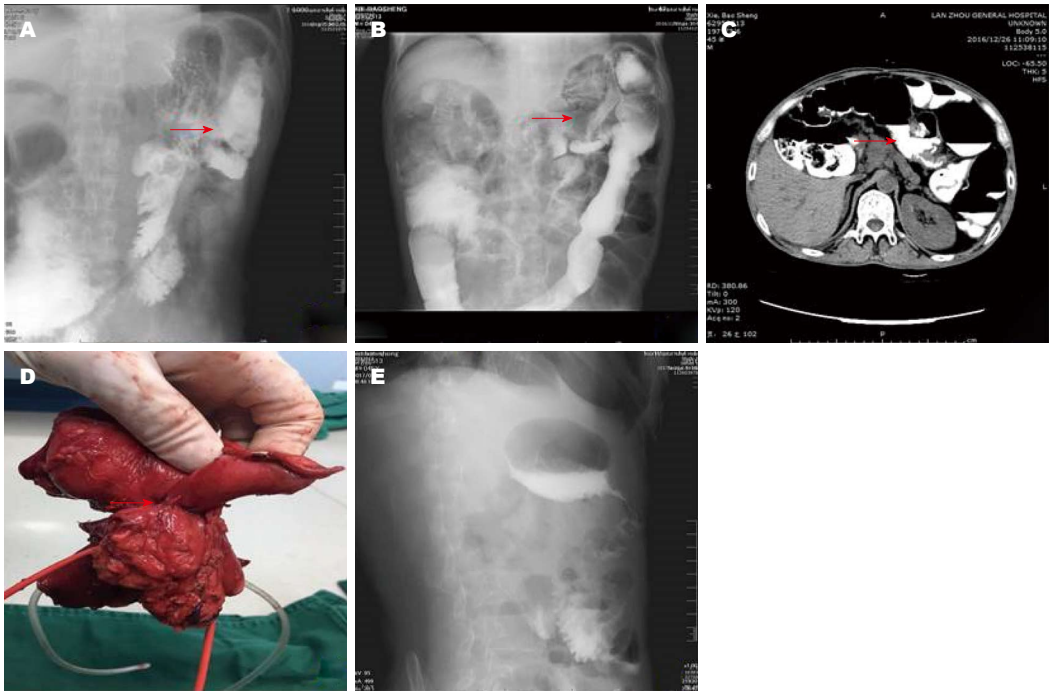


图 1　胃结肠瘘手术前后影像学表现. A: 上消化道造影结肠显影; B: 钡灌肠造影胃显影; C: 胃结肠瘘; D: 术后标本; E: 术后钡餐示消化道通畅.

术后: 胃-空肠吻合口通畅; (2)胃-结肠瘘形成.

入院后给予肠外营养支持治疗, 常规行肠道准备, 行腹腔镜辅助下行: (1)残胃部分切除术; (2)结肠部分切除术; (3)小肠部分切除术; (4)肠黏连松解术; (5)残胃空肠ROUX-Y型吻合术; (6)腹腔引流术; (7)空肠营养造瘘术; 手术方式: 充分游离原手术黏连, 明确手术方式. 游离残胃、输入袢、输出袢及横结肠. 用直线切割闭合器将输入袢、输出袢切割闭合, 同时用2把直线切割闭合器将距胃结肠瘘口远端及近端分别用直线切割闭合器闭合, 将远端与近端结肠用直线切割闭合器行侧侧吻合, 结肠闭合浆肌层缝合加固, 将残胃远端用直线切割闭合器闭合残胃, 空肠远端断端与残胃行胃空肠侧侧吻合, 空肠近端断端与胃空肠吻合口下方40 cm处行空肠空肠侧侧吻合. 术中置入黎氏引流管预防冲洗吻合口, 防止吻合口瘘的发生. 于空肠放置空肠营养管, 术后早期行肠内营养. 术后病理: 符合胃结肠瘘(图1D). 术后钡餐示(图1E): 胃癌术后, 残胃-空肠吻合口未见明确异常; 残胃-结肠吻合口未见显影, 请结合临床.

2 讨论

胃结肠瘘是胃癌根治术后罕见的并发症, 在大多数因良性疾病行胃大部切除后, 因切除范围不足, 导致病变位置残留引起胃结肠瘘, 如穿孔性溃疡、胃泌素瘤等. 但本病例为胃癌患者, 患者未见明显复发, 因此不存在癌组织残留引起胃结肠瘘. 考虑患者术后短期内发生肠梗阻并行手术治疗, 本次复查胃肠镜未见溃疡及新生物, 因此考虑如下4个原因: (1)吻合口瘘或出血引起局部较小范围局限性感染, 引起胃结肠壁腐蚀后局部愈合; (2)手术部位感染后被胃后壁及结肠包裹; (3)吻合时将结肠吻合到横结肠; (4)吻合口溃疡导致胃结肠瘘[1]. 患者术后10年才逐渐有临床症状产生, 因此不排除原瘘口非常小或者近年来胃结肠疾病引起的胃结肠瘘. 国内外目前对本病例的诊断主要依靠内窥镜技术及造影. 本病诊断交困难, 胃结肠镜随可直观发现病灶[2], 但首诊医生漏诊可能性大, 误导了继续诊治, 同时胃肠镜定位也存在不确定性. 根据并病例治疗经验, 我们总结经验如下: (1)胃肠镜均发现胃结肠瘘的存在; (2)行上消化道造影及钡灌肠, 明确诊断瘘口位置, 排除其他瘘的可能; (3)口服泛影葡胺造影剂稀释液后行全腹CT检查, 可评估瘘口位置及大小, 同时可观察腹腔黏连情况, 评估手术难度.

胃结肠瘘患者的治疗以外科手术为主[3], 主要方法为切除瘘周围组织, 同时行消化道重建. 该类患者存在如下特点: (1)本病非恶性肿瘤及急诊患者, 为择期手术患者, 手术时机很

创新盘点

本文诊断方面通过行造影CT检查, 不但明确瘘口的具体位置, 大小, 同时排除其他部位是否存在瘘, 避免漏掉多发病变. 同时造影CT检查可以更直观了解腹腔黏连状况及上次手术方式. 通过采用腹腔镜微创技术, 精准分离, 减少副损伤, 同时可行腹腔镜探查进一步排除肿瘤复发, 避免过度医疗.

应用要点

本文可给读者作为胃癌术后胃结肠瘘患者诊治的参考, 该病例均行较为普遍的检查手段, 大多数医院均可完善检查. 对腹腔镜技术的应用需其他医师进一步验证, 同时也可尝试应用机器人手术系统完成更加精准的手术, 改善患者预后.

同行评价

胃结肠瘘是一种罕见内瘘, 临床症状隐匿, 常导致延迟诊断与治疗. 这是一篇少见的个案报道, 资料齐全, 资料手段先进, 可供临床医生借鉴.

难把握; (2)该类患者病程肠长, 体质较差, 腹部有手术史, 手术风险大; (3)手术切除范围大, 副损伤风险高, 吻合口较多, 花费较高; (4)患者家属要求积极诊治同时对手术风险惧怕; (5)发生吻合口瘘的可能性较正常人高, 一旦发生吻合口瘘, 该类患者可能失去再次行抢救行手术机会; (6)患者家属认为患者可院外生活, 行治疗为提高生活质量, 对于手术医生承受压力较大. 本患者经较长时间术前评估及营养支持后, 患者及家属强烈要求手术后行腹腔镜手术治疗.

解放军兰州总医院普外科评估后行腹腔镜检查术, 患者腹腔黏连严重, 行腹腔镜肠黏连松解术, 可在腔镜下分离出残胃、输入袢、输出袢及升结肠, 明确吻合口位置, 减少副损伤. 因患者腹腔黏连重, 非肿瘤手术, 因此决定行残胃部分切除术, 空肠残胃Y型吻合. 术后吻合后放置黎式引流管预防性冲洗. 手术优势总结: (1)腹腔镜技术优势是减少副损伤, 明确消化道情况, 找到目标肠管位置; (2)行小胃囊Y型吻合可避免继续分离残胃、食管周围黏连, 同时Y型吻合可减少返流; (3)预防性冲洗可避免吻合口瘘再次手术引流; (4)空肠营养管可以早期给予肠内营养, 避免早期经口进食出现胃肠道不适, 同时若患者发生吻合口瘘, 可继续给予肠内营养支持, 减少患者花费, 改善胃肠道功能. 该患者术后恢复良好, 术中饮食可, 顺利拔管、出院.

3 参考文献

1 乔阳, 郑杰, 周帅, 周宝峰, 薛培杰, 王国喜, 顾伏平, 聂明明. 胃大部分切除术后胃结肠瘘 1 例. 人民军医 2016; 59: 1130

2 王晓玲, 于皆平, 冉宗学, 罗和生. 内镜对胃空肠结肠瘘及十二指肠结肠瘘的诊断价值. 中华消化内镜杂志 2003; 20: 129

3 曾维文, 汤琪云. 胃结肠瘘临床误诊2例分析. 江苏医药 2017; 43: 138-140

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): I-V

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: https://www.baishideng.com. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): I

www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.apasl2017.org/#/

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.hepatology.ca/

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages2017.org/

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.asia/

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.estro.org/

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldcancercongress.org/

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: https://am.asco.org/

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.aphpba2017.com/

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.fascrs.org/

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: http://eaes.eu/

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.worldgicancer.com/

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.oeso.org/

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.espen.org/

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aasld.org/

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: https://www.ueg.eu/home/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年6月28日; 25(18): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

陈光 教授
吉林大学第一医院外科学

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

高薇 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

顾生旺 主任医师
解放军第八二医院感染内科

顾岩 教授
上海第九人民医院普外科

韩双印 主任医师
郑州大学人民医院消化内科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

黄培 副主任医师
第二人民医院中医科

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

江建新 主任医师
武汉肿瘤医院胆胰腺外科

蒋小华 副教授
同济大学附属东方医院胃肠外科

金博 教授
解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院药剂科

李勇 副教授
上海中医药大学附属市中医医院消化内科

李哲夫 主任医师
青岛市中心医院肝胆外科

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院

柳增善 教授
吉林大学人兽共患病研究所

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

陆伦根 主任医师
上海交通大学附属第一人民医院消化内科

罗和生 教授
武汉大学人民医院消化内科

马大烈 教授
上海市长海医院病理科

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

梅武轩 教授
湖北科技学院临床医学院

志谢

孟忠吉 教授
湖北医药学院附属太和医院感染科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

谭晓冬 副教授
中国医科大学附属盛京医院胰腺甲状腺外科

王蒙 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝胆外科

王蓉 主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

文彬 研究员
中医药大学脾胃研究所

吴焕淦 教授
上海市针灸经络研究所

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤学

许洪卫 主任医师
大连大学附属新华医院普通外科

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院内分泌与代谢病

禹正杨 副教授
南华大学附属第一医院消化肿瘤外科

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张小晋 主任医师
北京积水潭医院消化内科

张新晨 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院通外科学

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化内科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.